

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 pieniannoksen ritonaviirin kanssa on tarkoitettu HIV-1-infektion antiretroviraaliseen yhdistelmähoitoon aiemmin monia lääkkeitä saaneille aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, 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 pieniannoksen 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 pieniannoksen ritonaviirin kanssa (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Aptivus-valmistetta on aina annettava farmakokineettisenä tehostimena pieniannoksen ritonaviirin kanssa ja muihin antiretroviruslääkkeisiin yhdistettynä. Ritonaviirin valmisteyhteenvetoon 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)

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

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-vuotiaiden 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-oraaliliuosta on saatavana 2–12-vuotiaille (ks. tarkemmat tiedot tämän tuotteen valmisteyhteenvedosta).

Aptivus-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

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

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.

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Vaihto Aptivus kapsleista oraaliliuokseen

Aptivus kapselit eivät ole vaihtokelpoisia oraaliliuoksen kanssa. Kapselisiin verrattuna tipranaviirialtistus on suurempi annosteltaessa sama annos oraaliliuoksena. Oraaliliuoksen koostumus on myös erilainen verrattuna kapselisiin. Huomionarvoista on etenkin oraaliliuoksen korkea E-vitamiinipitoisuus. Nämä molemmat seikat saattavat osaltaan lisätä haittavaikutusriskiä (tyyppi, esiintymistiheys ja/tai vaikeusaste). Sen vuoksi potilaiden ei pidä vaihtaa Aptivus kapsleista Aptivus oraaliliuokseen (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Vaihto Aptivus oraaliliuoksesta kapselisiin

Aptivus oraaliliuos ei ole vaihtokelpoinen kapselien kanssa. Oraaliliuokseen verrattuna tipranaviirialtistus on pienempi annosteltaessa sama annos kapselina. Lasten, joita on aiemmin hoidettu Aptivus oraaliliuksella ja jotka ovat täyttämässä 12 vuotta, pitää kuitenkin vaihtaa kapselisiin, etenkin kapselien paremman turvallisuusprofiilin takia. On huomioitava, että vaihto Aptivus oraaliliuoksesta kapselimuotoon saattaa vähentää altistumista. Sen vuoksi suositellaan, että antiretroviraalihoidon virologista vastetta seurataan tarkasti niillä lapsilla, jotka vaihtavat Aptivus oraaliliuoksesta kapselisiin 12-vuotiaana (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

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 seuranta 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 seuranta 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 kehittyä 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 munuaishäiriö 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 ihohematomia ja hemartrooseja. Joillekin potilaille annettiin ylimääräisesti

hyytymistekijä VIII:aa. Yli puolessa ilmoitetuista tapauksista proteaasineistäjahoitoa 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 ritonaviirin yhdistelmähoitoryhmässä vaikutti olevan 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 verihituleiden aggregaatiota samantyyppisillä pitoisuuksilla kuin Aptivus-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmähoitoa saavilla potilailla on todettu.

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

Aptivus-valmistetta yhdessä pieniannoksen 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 verihituleiden 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 proteaasineistäjiin. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastaville HIV-infektioituneille 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 yhdistelmähoitoon 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 pieniannoksen ritonaviirin kanssa.

Immuunireaktivaation yhteydessä on raportoitu myös autoimmuunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmuunihepatiitti). 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 alenemistä 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 merkittävästi pienentymistä plasmassa. Atatsanaviirin pitoisuuksien merkittävästi pienentymistä 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 estrogeenipuutoksen 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.

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.

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-valmisteen 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-valmisteen samanaikaista käyttöä ei suositella (ks. kohta 4.5).

Bosentaani

Bosentaanin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettavan Aptivus-valmisteen 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 pieniä määriä sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä valmistetta.

Aptivus sisältää makrogoliglyserolirisiiniioleaattia, joka voi aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

Tämä lääkevalmiste sisältää 7 % etanolia (alkoholia), eli enintään 400 mg vuorokausiannosta kohti, joka vastaa 8 ml:aa olutta, tai alle 4 ml:aa viiniä.

Vahingollista niille jotka kärsivät alkoholismista.

Otettava huomioon raskaana olevilla ja imettävillä naisilla, lapsilla sekä riskiryhmillä kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettavan Aptivus-valmisteiden 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-valmisteiden 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.

Yhdistelmätutkimus (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 (deksstrometorfaani), 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 yhdistelmähoidon mahdollinen nettovaikutus on CYP2D6:n on esto, koska ritonaviiri on myös CYP2D6-inhibiittori. Tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon nettovaikutusta CYP1A2:een, CYP2C9:ään ja CYP2C19:ään *in vivo* osoittaa alustavan tutkimuksen perusteella tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon indusoivan CYP1A2:ta ja vähäisemmässä määrin CYP2C9:ää ja P-gp:tä usean päivän hoidon jälkeen. Ei tiedetä, estääkö vai indusoiko tipranaviiri glukuronosyyliitransferaaseja.

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-valmisteiden 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-valmisteiden ja CYP3A:n ja/tai P-gp:n induktorien samanaikainen käyttö saattaa pienentää tipranaviirin pitoisuuksia ja heikentää sen terapeuttista vaikutusta (ks. ko. lääkeaineiden luettelo ja tarkemmat tiedot jäljempänä). Aptivus-valmisteiden 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-valmisteiden 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”). Ellei toisin mainita, taulukossa mainittavissa tutkimuksissa on käytetty Aptivus-valmisteiden 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)		
Nukleosidi- ja nukleotidianalogit eivät vaikuta merkittävästi P450-entsyymijärjestelmän toimintaan, joten Aptivus-valmisteiden annostusta ei tarvitse muuttaa, kun Aptivus-hoitoa käytetään yhdessä näiden lääkkeiden kanssa.		
Abakaviiri 300 mg x 2 (TPV/r 750/100 mg x 2)	Abakaviirin C_{max} ↓ 46 % Abakaviirin AUC ↓ 36 % Pitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty, mutta se saattaa heikentää abakaviirin tehoa. Mekanismi ei tiedossa.	Aptivus-valmisteiden 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).
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)	Didanosiiinin C_{max} ↓ 43 % Didanosiiinin AUC ↓ 33 % Didanosiiinin C_{max} ↓ 24 % Didanosiiinin AUC ↔ Didanosiiinipitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty. Mekanismi ei tiedossa.	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.
Emtrisitabiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Mahdollisia yhteisvaikutuksia munuaisten kuljettajaproteiinien kanssa ei voida täysin poissulkea.	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.

Lamivudiini 150 mg x 2 (TPV/r 750/100 mg x 2)	Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.	Annostusta ei tarvitse muuttaa.
Stavudiini ≥ 60 kg: 40 mg x 2 < 60 kg: 30 mg x 2 (TPV/r 750/100 mg x 2)	Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.	Annostusta ei tarvitse muuttaa.
Tsidovudiini 300 mg x 2 (TPV/r 750/100 mg x 2)	Tsidovudiinin C_{max} ↓ 49 % Tsidovudiinin AUC ↓ 36 % Pitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty, mutta se saattaa heikentää tsidovudiinin tehoa. Mekanismi ei tiedossa.	Aptivus-valmisteeseen 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).
Tenofoviiri 300 mg x 1 (TPV/r 750/200 mg x 2)	Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.	Annostusta ei tarvitse muuttaa.
Muut kuin nukleosidirakenteiset käänteisokopioijaentsyymien 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/ritonaviirin samanaikainen käyttö vähensi etraviriinialtistusta. 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) tehdystä tutkimuksessa ei myöskään havaittu kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia (ks. edellä).	Annostusta ei tarvitse muuttaa.
Rilpiviriini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Rilpiviriinin käyttö yhdessä joidenkin ritonaviirilla tehostettujen proteaasineestäjien kanssa nosti rilpiviriinin pitoisuutta plasmassa.	Rilpiviriinin toksisuuden merkkien tarkkaa seuranta ja mahdollisesti myös annoksen muuttamista suositellaan, kun rilpiviriiniä annetaan samanaikaisesti Aptivus-valmisteeseen/ritonaviiriin kanssa.
Proteaasineestäjät		
Nykyisten hoito-ohjeiden mukaan kahden proteaasineestäjän käyttöä ei yleisesti suositella.		

<p>Amprenaviiri/ritonaviiri 600/100 mg x 2</p>	<p>Amprenaviirin C_{max} ↓ 39 % Amprenaviirin AUC ↓ 44 % Amprenaviirin C_{min} ↓ 55 %</p> <p>Amprenaviiripitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty.</p> <p>Mekanismi ei tiedossa.</p>	<p>Aptivus-valmisteiden ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä amprenaviirin/ritonaviirin kanssa ei suositella.</p> <p>Jos yhdistelmän käyttö katsotaan kuitenkin tarpeelliseksi, plasman amprenaviiripitoisuuksien seuranta on erittäin suotavaa (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Atatsanaviiri/ritonaviiri 300/100 mg x 1 (TPV/r 500/100 mg x 2)</p>	<p>Atatsanaviirin C_{max} ↓ 57 % Atatsanaviirin AUC ↓ 68 % Atatsanaviirin C_{min} ↓ 81 %</p> <p>Mekanismi ei tiedossa.</p> <p>Tipranaviirin C_{max} ↑ 8 % Tipranaviirin AUC ↑ 20 % Tipranaviirin C_{min} ↑ 75 %</p> <p>Atatsanaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa ja tipranaviiri/ritonaviiri indusoi sitä.</p>	<p>Aptivus-valmisteiden ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa ei suositella.</p> <p>Jos yhdistelmän käyttö katsotaan kuitenkin tarpeelliseksi, tipranaviirihoitoon turvallisuuden ja plasman atatsanaviiripitoisuuksien seuranta on erittäin suotavaa (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg x 2</p>	<p>Lopinaviirin C_{max} ↓ 47 % Lopinaviirin AUC ↓ 55 % Lopinaviirin C_{min} ↓ 70 %</p> <p>Lopinaviiripitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty.</p> <p>Mekanismi ei tiedossa.</p>	<p>Aptivus-valmisteiden ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä lopinaviirin/ritonaviirin kanssa ei suositella.</p> <p>Jos yhdistelmän käyttö katsotaan kuitenkin tarpeelliseksi, plasman lopinaviiripitoisuuksien seuranta on erittäin suotavaa (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Sakinaviiri/ritonaviiri 600/100 mg x 1</p>	<p>Sakinaviirin C_{max} ↓ 70 % Sakinaviirin AUC ↓ 76 % Sakinaviirin C_{min} ↓ 82 %</p> <p>Sakinaviiripitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty.</p> <p>Mekanismi ei tiedossa.</p>	<p>Aptivus-valmisteiden ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä sakinaviirin/ritonaviirin kanssa ei suositella.</p> <p>Jos yhdistelmän käyttö katsotaan kuitenkin tarpeelliseksi, plasman sakinaviiripitoisuuksien seuranta on erittäin suotavaa (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Muut kuin edellä luetellut proteaasineistäjät</p>	<p>Tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän yhteisvaikutuksista muiden kuin edellä lueteltujen proteaasineistäjien kanssa ei tällä hetkellä ole tietoa.</p>	<p>Aptivus-valmisteiden ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä yhdessä näiden lääkkeiden kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Fuusionestäjät</p>		
<p>Enfuvirtidi Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Tutkimuksissa, joissa tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytettiin joko yhdessä enfuvirtidin kanssa</p>	<p>Havaintojen ja etenkin tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon turvallisuusprofiilia koskevien</p>

	<p>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.</p> <p>Farmakokineettiset yhteisvaikutukset ovat mekanismien perusteella epätodennäköisiä, eikä yhteisvaikutuksen olemassaoloa ole vahvistettu kontrolloiduissa yhteisvaikutustutkimuksissa.</p>	<p>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.</p>
Integraasin estäjät		
Raltegraviiri 400 mg x 2	<p>Raltegraviiri C_{max} ↔ Raltegraviiri AUC 0-12 ↔ Raltegraviiri C12: ↓ 45 %</p> <p>Huolimatta C12:n lähes 50 % pienenemisestä aiemmat kliiniset tutkimukset tämän yhdistelmän kanssa eivät viitanneet huonontuneeseen hoitotulokseen.</p> <p>Vaikutusmekanismin ajatellaan olevan tipranaviiri/ritonaviirin glukuronosyylitransferaasin induktio.</p>	<p>Eriytyistä annostuksen muuttamista ei suositella.</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>
C-hepatiitin hoitoon tarkoitetut lääkkeaineet		
Bosepreviiri Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	<p>Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa bosepreviiri laski ritonaviirin ja ritonaviirilla tehostettujen proteaasineestäjien altistusta. Bosepreviirialtistus väheni, kun sitä annosteltiin samanaikaisesti ritonaviirilla tehostetun lopinaviirin tai ritonaviirilla tehostetun darunaviirin kanssa. Nämä lääke–lääke-yhteisvaikutukset voivat laskea HIV-proteaasineestäjien ja/tai bosepreviirin tehoa, kun ne annostellaan samanaikaisesti.</p>	<p>Bosepreviirin ja Aptivus-valmisteen/ritonaviirin samanaikaista annostelua ei suositella.</p>

<p>Telapreviiri Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Telapreviiri metaboloituu maksassa CYP3A:n kautta ja on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Metaboliassa saattaa olla osallisena myös muita entsyymejä. Kun Aptivus-valmistetta/ritonaviiria annetaan samanaikaisesti telapreviirin kanssa, on oletettavissa, että telapreviirialtistus joko laskee tai kasvaa. Telapreviirilla on heterogeeninen vaikutus ritonaviirilla tehostettujen proteaasinestäjien pitoisuuksiin plasmassa. Vaikutus on proteaasinestäjäkohtainen. Tämän vuoksi Aptivus-valmisteen altistumisen muutoksia ei voida sulkea pois.</p>	<p>Telapreviirin ja Aptivus-valmisteen/ritonaviirin samanaikaista annostelua ei suositella.</p>
<p>Sienilääkkeet</p>		
<p>Flukonatsoli 200 mg x 1 (päivä 1), sitten 100 mg x 1</p>	<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>
<p>Itrakonatsoli Ketokonatsoli Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<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>
<p>Vorikonatsoli Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Vorikonatsolin metaboliaan osallistuu useita eri CYP-isoentsyymijärjestelmiä, joten mahdollisia yhteisvaikutuksia tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa on vaikea ennustaa.</p>	<p>Vorikonatsolilla tiedetään olevan yhteisvaikutuksia pieniannoksisen ritonaviirin kanssa (ks. vorikonatsolin valmisteyhteenveto). Tästä syystä tipranaviirin/ritonaviirin käyttöä samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa tulee välttää, ellei vorikonatsolin käyttö ole potilaskohtaisen hyöty-riskiarvioinnin perusteella oikeutettua.</p>
<p>Kihti­lääkkeet</p>		
<p>Kolkisiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole</p>	<p>Teoreettisesti ajatellen on mahdollista, että</p>	<p>Kolkisiiniannoksen pienentämistä tai kolkisiinihoidon</p>

tehty	<p>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.</p> <p>Kolkisiini on CYP3A4:n ja P-gp:n (suoliston effluksitransportteri) substraatti.</p>	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	<p>Klaritromysiinin C_{max} ↔ Klaritromysiinin AUC ↑ 19 % Klaritromysiinin C_{min} ↑ 68 %</p> <p>14-OH-klaritromysiinin C_{max} ↓ 97 % 14-OH-klaritromysiinin AUC ↓ 97 % 14-OH-klaritromysiinin C_{min} ↓ 95 %</p> <p>Tipranaviirin C_{max} ↑ 40 % Tipranaviirin AUC ↑ 66 % Tipranaviirin C_{min} ↑ 100 %</p> <p>Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa ja klaritromysiini estää P-gp:n (suoliston effluksitransportteri) toimintaa.</p>	<p>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).</p>
Rifabutiini 150 mg x 1	<p>Rifabutiinin C_{max} ↑ 70 % Rifabutiinin AUC ↑ 190 % Rifabutiinin C_{min} ↑ 114 %</p> <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>On suositeltavaa pienentää rifabutiiniannostusta vähintään 75 % tavanomaisesta 300 mg/vrk annostuksesta (ts. tasolle 150 mg joka toinen päivä tai kolmesti viikossa). Jos potilas käyttää rifabutiinia yhdessä Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, hänen vointiaan tulee seurata tarkoin rifabutiinihoitoon liittyvien haittavaikutusten varalta. Annostusta tulee ehkä</p>

	Tipranaviirin farmakokinetiikassa ei ole havaittu kliinisesti merkitseviä muutoksia.	pienentää edelleen.
Rifampisiini	Rifampisiinin ja proteaasineistäjien samanaikainen käyttö pienentää proteaasineistäjien pitoisuuksia huomattavasti. Jos tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä rifampisiinin kanssa, tipranaviiripitoisuudet saattavat jäädä riittämättömiksi, jolloin virologinen teho saattaa heiketä ja tipranaviiriresistenssi voi päästä kehittymään.	Aptivus-valmisteiden ja pieniannoksisen ritonaviirin käyttö yhdessä rifampisiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Muiden mykobakteerilääkkeiden kuten rifabutiinin käyttöä rifampisiinin sijasta tulee harkita.
Malarialääkkeet		
Halofantriini Lumefantriini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää halofantriinin ja lumefantriinin pitoisuuksia. Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP 3A4-toimintaa	Halofantriinin ja lumefantriinin käyttöä yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettavan Aptivus-valmisteiden kanssa ei suositella johtuen niiden metabolisesta profiilista ja niihin liittyvästä riskistä saada kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4).
Epilepsialääkkeet		
Karbamatsepiini 200 mg x 2	Kokonaiskarbamatsepiinin* C_{max} ↑ 13 % Kokonaiskarbamatsepiinin* AUC ↑ 16 % Kokonaiskarbamatsepiinin* C_{min} ↑ 23 % * Kokonaiskarbamatsepiini = karbamatsepiinin ja epoksikarbamatsepiinin summa (molemmat ovat farmakologisesti aktiivisia). Kokonaiskarbamatsepiinin farmakokineettisten arvojen suurenemisella ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä. Tipranaviirin C_{min} ↓ 61 % (verrattuna historiallisiin tietoihin) Tipranaviiripitoisuuksien pieneneminen voi johtaa tehon heikkenemiseen. Karbamatsepiini indusoi CYP3A4-toimintaa.	Karbamatsepiinin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilas käyttää Aptivus-valmisteiden ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää. Suuremmat karbamatsepiiniannokset (> 200 mg) saattavat pienentää plasman tipranaviiripitoisuuksia tätäkin enemmän (ks. kohta 4.4).

Fenobarbitaali Fenytoiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Fenobarbitaali ja fenytoiini indusoivat CYP3A4-toimintaa.	Fenobarbitaalin ja fenytoiinin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilas käyttää Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää (ks. kohta 4.4).
Kouristuslääkkeet		
Tolterodiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää tolterodiinin pitoisuuksia. Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4 ja CYP2D6 -toimintaa	Yhdistelmän käyttöä ei suositella.
Endoteeliinireseptorin antagonistit		
Bosentaani	Teoreettisesti ajatellen on mahdollista, että bosentaanipitoisuudet nousevat annettaessa samanaikaisesti tipranaviiriin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa. Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa.	Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä yhdessä bosentaanin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
HMG-CoA-reduktaasin estäjät		
Atorvastatiini 10 mg x 1	Atorvastatiinin C_{max} ↑ 8,6-kertaiseksi Atorvastatiinin AUC ↑ 9,4-kertaiseksi Atorvastatiinin C_{min} ↑ 5,2-kertaiseksi Tipranaviiri ↔ Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa.	Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen 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-valmisteeseen 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 rabdomyolyysiriskin 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 tipranaviiriresistenssi voi päästä kehittymään.
Inhaloitavat beta-agonistit		
Salmeteroli	Samanaikainen tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö saattaa lisätä salmeteroliin liittyvien kardiovaskulaaristen haittavaikutusten riskiä mukaan lukien QT-ajan pidentyminen, palpitaatiot ja sinustakykardia. Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa.	Samanaikaista Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä ei suositella.

Ehkäisytabletit/estrogeenit		
<p>Etinyyliestradioli 0,035 mg / noretindroni 1,0 mg x 1 (TPV/r 750/200 mg x 2)</p>	<p>Etinyyliestradiolin C_{max} ↓ 52 % Etinyyliestradiolin AUC ↓ 43 %</p> <p>Mekanismi ei tiedossa.</p> <p>Noretindronin C_{max} ↔ Noretindronin AUC ↑ 27 %</p> <p>Tipranaviiri ↔</p>	<p>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).</p>
Fosfodiesteraasi 5:n estäjät (PDE5-estäjät)		
<p>Sildenafilii Vardenafiili Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö suurentaa todennäköisesti PDE5-estäjäpitoisuuksia huomattavasti ja saattaa lisätä niihin liittyviä haittavaikutuksia kuten hypotensiota, näkömuutoksia ja priapismia.</p> <p>Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa.</p>	<p>Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa, jos PDE5-estäjiä sildenafilia tai vardenafiilia määrätään potilaalle, joka käyttää myös Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää.</p> <p>Turvallista ja tehokasta annosta ei ole määritelty käytettäessä yhdessä Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa. PDE5-estäjiin liittyvät haittavaikutukset saattavat lisääntyä (kuten näköhäiriöt, hypotensio, pitkittynyt erektio, pyörtyminen). Aptivus-valmisteeseen/ritonaviirin ja kohonneen keuhkovaltimopaineen hoitoon käytetyn sildenafilin samanaikainen annostelu on vasta-aiheista.</p>
<p>Tadalafiili 10 mg x 1</p>	<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</p>	<p>On suositeltavaa, että tadalafiilia määrätään vasta, kun Aptivus-valmisteeseen ja ritonaviirin yhdistelmähoitoa on käytetty vähintään 7 päivän ajan.</p> <p>Turvallista ja tehokasta annosta ei ole määritelty käytettäessä yhdessä Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa. PDE5-estäjiin liittyvät haittavaikutukset saattavat lisääntyä (kuten näköhäiriöt, hypotensio,</p>

	ei ole havaittu kliinisesti merkitseviä muutoksia.	pitkittynyt erektio, pyörtyminen).
Euforisoivat analgeetit		
Metadoni 5 mg x 1	Metadonin C_{max} ↓ 55 % Metadonin AUC ↓ 53 % Metadonin C_{min} ↓ 50 % R-metadonin C_{max} ↓ 46 % R-metadonin AUC ↓ 48 % S-metadonin C_{max} ↓ 62 % S-metadonin AUC ↓ 63 % Mekanismi ei tiedossa.	Potilaita tulee seurata opiaattien vieroitusoireiden varalta. Metadoniannosta tulee ehkä suurentaa.
Meperidiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmä pienentää todennäköisesti meperidiinipitoisuuksia ja suurentaa meperidiinin metaboliitin, normeperidiinin, pitoisuuksia.	Jos potilas käyttää Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin 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).
Buprenorfiini/naloksoni	Buprenorfiini ↔ Norbuprenorfiini AUC ↓ 79% Norbuprenorfiini C_{max} ↓ 80% Norbuprenorfiini C_{min} ↓ 80%	Aktiivisen metaboliitin norbuprenorfiinin alentuneesta pitoisuudesta johtuen Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin 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 ritonaviiria. Tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin 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-/ritonaviiriannos: S-varfariinin C_{max} ↔ S-varfariinin AUC ↑ 18 %	Jos Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä varfariinin kanssa, potilaan INR-arvot voivat muuttua, jolloin

	<p>Tipranaviiri-/ritonaviirihoito vakaassa tilassa: S-varfariinin C_{max} ↓ 17 % S-varfariinin AUC ↓ 12 %</p> <p>Ensimmäinen tipranaviiri-/ritonaviiriannos estää CYP2C9-toimintaa. Vakaassa tilassa tipranaviiri-/ritonaviirihoito taas indusoi CYP2C9-toimintaa.</p>	<p>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.</p>
Antasidit		
<p>Alumiini- tai magnesiumipohjaiset antasidit kerran päivässä</p>	<p>Tipranaviirin C_{max} ↓ 25 % Tipranaviirin AUC ↓ 27 %</p> <p>Mekanismi ei tiedossa</p>	<p>Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmä tulee ottaa niin, että sen ja antasidien käytön välille jää vähintään kahden tunnin tauko.</p>
Protonipumpun estäjät (PPI:t)		
<p>Omepratsoli 40 mg x 1</p>	<p>Omepratsolin C_{max} ↓ 73 % Omepratsolin AUC ↓ 70 %</p> <p>S-enantiomeeri esomepratsolin kohdalla havaittiin samankaltaisia vaikutuksia.</p> <p>Tipranaviiri/ritonaviiri indusoi CYP2C19-toimintaa.</p> <p>Tipranaviiri ↔</p>	<p>Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä yhdessä omepratsolin tai esomepratsolin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos yhteiskäyttöä ei voida välttää, omepratsoli- tai esomepratsoliannoksen 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 valmisteeseen 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</p>	<p>Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhteiskäyttöä protonipumpun estäjien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos yhteiskäyttöä pidetään välttämättömänä, tarkka kliininen seuranta on tarpeen.</p>

	tipranaviirin/ritonaviirin aiheuttamasta CYP2C19-toimintaa indusoivasta vaikutuksesta.	
H₂-reseptoripalpaajat		
Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	H ₂ -reseptoripalpaajien yhteiskäytöstä tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei ole tietoja.	H ₂ -reseptoripalpaajahoidon aikaansaama mahan pH:n suureneminen ei todennäköisesti vaikuta plasman tipranaviiripitoisuuksiin.
Rytmihäiriölääkkeet		
Amiodaroni Bepridiili Kinidiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää amiodaronin, bepridiilin ja kinidiinin pitoisuuksia. Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa	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)
Flekainidi Propafenoni Metoprololi (käytetään sydämen vajaatoiminnassa) Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää flekainidin, propafenonin ja metoprololin pitoisuuksia. Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP2D6-toimintaa	Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä flekainidin, propafenonin tai metoprololin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)
Antihistamiinit		
Astemitsoli Terfenadiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää astemitsolin ja terfenadiinin pitoisuuksia. Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa	Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä astemitsolin tai terfenadiinin kanssa on vasta-aiheista mahdollisten vakavien ja/tai henkeä uhkaavien tapahtumien vuoksi (ks. kohta 4.3)
Ergotjohdokset		
Dihydroergotamiini Ergonoviini Ergotamiini Metyyliergonoviini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää dihydroergotamiinin, ergonoviinin, ergotamiinin ja metyyliergonoviinin pitoisuuksia Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP 3A4-toimintaa	Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen 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)
Maha-suolikanavan motiliteettiin vaikuttavat lääkkeaineet		
Sisapridi Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole	Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri	Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin

tehty	yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää sisapridin pitoisuuksia. Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa	yhdistelmän käyttö yhdessä sisapridin kanssa on vasta-aiheista mahdollisten vakavien ja/tai henkeä uhkaavien tapahtumien vuoksi (ks. kohta 4.3)
Antipsykootit		
Pimotsidi Sertindoli Ketiapiini Lurasidoni Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää pimotsidin, sertindolin, ketiapiinin ja lurasidonin pitoisuuksia. Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa	Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä pimotsidin, sertindolin, ketiapiinin tai lurasidonin kanssa on vasta-aiheista mahdollisten vakavien ja/tai henkeä uhkaavien tapahtumien, kooma mukaan lukien, vuoksi (ks. kohta 4.3)
Rauhoittavat lääkkeet/unilääkkeet		
Midatsolaami 2 mg x 1 (i.v.)	Ensimmäinen tipranaviiri-/ritonaviiriannos: Midatsolaami $C_{max} \leftrightarrow$ Midatsolaami $C_{max} \uparrow 5,1$ -kertaiseksi Tipranaviiri-/ritonaviirihoito vakaassa tilassa: Midatsolaami $C_{max} \downarrow 13\%$ Midatsolaami AUC $\uparrow 181\%$	Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä oraalisen midatsolaamin 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.
Midatsolaami 5 mg x 1 (per os)	Ensimmäinen tipranaviiri-/ritonaviiriannos: Midatsolaami $C_{max} \uparrow 5,0$ -kertaiseksi Midatsolaami AUC $\uparrow 27$ -kertaiseksi Tipranaviiri-/ritonaviirihoito vakaassa tilassa: Midatsolaami $C_{max} \uparrow 3,7$ -kertaiseksi Midatsolaami AUC $\uparrow 9,8$ -kertaiseksi Ritonaviiri on voimakas CYP3A4-toiminnan estäjä ja vaikuttaa sen vuoksi lääkeaineisiin, joita tämä entsyymi metaboloii.	
Triatsolaami Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää triatsolaamin pitoisuuksia.	

	Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa	tapahtumien vuoksi (ks. kohta 4.3)
Nukleosidianalogi DNA-polymeraasin estäjät		
Valasikloviiri 500 mg x 1	Valasikloviirin käyttöön yhdessä tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa ei liittynyt kliinisesti merkitseviä farmakokineettisiä vaikutuksia. Tipranaviiri: ↔ Valasikloviiri: ↔	Valasikloviiria voidaan käyttää yhdessä Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ilman annoksen muuttamista.
Alfa-1 adrenoressptoriantagonistit		
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 %	

	<p>Digoksiinin AUC ↑ 91 %</p> <p>Tipranaviiri/ritonaviiri estää ohimenevästi P-gp-toimintaa, minkä jälkeen tipranaviiri/ritonaviiri indusoi P-gp-toimintaa vakaassa tilassa.</p> <p>Tipranaviiri-/ritonaviirihoito vakaassa tilassa: Digoksiinin C_{max} ↓ 38 % Digoksiinin AUC ↔</p>	
<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 pieneneminen johtuu todennäköisesti ritonaviirin CYP2B6- ja UGT-toimintaa indusovasta 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-valmisteeseen ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä loperamidin kanssa ei aiheuttanut mitään kliinisesti merkitsevää muutosta hengityksen hiilidioksidivasteeseen. Plasman loperamidipitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei tunneta.</p>
<p>Flutikasonipropionaatti Yhteisvaikutustutkimuksissa on</p>	<p>Kliinisessä tutkimuksessa, jossa terveet henkilöt käyttivät</p>	<p>Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksen ritonaviirin</p>

<p>käytetty vain ritonaviiria</p>	<p>ritonaviirikapseleita (100 mg x 2) yhdessä intranasaalisen flutikasonipropionaatin kanssa (50 mikrog x 4) 7 päivän ajan, plasman flutikasonipropionaattipitoisuudet suurenevät merkittävästi. Endogeeniset kortisolipitoisuudet taas pienenevät noin 86 % (90 % luottamusväli 82–89 %). Vaikutus voi olla voimakkaampi, jos flutikasonipropionaatti inhaloidaan. Ritonaviiria ja inhalaationa tai intranasalisesti käytettyä flutikasonipropionaattia käyttäneillä potilailla on ilmoitettu myös systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia kuten Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren toiminnan lamaantumista. 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>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 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 otettavaan ehkäisyvalmisteisiin. Sen vuoksi hoidon aikana pitää käyttää vaihtoehtoista tehokasta ja turvallista ehkäisy menetelmää (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

HIV-tartunnan saaneiden äitien ei missään tapauksessa tulisi imettää lapsiaan postnataalisena HIV-tartunnan välttämiseksi, joten Aptivus-valmistetta saavien äitien on lopetettava imettäminen.

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 koneiden käyttökykyyn

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 merkittävästi 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 saatuihin kokemuksiin (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-valmisteeseen liitetyistä haittavaikutuksista perustuen kliinisiin tutkimuksiin ja markkinoille tulon jälkeiseen käyttöön:

Veri ja imukudos	
melko harvinainen	neutropenia, anemia, trombositopenia
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, sytolyytinen hepatiitti, poikkeavat maksan toimintakokeet (ALAT, ASAT), toksinen hepatiitti
harvinainen	maksan vajaatoiminta (myös kuolemaan johtanut), hepatiitti, maksan rasvoittuminen, hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudos	
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	väsymys
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 yhdistelmähoitoa 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 rbdomyolyysia on ilmoitettu proteaasinestäjien yhteydessä, erityisesti jos samaan aikaan käytetään nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymiä estäjää.

Vaikeaa immuunikatoa sairastaville HIV-infektoituneille potilaille voi antiretroviraalista yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa puhjeta tulehdusreaktio oireettomille tai piileville opportunistisille patogeeneille. Autoimmunisairauksia (kuten Basedowin tauti ja autoimmunihepatiitti) on myös raportoitu. Taudin puhkeamiseen kuluva 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 analyysi, täysianalyysi).

Hoidettujen potilaiden kokonais määrä (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 lääkevalmisteiden epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteiden hyöty-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden tutkimuskeskuksesta 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 merkittävää hyötyä tämän lääkeaineen poistamisessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Ihmisen immuunikatovirus (HIV-1) koodaa aspartyyliproteaaasia, joka on välttämätön viruksen proteiiniestasteiden pilkkoutumisen ja kypsymisen kannalta. Tipranaviiri on HIV-1-proteaaasin 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-tyypisiin 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 rekombinanttivirusten 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 hoidonaikaisista 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 hoidonaikaisia 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 herkkyden 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 antiretroviruslääkkeiden mediaani 12), joilla oli proteaasineistäjille 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 meneillään olevien, plasman HIV RNA-tasoihin ja CD4-solumääriin kohdistuvia vaikutuksia arvioivien tutkimusten (RESIST-1 ja RESIST-2) viikolla 48 saatujen tietojen analyyseistä. RESIST-1 ja RESIST-2 ovat meneillään olevia, 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 genotyyppiresistenssitestien ja potilastietojen perusteella. Vertailuhoito koostui ritonaviirilla tehostetusta proteaasineistäjästä (myös potilaskohtaisesti määriteltä) ja optimoidusta peruslääkityksestä. Ritonaviirilla tehostettu proteaasineistäjä valittiin sakinaviirin, amprenaviirin, indinaviirin tai lopinaviirin/ritonaviirin joukosta.

Kaikki potilaat olivat saaneet vähintään kaksi proteaasineistäjäpohjaista antiretroviraalista hoitoa, ja proteaasineistäjäpohjainen 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 proteaasineistäjää. Molemmista tutkimuksissa kaikkiaan 67 % potilaiden viruksista oli resistenttejä ja 22 % mahdollisesti resistenttejä ennalta vertailuvalmisteeiksi valitulle proteaasineistäjälle. 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 tyyppistä (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 % tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoitoryhmässä ja 15 % vertailuryhmässä. Hoitovaste on esitetty koko ryhmästä (enfuvirtidin käytön kannalta) ja yksityiskohtainen stratifiointi proteaasineistäjien 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		Vertailuproteaasi-estäjä/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-vähenemä lähtötilanteesta ja joilla ei ollut näyttöä hoidon epäonnistumisesta

** Vertailuproteaasineistäjä/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 proteaasineistäjä/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 proteaasineistäjä/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 proteaasineistäjä/ritonaviiri-vertailuryhmässä +4 solua/mm³ (N=727).

Tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän ylivoimaisuus verrattuna vertailuproteaasinestäjä/ritonaviiriryhmään 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 genotyypillisesti 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-proteaasinestäjä antiretroviraalilääkevalmistetta, käyttäen hyväksi lähtötilanteen genotyypin 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 oraali-liuoksen hyötyosuudet eivät ole samanlaisia, oraali-liuoksella 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 oraali-liuosta 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 proteaasimestäjä, 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 %

Tipranaviiriresistenssin analyysit potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin hoitoa

Tipranaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmähoitolle vastanneiden osuutta RESIST-tutkimuksissa arvioitiin tipranaviiriin lähtötilanteen genotyypin ja fenotyypin mukaan. Lähtötason fenotyypin tipranaviiriherkkyyden, proteaasimestäjien primaarimutaatioiden, proteaasimutaatioiden kodoneissa 33, 82, 84 ja 90, tipranaviiriresistenssiin liittyvien mutaatioiden ja tipranaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmähoiton vasteen suhdetta arvioitiin.

Merkittävää on, että RESIST-tutkimusten potilailla oli erityinen mutaatiokaava lähtötilanteessa ainakin yhdessä primaarisessa proteaasineistäjämutaatioissa 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:

- *Proteaasineistäjien primaarimutaatiot*

Virologista tulosta arvioitiin laskemalla proteaasineistäjän primaarimutaatioiden määrä (mikä tahansa muutos proteaasikodoneissa 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 ja 90) lähtötilanteessa. Vasteprosentit olivat suuremmat tipranaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmähoitopotilailla kuin vertailuryhmässä potilailla, jotka saivat ritonaviirilla tehostettua proteaasineistäjää 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 proteaasikodoneissa 33, 82, 84 ja 90*

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

- *Tipranaviiriresistenssiin 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 virusproteaasisekvensseihin. Tipranaviiriin mutaatiopisteytyksen ja tipranaviiriin ja ritonaviiriin 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 proteaasineistäjän ja ritonaviiriin yhdistelmällä lähes kaikkien genotyypisesti 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 tipranaviiriin 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 ritonaviiriin 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 fenotyyppinen 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) $94,8 \pm 22,8 \mu\text{M}$ ja miespotilailla (n=106) $77,6 \pm 16,6 \mu\text{M}$. Keskimääräinen alin pitoisuus vakaassa tilassa ennen aamuannosta oli naispotilailla $41,6 \pm 24,3 \mu\text{M}$ ja miespotilailla $35,6 \pm 16,7 \mu\text{M}$. Tipranaviirin AUC-arvo yli 12 tunnin annostusväliä oli naispotilailla keskimäärin $851 \pm 309 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (puhdistuma=1,15 l/h) ja miespotilailla $710 \pm 207 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (puhdistuma=1,27 l/h). Plasman puoliintumisaikakeskiarvo oli 5,5 tuntia (naiset) tai 6,0 tuntia (miehet).

Ruoran 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 antasidemia (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 $0,015 \% \pm 0,006 \%$; HIV-positiiviset tutkimushenkilöt $0,019 \% \pm 0,076 \%$). 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 pääasiallinen 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 ^{14}C -tipranaviiria (^{14}C -tipranaviiria 500 mg ja ritonaviiria 200 mg yhdistelmähoitona kahdesti vuorokaudessa), muuttumattomassa muodossa oleva tipranaviiri oli pääasiallinen 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). Ulostessa muuttumattomassa muodossa oleva tipranaviiri vastasi suurimmaksi osaksi (79,9 %) ulosteen radioaktiivisuudesta. Ulostessa 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

^{14}C -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.

Erityisryhmät

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).

Pediatriset potilaat

Oraaliliuoksen hyötyosuuden on todettu olevan suurempi kuin pehmeiden kapselien.

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 protrombiiniajan (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 verihitaleiden aggregaatiota käytettäessä ihmisen verihitaleita (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 annossuositusta 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 sikiötöksisyyttä (kylkiluiden heikentynyt luutumisen 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 genotöksisyydestä ei saatu *in vitro*- ja *in vivo*- testeissä.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Kapselin sisältö

Makrogoliglyserolirisiiniioleaatit
Etanoli
Kapryyli/kapriinihapon mono/diglyseridit
Propyleeniglykoli
Puhdistettu vesi
Trometamoli
Propyyliigallaatti.

Kapselin kuori

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

Musta painomuste

Propyleeniglykoli
Musta rautaoksidi (E172)
Polyvinyyliaasetatiftalaatti
Makrogoli
Ammoniumhydroksidi

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kestoaika

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 pakkauskoot

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
D-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: 19.6.2015

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

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

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aptivus 100 mg/ml oraaliliuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi ml oraaliliuosta sisältää 100 mg tipranaviiria.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Oraaliliuos.

Kirkas keltainen, viskoosi liuos.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

Aptivus yhdessä pieniannoksen ritonaviirin kanssa on tarkoitettu HIV-1-infektion antiretroviraaliseen yhdistelmähoitoon aiemmin monia lääkehoitoja saaneille 2-12-vuotiaille lapsille, joilla on useille proteaasineistäjille resistentti virus. Aptivus-valmistetta täytyy käyttää ainoastaan osana aktiivista antiretroviraaliyhdistelmähoitoa potilaille, joilla ei ole muita hoitovaihtoehtoja (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

Päätettäessä Aptivus-hoidon aloittamisesta pieniannoksen 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 pieniannoksen ritonaviirin kanssa (ks. kohta 5.1).

4.2 Annostus ja antotapa

Aptivus-valmistetta on aina annettava farmakokineettisenä tehostimena pieniannoksen ritonaviirin kanssa ja muihin antiretroviruslääkkeisiin yhdistettynä. Ritonaviirin valmisteyhteenvetoon 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.

Aptivus-valmistetta yhdessä ritonaviirin kanssa ei pidä käyttää potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet lääkehoitoa.

Annostus

Suosittelu annos lapsille (2-12-vuotiaille) on 375 mg/m² Aptivus-valmistetta yhdessä 150 mg/m² ritonaviirin kanssa, kaksi kertaa päivässä. Lasten annos ei saa ylittää 500 mg/200 mg annosta.

Aptivus-valmiste/ritonaviiri annos (375 mg/m² Aptivus-valmistetta + 150 mg/m² ritonaviiria)				
Kehon pinta- ala-alue (m²)	Annos Aptivus (mg)	Tilavuus Aptivus (ml)	Annos ritonaviiri (mg)	Tilavuus ritonaviiri (ml)
0,37 – 0,42	140	1,4	56	0,7
0,43 – 0,47	160	1,6	63	0,8
0,48 – 0,52	180	1,8	71	0,9
0,53 – 0,58	200	2	79	1
0,59 – 0,63	220	2,2	87	1,1
0,64 – 0,68	240	2,4	95	1,2
0,69 – 0,74	260	2,6	103	1,3
0,75 – 0,79	280	2,8	111	1,4
0,80 – 0,84	300	3	119	1,5
0,85 – 0,90	320	3,2	127	1,6
0,91 – 0,95	340	3,4	135	1,7
0,96 – 1,00	360	3,6	143	1,8
1,01 – 1,06	380	3,8	151	1,9
1,07 – 1,11	400	4	159	2
1,12 – 1,16	420	4,2	167	2,1
1,17 – 1,22	440	4,4	174	2,2
1,23 – 1,27	460	4,6	182	2,3
1,28 – 1,32	480	4,8	190	2,4
> 1,33	500	5	200	2,5

Alle 150 mg/m² ritonaviiriannoksia kaksi kertaa päivässä ei pidä käyttää, koska ne voivat muuttaa yhdistelmän tehoprofilia.

Aptivus-valmistetta on saatavana pehmeinä kapseleina aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille (ks. tarkemmat tiedot tämän tuotteen valmisteyhteenvedosta). Aptivus-valmisteella hoidettujen 12 vuotta täyttämässä olevien potilaiden hoito pitää vaihtaa kapseleihin (ks. kohdat 4.4 ja 5.1).

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.

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-valmiste 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).

Heikentynyt munuaistoiminta

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

Pediatriset potilaat

Aptivus-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 2-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

Suun kautta.

Aptivus oraaliliuos yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa otetaan ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

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-valmisteiden 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-valmisteiden/ritonaviirin kanssa potilaille, joilla on munuaisten tai maksan vajaatoiminta (ks. kohta 4.5).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Aptivus-valmiste 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-valmiste 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.

Tehokkaan retroviruslääkityksen on osoitettu olennaisesti vähentävän sukupuoliteitse tapahtuvan tartunnan riskiä. Silti tartunnan riskiä ei voida täysin sulkea pois. Kansallisten suositusten mukaisista varotoimenpiteistä on huolehdittava tartuntojen ehkäisemiseksi.

Vaihto Aptivus kapseleista oraaliliuokseen

Aptivus kapselit eivät ole vaihtokelpoisia oraaliliuoksen kanssa. Kapseleihin verrattuna tipranaviirialtistus on suurempi annosteltaessa sama annos oraaliliuoksena. Oraaliliuoksen koostumus on myös erilainen verrattuna kapseleihin. Huomionarvoista on etenkin oraaliliuoksen korkea E-vitamiinipitoisuus. Nämä molemmat seikat saattavat osaltaan lisätä haittavaikutusriskiä (tyyppi, esiintymistiheys ja/tai vaikeusaste). Sen vuoksi potilaiden ei pidä vaihtaa Aptivus kapseleista Aptivus oraaliliuokseen (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Vaihto Aptivus oraaliliuoksesta kapseleihin

Aptivus oraaliliuos ei ole vaihtokelpoinen kapseleiden kanssa. Oraaliliuokseen verrattuna tipranaviirialtistus on pienempi annosteltaessa sama annos kapseleina. Lasten, joita on aiemmin hoidettu Aptivus oraaliliuoksella ja jotka ovat täyttämässä 12 vuotta, pitää kuitenkin vaihtaa kapseleihin, etenkin kapseleiden paremman turvallisuusprofiilin takia. On huomioitava, että vaihto Aptivus oraaliliuoksesta kapselimuotoon saattaa vähentää altistumista. Sen vuoksi suositellaan, että antiretroviraalihoidon virologista vastetta seurataan tarkasti niillä lapsilla, jotka vaihtavat Aptivus oraaliliuoksesta kapseleihin 12-vuotiaana (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

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 maksan 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-valmisteeseen 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 seurantaa 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 kehittyä 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 ennenaikaisesti 60 viikon jälkeen. Tämän vuoksi tipranaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmähoitoa ei pidä käyttää potilaille, jotka eivät aikaisemmin ole saaneet läikehoitoa.

Heikentynyt munuaistoiminta

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

Hemofilia

Proteaasineistäjiä saavilla A- tai B-hemofiliapotilailla on ilmoitettu verenvuotojen lisääntymistä, esim. spontaaneja ihohematoomia ja hemartrooseja. Joillekin potilaille annettiin ylimääräisesti hyytymistekijä VIII:aa. Yli puolessa ilmoitetuista tapauksista proteaasineistäjähoitoa 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-valmisteeseen ja ritonaviiriin yhdistelmähoitoryhmässä vaikutti olevan 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-valmisteeseen 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-valmisteeseen tutkimuksissa hoidetut potilaat.

In vitro kokeissa tripanaviiriin todettiin estävän ihmisen verihyutaleiden aggregaatiota samantapaisilla pitoisuuksilla kuin Aptivus-valmisteeseen ja ritonaviiriin yhdistelmähoitoa saavilla potilailla on todettu.

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

Aptivus-valmiste yhdessä pieniannoksisen ritonaviiriin 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 verihyutaleiden toimintaan vaikuttavat ja veren hyytymistä ehkäisevät lääkkeet tai potilailla, jotka käyttävät E-vitamiinilisää. Aptivus-oraaliliuosta käyttäville potilaille ei suositella mitään E-vitamiinilisää.

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 läikehoito, kun taas vahvaa näyttöä minkään tietyn hoidon vaikutuksesta painon nousuun ei ole. Kliinisissä kokeissa todettiin suurempaa veren lipidiarvojen nousua tipranaviiriin/ritonaviiriin kanssa verrattuna muihin proteaasineistäjiin. Veren lipidi- ja glukoosiarvojen seurannan osalta viitataan HIV-infektion hoitosuosituksiin. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöitä on hoidettava kliinisen käytännön mukaisesti.

Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastaville HIV-infektioituneille 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 autoimmuunihepatiitti). 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 merkittävästi pienentymistä plasmassa. Atatsanaviirin pitoisuuksien merkittävästi pienentymistä plasmassa ja tipranaviirin ja ritonaviirin pitoisuuksien selvää nousua havaittiin, kun Aptivus-valmistetta ja pieniannoksisen ritonaviiria käytettiin yhtä aikaa atatsanaviirin kanssa (ks. kohta 4.5). Tällä hetkellä tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhteisvaikutuksista muiden kuin yllämainittujen

proteasiinestäjien kanssa ei ole tietoa. Siksi ei suositella pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettavan tipranaviirin samanaikaista antoa proteasiinestäjien 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-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa. (ks. kohta 4.5). Estrogeeneja hormonikorvaushoidon käyttävien potilaiden kliininen seuranta on tarpeen estrogeenipuutoksen merkkien varalta. Estrogeeneja käyttävillä naisilla voi olla suurentunut lievän ihottuman riski.

Antikonvulsantit

Varovaisuutta tulee noudattaa määrätessä karbamatsepiinia, fenobarbitaalia ja fenytoiinia. Aptivus-valmisteeseen teho saattaa heikentyä plasman pienentyneiden tipranaviiripitoisuuksien vuoksi potilailla, jotka käyttävät näitä lääkkeitä yhtä aikaa.

Halofantriini, lumefantriini

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.

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.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettavan Aptivus-valmisteen 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-valmisteen 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 (deksstrometorfaani), 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. Tämä tutkimus tehtiin myös Aptivus oraaliliuoksen 500 mg ja ritonaviirin 200 mg yhdistelmähoitolla ja se osoitti samat CYP P450- ja P-gp-yhteisvaikutukset kuin Aptivus kapselin 500 mg ja ritonaviirin 200 mg yhdistelmähoito. Tästä tutkimuksesta saatujen tulosten perusteella APTIVUS oraaliliuoksella voidaan olettaa olevan samanlainen yhteisvaikutusprofiili kuin kapseleilla.

Ihmisen maksan mikrosomitutkimuksissa on todettu, että tipranaviiri on CYP1A2:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n ja CYP2D6:n estäjä. Tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon mahdollinen nettovaikutus on CYP2D6:n on esto, koska ritonaviiri on myös CYP2D6-inhibiittori. Tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon nettovaikutusta CYP1A2:een, CYP2C9:ään ja CYP2C19:ään *in vivo* osoittaa alustavan tutkimuksen perusteella tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoidon 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-valmisteen 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-valmisteen ja CYP3A:n ja/tai P-gp:n induktorien samanaikainen käyttö saattaa pienentää tipranaviirin pitoisuuksia ja heikentää sen terapeuttista vaikutusta (ks. ko. lääkeaineiden luettelo ja tarkemmat tiedot jäljempänä). Aptivus-valmisteen 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-valmisteiden 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”). Ellei toisin mainita, taulukossa mainittavissa tutkimuksissa on käytetty Aptivus-valmisteiden 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)		
Nukleosidi- ja nukleotidianalogit eivät vaikuta merkitsevästi P450-entsyymijärjestelmän toimintaan, joten Aptivus-valmisteiden annostusta ei tarvitse muuttaa, kun Aptivus-hoitoa käytetään yhdessä näiden lääkkeiden kanssa.		
Abakaviiri 300 mg x 2 (TPV/r 750/100 mg x 2)	Abakaviirin C_{max} ↓ 46 % Abakaviirin AUC ↓ 36 % Pitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty, mutta se saattaa heikentää abakaviirin tehoa. Mekanismi ei tiedossa.	Aptivus-valmisteiden 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).
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)	Didanosiiinin C_{max} ↓ 43 % Didanosiiinin AUC ↓ 33 % Didanosiiinin C_{max} ↓ 24 % Didanosiiinin AUC ↔ Didanosiiinipitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty. Mekanismi ei tiedossa.	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.
Emtrisitabiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Mahdollisia yhteisvaikutuksia munuaisten kuljettajaproteiinien kanssa ei voida täysin poissulkea.	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.

Lamivudiini 150 mg x 2 (TPV/r 750/100 mg x 2)	Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.	Annostusta ei tarvitse muuttaa.
Stavudiini ≥ 60 kg: 40 mg x 2 < 60 kg: 30 mg x 2 (TPV/r 750/100 mg x 2)	Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.	Annostusta ei tarvitse muuttaa.
Tsidovudiini 300 mg x 2 (TPV/r 750/100 mg x 2)	Tsidovudiinin C _{max} ↓ 49 % Tsidovudiinin AUC ↓ 36 % Pitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty, mutta se saattaa heikentää tsidovudiinin tehoa. Mekanismi ei tiedossa.	Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin käyttöä yhdessä tsidovudiinin kanssa ei suositella muulloin kuin tilanteissa, joissa muita potilaan hoitoon soveltuvia NNRTI-lääkkeitä ei ole saatavilla. Näissä tapauksissa ei voida suositella mitään tiettyä tsidovudiiniannostuksen muutosta (ks. kohta 4.4).
Tenofoviiri 300 mg x 1 (TPV/r 750/200 mg x 2)	Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.	Annostusta ei tarvitse muuttaa.
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/ritonaviirin samanaikainen käyttö vähensi etraviriinialtistusta. 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) tehdystä tutkimuksessa ei myöskään havaittu kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia (ks. edellä).	Annostusta ei tarvitse muuttaa.
Rilpiviriini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Rilpiviriinin käyttö yhdessä joidenkin ritonaviirilla tehostettujen proteaasineestäjien kanssa nosti rilpiviriinin pitoisuutta plasmassa.	Rilpiviriinin toksisuuden merkkien tarkkaa seurantaa ja mahdollisesti myös annoksen muuttamista suositellaan, kun rilpiviriiniä annetaan samanaikaisesti Aptivus-valmisteeseen/ritonaviirin kanssa.
Proteaasineestäjät		
<u>Nykyisten hoito-ohjeiden mukaan kahden proteaasineestäjän käyttöä ei yleisesti suositella.</u>		
Amprenaviiri/ritonaviiri 600/100 mg x 2	Amprenaviirin C _{max} ↓ 39 % Amprenaviirin AUC ↓ 44 %	Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin

	<p>Amprenaviirin C_{\min} ↓ 55 %</p> <p>Amprenaviiripitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty.</p> <p>Mekanismi ei tiedossa.</p>	<p>yhdistelmän käyttöä amprenaviirin/ritonaviirin kanssa ei suositella.</p> <p>Jos yhdistelmän käyttö katsotaan kuitenkin tarpeelliseksi, plasman amprenaviiripitoisuuksien seuranta on erittäin suotavaa (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Atatsanaviiri/ritonaviiri 300/100 mg x 1 (TPV/r 500/100 mg x 2)</p>	<p>Atatsanaviirin C_{\max} ↓ 57 % Atatsanaviirin AUC ↓ 68 % Atatsanaviirin C_{\min} ↓ 81 %</p> <p>Mekanismi ei tiedossa.</p> <p>Tipranaviirin C_{\max} ↑ 8 % Tipranaviirin AUC ↑ 20 % Tipranaviirin C_{\min} ↑ 75 %</p> <p>Atatsanaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa ja tipranaviiri/ritonaviiri indusoi sitä.</p>	<p>Aptivus-valmisteiden ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa ei suositella.</p> <p>Jos yhdistelmän käyttö katsotaan kuitenkin tarpeelliseksi, tipranaviirihoidon turvallisuuden ja plasman atatsanaviiripitoisuuksien seuranta on erittäin suotavaa (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Lopinaviiri/ritonaviiri 400/100 mg x 2</p>	<p>Lopinaviirin C_{\max} ↓ 47 % Lopinaviirin AUC ↓ 55 % Lopinaviirin C_{\min} ↓ 70 %</p> <p>Lopinaviiripitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty.</p> <p>Mekanismi ei tiedossa.</p>	<p>Aptivus-valmisteiden ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä lopinaviirin/ritonaviirin kanssa ei suositella.</p> <p>Jos yhdistelmän käyttö katsotaan kuitenkin tarpeelliseksi, plasman lopinaviiripitoisuuksien seuranta on erittäin suotavaa (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Sakinaviiri/ritonaviiri 600/100 mg x 1</p>	<p>Sakinaviirin C_{\max} ↓ 70 % Sakinaviirin AUC ↓ 76 % Sakinaviirin C_{\min} ↓ 82 %</p> <p>Sakinaviiripitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty.</p> <p>Mekanismi ei tiedossa.</p>	<p>Aptivus-valmisteiden ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä sakinaviirin/ritonaviirin kanssa ei suositella.</p> <p>Jos yhdistelmän käyttö katsotaan kuitenkin tarpeelliseksi, plasman sakinaviiripitoisuuksien seuranta on erittäin suotavaa (ks. kohta 4.4).</p>
<p>Muut kuin edellä luetellut proteaasineistäjät</p>	<p>Tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän yhteisvaikutuksista muiden kuin edellä lueteltujen proteaasineistäjien kanssa ei tällä hetkellä ole tietoa.</p>	<p>Aptivus-valmisteiden ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä yhdessä näiden lääkkeiden kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>

Fuusionestäjät		
<p>Enfuvirtidi Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>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.</p>	<p>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.</p>
Integraasin estäjät		
<p>Raltegraviiri 400 mg x 2</p>	<p>Raltegraviiri C_{max} ↔ Raltegraviiri AUC 0-12 ↔ Raltegraviiri C12: ↓ 45 %</p> <p>Huolimatta C12:n lähes 50 % pienenemisestä aiemmat kliiniset tutkimukset tämän yhdistelmän kanssa eivät viitanneet huonontuneeseen hoitotulokseen.</p> <p>Vaikutusmekanismin ajatellaan olevan tipranaviiri/ritonaviirin glukuronosyylitransferaasin induktio.</p>	<p>Eriytistä annostuksen muuttamista ei suositella.</p>
Farmakokineettiset tehostajat		
<p>Kobisistaatti ja kobisistaattia sisältävät valmisteet</p>	<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>

C-hepatiitin hoitoon tarkoitetut lääkkeineet		
Bosepreviiri Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa bosepreviiri laski ritonaviirin ja ritonaviirilla tehostettujen proteaasinestäjien altistusta. Bosepreviirialtistus väheni, kun sitä annosteltiin samanaikaisesti ritonaviirilla tehostetun lopinaviirin tai ritonaviirilla tehostetun darunaviirin kanssa. Nämä lääke-lääke-yhteisvaikutukset voivat laskea HIV-proteaasinestäjien ja/tai bosepreviirin tehoa, kun ne annostellaan samanaikaisesti.	Bosepreviirin ja Aptivus-valmisteen/ritonaviirin samanaikaista annostelua ei suositella.
Telapreviiri Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Telapreviiri metaboloituu maksassa CYP3A:n kautta ja on P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Metaboliassa saattaa olla osallisena myös muita entsyymejä. Kun Aptivus-valmistetta/ritonaviiria annetaan samanaikaisesti telapreviirin kanssa, on oletettavissa, että telapreviirialtistus joko laskee tai kasvaa. Telapreviirilla on heterogeeninen vaikutus ritonaviirilla tehostettujen proteaasinestäjien pitoisuuksiin plasmassa. Vaikutus on proteaasinestäjäkohtainen. Tämän vuoksi Aptivus-valmisteen altistumisen muutoksia ei voida sulkea pois.	Telapreviirin ja Aptivus-valmisteen/ritonaviirin samanaikaista annostelua ei suositella.
Sienilääkkeet		
Flukonatsoli 200 mg x 1 (päivä 1), sitten 100 mg x 1	Flukonatsoli ↔ Tipranaviirin C_{max} ↑ 32 % Tipranaviirin AUC ↑ 50 % Tipranaviirin C_{min} ↑ 69 % Mekanismi ei tiedossa.	Annostuksen muuttamista ei suositella. Flukonatsoliannosten > 200 mg/vrk käyttöä ei suositella.

<p>Itrakonatsoli Ketokonatsoli Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<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>
<p>Vorikonatsoli Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Vorikonatsolin metaboliaan osallistuu useita eri CYP-isoentsyymijärjestelmiä, joten mahdollisia yhteisvaikutuksia tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa on vaikea ennustaa.</p>	<p>Vorikonatsolilla tiedetään olevan yhteisvaikutuksia pieniannoksisen ritonaviirin kanssa (ks. vorikonatsolin valmisteyhteenveto). Tästä syystä tipranaviirin/ritonaviirin käyttöä samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa tulee välttää, ellei vorikonatsolin käyttö ole potilaskohtaisen hyöty-riskiarvioinnin perusteella oikeutettua.</p>
<p>Kihti-lääkkeet</p>		
<p>Kolkisiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>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.</p> <p>Kolkisiini on CYP3A4:n ja P-gp:n (suoliston effluksitransportteri) substraatti.</p>	<p>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).</p>

Antibiootit		
<p>Klaritromysiini 500 mg x 2</p>	<p>Klaritromysiinin C_{max} ↔ Klaritromysiinin AUC ↑ 19 % Klaritromysiinin C_{min} ↑ 68 %</p> <p>14-OH-klaritromysiinin C_{max} ↓ 97 % 14-OH-klaritromysiinin AUC ↓ 97 % 14-OH-klaritromysiinin C_{min} ↓ 95 %</p> <p>Tipranaviirin C_{max} ↑ 40 % Tipranaviirin AUC ↑ 66 % Tipranaviirin C_{min} ↑ 100 %</p> <p>Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa ja klaritromysiini estääP-gp:n (suoliston effluksitransportteri) toimintaa.</p>	<p>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 valmisteyhteenvetot).</p>
<p>Rifabutiini 150 mg x 1</p>	<p>Rifabutiinin C_{max} ↑ 70 % Rifabutiinin AUC ↑ 190 % Rifabutiinin C_{min} ↑ 114 %</p> <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>On suositeltavaa pienentää rifabutiiniannostusta vähintään 75 % tavanomaisesta 300 mg/vrk annostuksesta (ts. tasolle 150 mg joka toinen päivä tai kolmesti viikossa). Jos potilas käyttää rifabutiinia yhdessä Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, hänen vointiaan tulee seurata tarkoin rifabutiinihoitoon liittyvien haittavaikutusten varalta. Annostusta tulee ehkä pienentää edelleen.</p>

Rifampisiini	Rifampisiin ja proteaasineistäjien samanaikainen käyttö pienentää proteaasineistäjien pitoisuuksia huomattavasti. Jos tipranaviirin ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä rifampisiin kanssa, tipranaviiripitoisuudet saattavat jäädä riittämättömiksi, jolloin virologinen teho saattaa heiketä ja tipranaviiriresistenssi voi päästä kehittymään.	Aptivus-valmiste ja pieniannoksen ritonaviirin käyttö yhdessä rifampisiin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Muiden mykobakteerilääkkeiden kuten rifabutiinin käyttöä rifampisiin sijasta tulee harkita.
Malarialääkkeet		
Halofantriini Lumefantriini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksen ritonaviirin kanssa lisää halofantriinin ja lumefantriinin pitoisuuksia. Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP 3A4-toimintaa	Halofantriinin ja lumefantriinin käyttöä yhdessä pieniannoksen ritonaviirin kanssa annettavan Aptivus-valmiste kanssa ei suositella johtuen niiden metabolisesta profiilista ja niihin liittyvästä riskistä saada kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4).
Epilepsialääkkeet		
Karbamatsepiini 200 mg x 2	Kokonaiskarbamatsepiinin* C _{max} ↑ 13 % Kokonaiskarbamatsepiinin* AUC ↑ 16 % Kokonaiskarbamatsepiinin* C _{min} ↑ 23 % * Kokonaiskarbamatsepiini = karbamatsepiinin ja epoksikarbamatsepiinin summa (molemmat ovat farmakologisesti aktiivisia). Kokonaiskarbamatsepiinin farmakokineettisten arvojen suurenemisella ei todennäköisesti ole kliinistä merkitystä. Tipranaviirin C _{min} ↓ 61 % (verrattuna historiallisiin tietoihin) Tipranaviiripitoisuuksien pieneneminen voi johtaa tehon heikkenemiseen. Karbamatsepiini indusoi CYP3A4-toimintaa.	Karbamatsepiinin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilas käyttää Aptivus-valmiste ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää. Suuremmat karbamatsepiiniannokset (> 200 mg) saattavat pienentää plasman tipranaviiripitoisuuksia tätäkin enemmän (ks. kohta 4.4).

Fenobarbitaali Fenytoiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Fenobarbitaali ja fenytoiini indusoivat CYP3A4-toimintaa.	Fenobarbitaalin ja fenytoiinin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, jos potilas käyttää Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää (ks. kohta 4.4).
Kouristuslääkkeet		
Tolterodiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää tolterodiinin pitoisuuksia. Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4 ja CYP2D6 -toimintaa	Yhdistelmän käyttöä ei suositella.
Endoteliinireseptorin antagonistit		
Bosentaani	Teoreettisesti ajatellen on mahdollista, että bosentaanipitoisuudet nousevat annettaessa samanaikaisesti tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa. Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa.	Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä yhdessä bosentaanin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).
HMG-CoA-reduktaasin estäjät		
Atorvastatiini 10 mg x 1	Atorvastatiinin C_{max} ↑ 8,6-kertaiseksi Atorvastatiinin AUC ↑ 9,4-kertaiseksi Atorvastatiinin C_{min} ↑ 5,2-kertaiseksi Tipranaviiri ↔ Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa.	Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen 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).

<p>Rosuvastatiini 10 mg x 1</p>	<p>Rosuvastatiinin C_{max} ↑ 123 % Rosuvastatiinin AUC ↑ 37 % Rosuvastatiinin C_{min} ↑ 6 %</p> <p>Tipranaviiri ↔</p> <p>Mekanismi ei tiedossa.</p>	<p>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.</p>
<p>Pravastatiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Pravastatiinin ja rosuvastatiinin eliminaatioprofiilit ovat samankaltaiset, joten TPV/r saattaa suurentaa plasman pravastatiinipitoisuuksia.</p> <p>Mekanismi ei tiedossa.</p>	<p>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.</p>
<p>Simvastatiini Lovastatiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>HMG-CoA-reduktaasin estäjien simvastatiinin ja lovastatiinin metabolia riippuu suuresti CYP3A-toiminnasta.</p>	<p>Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä simvastatiinin tai lovastatiinin kanssa on vasta-aiheista suurentuneen myopatia- ja rbdomyolyysiriskin vuoksi (ks. kohta 4.3).</p>
<p>ROHDOSVALMISTEET</p>		
<p>Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>) Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Rohdosvalmiste mäkikuisman (<i>Hypericum perforatum</i>) samanaikainen käyttö saattaa pienentää plasman tipranaviiripitoisuuksia. Tämä johtuu mäkikuisman lääkeainemetaboliala indusoivasta vaikutuksesta.</p>	<p>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.</p>

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

<p>Tadalafiili 10 mg x 1</p>	<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-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmähoitoa on käytetty vähintään 7 päivän ajan.</p> <p>Turvallista ja tehokasta annosta ei ole määritelty käytettäessä yhdessä Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa. PDE5-estäjiin liittyvät haittavaikutukset saattavat lisääntyä (kuten näköhäiriöt, hypotensio, pitkittynyt erektio, pyörtyminen).</p>
<p>Euforisoivat analgeetit</p>		
<p>Metadoni 5 mg x 1</p>	<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>
<p>Meperidiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmä pienentää todennäköisesti meperidiinipitoisuuksia ja suurentaa meperidiinin metaboliitin, normeperidiinin, pitoisuuksia.</p>	<p>Jos potilas käyttää Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää, meperidiiniannostuksen suurentaminen tai meperidiinin pitkäaikainen käyttö ei suositella, sillä lääkkeen metaboliitin, normeperidiinin, pitoisuudet saattavat suurentua. Normeperidiini on analgeettisesti aktiivinen ja stimuloi keskushermostoa (esim. kouristuskohtaukset).</p>
<p>Buprenorfiini/naloksoni</p>	<p>Buprenorfiini ↔</p> <p>Norbuprenorfiini AUC ↓ 79% Norbuprenorfiini C_{max} ↓ 80% Norbuprenorfiini C_{min} ↓ 80%</p>	<p>Aktiivisen metaboliitin norbuprenorfiinin alentuneesta pitoisuudesta johtuen Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän ja buprenorfiini/naloksonin samanaikainen käyttö saattaa johtaa buprenorfiinin alentuneeseen kliiniseen tehoon. Tämän vuoksi potilaita täytyy tarkkailla opiaattivieroitusoireiden varalta.</p>

Immunosuppressantit		
Siklosporiini Takrolimuusi Sirolimuusi Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Siklosporiinin, takrolimuusin ja sirolimuusin pitoisuuksia ei voida ennustaa, jos potilas käyttää samanaikaisesti tipranaviiria ja pieniannoksista ritonaviiria. Tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin 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-/ritonaviiriannos: S-varfariinin C_{max} ↔ S-varfariinin AUC ↑ 18 % Tipranaviiri-/ritonaviirihoito vakaassa tilassa: S-varfariinin C_{max} ↓ 17 % S-varfariinin AUC ↓ 12 % Ensimmäinen tipranaviiri-/ritonaviiriannos estää CYP2C9-toimintaa. Vakaassa tilassa tipranaviiri-/ritonaviirihoito taas indusoi CYP2C9-toimintaa.	Jos Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin 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-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin 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. Tipranaviiri/ritonaviiri indusoi CYP2C19-toimintaa. Tipranaviiri ↔	Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä yhdessä omepratsolin tai esomepratsolin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos yhteiskäyttöä ei voida välttää, omepratsoli- tai esomepratsoliannoksen 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.
Lansopratsoli Pantopratsoli Rabepratsoli Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	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.	Aptivus-valmisteiden ja pieniannoksisen ritonaviirin yhteiskäyttöä protonipumpun estäjien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos yhteiskäyttöä pidetään välttämättömänä, tarkka kliininen seuranta on tarpeen.
H₂-reseptorisalpaajat		
Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	H ₂ -reseptorisalpaajien yhteiskäytöstä tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei ole tietoja.	H ₂ -reseptorisalpaajahoidon aikaansaama mahan pH:n suureneminen ei todennäköisesti vaikuta plasman tipranaviiripitoisuuksiin.
Rytmihäiriölääkkeet		
Amiodaroni Bepридиili Kinidiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää amiodaronin, bepridiilin ja kinidiinin pitoisuuksia. Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa	Aptivus-valmisteiden 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)
Flekainidi Propafenoni Metoprololi (käytetään sydämen vajaatoiminnassa) Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää flekainidin, propafenonin ja metoprololin pitoisuuksia. Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP2D6-toimintaa	Aptivus-valmisteiden ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä flekainidin, propafenonin tai metoprololin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)
Antihistamiinit		
Astemitsoli Terfenadiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää astemitsolin ja terfenadiinin pitoisuuksia. Tipranaviiri/ritonaviiri estää	Aptivus-valmisteiden ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä astemitsolin tai terfenadiinin kanssa on vasta-aiheista mahdollisten vakavien ja/tai henkeä uhkaavien tapahtumien vuoksi (ks. kohta 4.3)

	CYP3A4-toimintaa	
Ergotjohdokset		
Dihydroergotamiini Ergonoviini Ergotamiini Metyyliergonoviini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää dihydroergotamiinin, ergonoviinin, ergotamiinin ja metyyliergonoviinin pitoisuuksia Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa	Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen 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)
Maha-suolikanavan motiliteettiin vaikuttavat lääkkeaineet		
Sisapridi Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää sisapridin pitoisuuksia. Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa	Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä sisapridin kanssa on vasta-aiheista mahdollisten vakavien ja/tai henkeä uhkaavien tapahtumien vuoksi (ks. kohta 4.3)
Antipsykootit		
Pimotsidi Sertindoli Ketiapiini Lurasidoni Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää pimotsidin, sertindolin, ketiapiinin ja lurasidonin pitoisuuksia. Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa	Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä pimotsidin, sertindolin, ketiapiinin tai lurasidonin kanssa on vasta-aiheista mahdollisten vakavien ja/tai henkeä uhkaavien tapahtumien, kooma mukaan lukien, vuoksi (ks. kohta 4.3)
Rauhoittavat lääkkeet/unilääkkeet		
Midatsolaami 2 mg x 1 (i.v.)	Ensimmäinen tipranaviiri-/ritonaviiriannos: Midatsolaami $C_{max} \leftrightarrow$ Midatsolaami $C_{max} \uparrow$ 5,1-kertaiseksi Tipranaviiri-/ritonaviirihoito vakaassa tilassa: Midatsolaami $C_{max} \downarrow$ 13% Midatsolaami AUC \uparrow 181%	Aptivus-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä oraalisen midatsolaamin on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Jos Aptivus-valmisteeseen ja ritonaviirin yhdistelmähoitoa annostellaan yhdessä parenteraalisen midatsolaamin kanssa, tarkka kliininen seuranta on tarpeen hengityslaman ja/tai pitkittyneen sedaation varalta ja annostuksen muuttamista on harkittava.
Midatsolaami 5 mg x 1 (per os)	Ensimmäinen tipranaviiri-/ritonaviiriannos: Midatsolaami $C_{max} \uparrow$ 5,0-kertaiseksi Midatsolaami AUC \uparrow 27-kertaiseksi Tipranaviiri-/ritonaviirihoito vakaassa tilassa:	

	<p>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>	<p>Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä triatsolaamin kanssa on vasta-aiheista mahdollisten vakavien ja/tai henkeä uhkaavien tapahtumien vuoksi (ks. kohta 4.3)</p>
<p>Nukleosidianalogi DNA-polymeraasin estäjät</p>		
<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>
<p>Alfa-1 adrenoreseptoriantagonistit</p>		
<p>Alfutsosiini</p>	<p>Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että tipranaviiri yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää alfutsosiinin pitoisuuksia ja saattaa johtaa hypotensioon.</p> <p>Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa</p>	<p>Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä alfutsosiinin kanssa on vasta-aiheista.</p>
<p>Muut</p>		
<p>Teofylliini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Eräässä yhteisvaikutustutkimuksessa kofeiinin (CYP1A2:n substraatti) AUC pieneni 43 %. Näiden tietojen perusteella voidaan olettaa, että tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoito pienentää teofylliinipitoisuuksia.</p> <p>Tipranaviiri/ritonaviiri indusoi CYP1A2-toimintaa.</p>	<p>Jos teofylliiniä käytetään yhdessä Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, plasman teofylliinipitoisuuksia tulee seurata ensimmäisten kahden viikon ajan ja teofylliiniannosta tulee suurentaa tarpeen mukaan.</p>
<p>Desipramiini Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole</p>	<p>Tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmä suurentaa</p>	<p>On suositeltavaa pienentää desipramiiniannostusta ja seurata</p>

tehty	<p>todennäköisesti desipramiinipitoisuuksia.</p> <p>Tipranaviiri/ritonaviiri estää CYP2D6-toimintaa.</p>	sen pitoisuuksia.
<p>Digoksiini 0,25 mg x 1 i.v.</p> <p>Digoksiini 0,25 mg x 1 per os</p>	<p>Ensimmäinen tipranaviiri-/ritonaviiriannos: Digoksiinin C_{max} ↔ Digoksiinin AUC ↔</p> <p>Tipranaviiri-/ritonaviirihoito vakaassa tilassa: Digoksiinin C_{max} ↓ 20 % Digoksiinin AUC ↔</p> <p>Ensimmäinen tipranaviiri-/ritonaviiriannos: Digoksiinin C_{max} ↑ 93 % Digoksiinin AUC ↑ 91 %</p> <p>Tipranaviiri/ritonaviiri estää ohimenevästi P-gp-toimintaa, minkä jälkeen tipranaviiri/ritonaviiri indusoi P-gp-toimintaa vakaassa tilassa.</p> <p>Tipranaviiri-/ritonaviirihoito vakaassa tilassa: Digoksiinin C_{max} ↓ 38 % Digoksiinin AUC ↔</p>	Seurumin digoksiinipitoisuuksia on suositeltavaa seurata, kunnes vakaa tila on saavutettu.
<p>Tratsodoni Yhteisvaikutustutkimuksissa on käytetty vain ritonaviiria</p>	<p>Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa pieniannoksisen 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>	Yhdistelmän käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, ja tratsodoniannoksen pienentämistä tulee harkita.
<p>Bupropioni 150 mg x 2</p>	<p>Bupropionin C_{max} ↓ 51 % Bupropionin AUC ↓ 56 %</p> <p>Tipranaviiri ↔</p> <p>Plasman bupropionipitoisuuksien pieneneminen johtuu</p>	Jos bupropionin samanaikaista käyttöä pidetään välttämättömänä, sen tehon tarkka kliininen seuranta on tarpeen. Suositusannostusta ei saa ylittää havaitusta induktiosta huolimatta.

	<p>todennäköisesti ritonaviirin CYP2B6- ja UGT-toimintaa indusoivasta vaikutuksesta.</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 pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä loperamidin kanssa ei aiheuttanut mitään kliinisesti merkitsevää muutosta hengityksen hiilidioksidivasteeseen. Plasman loperamidipitoisuuksien pienenemisen 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 suurenvivat merkitsevästi. Endogeeniset kortisolipitoisuudet taas pienenevät noin 86 % (90 % 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>Aptivus-valmisteen ja pieniannoksisen 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 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

HIV-tartunnan saaneiden äitien ei missään tapauksessa tulisi imettää lapsiaan postnataalisien HIV-tartunnan välttämiseksi, joten Aptivus-valmistetta saavien äitien on lopetettava imettäminen.

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 koneiden käyttökykyyn

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 merkittävästi 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 saatuihin kokemuksiin (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 ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Yhteenvertotaulukko Aptivus-valmisteseen liitetyistä 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, sytolyytinen hepatiitti, poikkeavat maksan toimintakokeet (ALAT, ASAT), toksinen hepatiitti
harvinainen	maksan vajaatoiminta (myös kuolemaan johtanut), hepatiitti, maksan rasvoittuminen, hyperbilirubinemia
Iho ja ihonalainen kudos	
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 tarpeellisenä.

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 rabdomyolyyseja on ilmoitettu proteaasinestäjien yhteydessä, erityisesti jos samaan aikaan käytetään nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjiä.

Vaikeaa immuunikatoa sairastaville HIV-infektoituneille 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-oraaliliuosta. 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 2-vuotiailla - alle 12-vuotiailla lapsipotilailla (raportoitu kahdella tai useammalla lapsella, tutkimus 1182.14, viikon 48 analyysit, täysianalyysi).

Hoidettujen potilaiden kokonaismäärä (N)	62
Haittatapahtumia [N(%)]	
Ripuli	4 (6,5)
Oksentelu	3 (4,8)
Pahoinvointi	3 (4,8)
Vatsakipu ¹	3 (4,8)
Kuume	4 (6,5)
Ihottuma ²	4 (6,5)
Kohonnut GGT	4 (6,5)
Kohonnut ALAT	2 (3,2)
Anemia	2 (3,2)

1. Vatsakipu(N=1), nielimishäiriö (N=1) ja ylävatsavaivat (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-haitta-tasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden 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 merkittävää hyötyä tämän lääkeaineen poistamisessa.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

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

Vaikutusmekanismi

Ihmisen immuunikatovirus (HIV-1) koodaa aspartyyliproteaasia, joka on välttämätön viruksen proteiiniestasteiden pilkkoutumisen ja kypsymisen kannalta. Tipranaviiri on HIV-1-proteaasin 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 (EC_{50} ja EC_{90}) on 0,03–0,07 μ M (18–42 ng/ml) ja 0,07–0,18 μ M (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*: EC_{50} -arvot vaihtelevat välillä 0,164–1 μ M ja 0,233–0,522 μ M, 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. Eräissä *in vitro* -resistenssikokeissa 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 rekombinanttivirusten 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 proteaasinestäjille 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 tipranaviiriherkkyyden 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 tipranaviiriherkkyyden heikentymistä, oli 8 tai useampia tipranaviiriin liittyvää mutaatiota. Vaiheen II ja III kliinisissä tutkimuksissa 276 potilaalla, joilla oli hoidon aikaisia genotyyppisiä, havaittiin, että tipranaviirihoiton aikana pääasiassa 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 tyypin 82V-mutaatio voi valikoitua kohtaan 82L.

Ristiresistenssi

Tipranaviirilla on merkitsevä antiviraalinen vaikutus (< 4 -kertainen resistenssi) useimpiin sellaisiin kliinisiin HIV-1-isolaatteihin, joiden herkkyyden tällä hetkellä käytössä oleville proteaasineistäjille 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 proteaasineistäjiä.

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 yhden vaihe II tutkimuksen tuloksiin. Tässä tutkimuksessa tutkittiin Aptivus oraaliliuoksen farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja tehoa etupäässä aiemmin hoitoa saaneilla 2–12-vuotiailla lapsilla.

Seuraavat kliiniset tiedot on saatu meneillään olevien, plasman HIV RNA-tasoihin ja CD4-solumääriin kohdistuvia vaikutuksia arvioivien tutkimusten (RESIST-1 ja RESIST-2) viikolla 48 saatujen tietojen analyyseistä. RESIST-1 ja RESIST-2 ovat meneillään olevia, 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 genotyyppiresistenssitestien ja potilastietojen perusteella. Vertailuhoito koostui ritonaviirilla tehostetusta proteaasineistäjästä (myös potilaskohtaisesti määritelty) ja optimoidusta peruslääkityksestä. Ritonaviirilla tehostettu proteaasineistäjä valittiin sakinaviirin, amprenaviirin, indinaviirin tai lopinaviirin/ritonaviirin joukosta.

Kaikki potilaat olivat saaneet vähintään kaksi proteaasineistäjäpohjaista antiretroviraalista hoitoa, ja proteaasineistäjäpohjainen 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 tyyppistä (WT) tipranaviirin, 12-kertaisesti amprenaviirin, 55-kertaisesti atatsanaviirin, 41-kertaisesti indinaviirin, 87-kertaisesti lopinaviirin, 41-kertaisesti nelfinaviirin, 195-kertaisesti ritonaviirin ja 20-kertaisesti sakinaviirin 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 % tipranaviirin ja ritonaviirin 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		Vertailuproteaasi-estäjä/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 -vähenemä lähtötilanteesta ja joilla ei ollut näyttöä hoidon epäonnistumisesta

** Vertailuproteaasineistäjä/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 proteaasineistäjä/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 proteaasineistäjä/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 proteaasineistäjä/ritonaviiri-vertailuryhmässä +4 solua/mm³ (N=727).

Tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän ylivoimaisuus verrattuna vertailuproteaasineistäjä/ritonaviiri-ryhmään todettiin kaikkien tehokkuusparametrien osalta viikolla 48. Tipranaviiria ei ole todettu paremmaksi kuin vertailuvalmisteina käytetyt tehostetut proteaasineistäjät potilailla, joilla on näille proteaasineistäjille herkkiä kantoja. RESIST-tutkimustieto osoittaa myös, että tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmä antaa paremman hoitovasteen viikolla 48, kun optimoitu peruslääkitys sisältää genotyypillisesti 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-proteaasineistäjä antiretroviraalilääkevalmistetta, käyttäen hyväksi lähtötilanteen genotyypin 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.

Saatavilla oleva kliininen tieto ei tue Aptivus-oraaliliuoksen käyttöä nuorilla tai aikuisilla. Kapseleihin verrattuna tipranaviiri-altistus on suurempaa annettaessa sama annos oraaliliuoksena (ks. kohta 5.2). Tämän ja oraaliliuoksen korkeamman E-vitamiinipitoisuuden vuoksi haittavaikutusten riski (tyyppi, esiintymistiheys ja/tai vakavuus) voi olla korkeampi kuin kapseleilla. Alle 12-vuotiailla potilailla oraaliliuos on kuitenkin ainoa saatavilla oleva vaihtoehto tipranaviirihoitoon, koska 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. Näiden seikkojen pohjalta voidaan päätellä, että Aptivus oraaliliuoksen hyödyt ovat suurempia kuin riskit ainoastaan 2-12-vuotiailla lapsilla, joilla ei ole muita hoitovaihtoehtoja (ks. kohta 4.1).

Lähtötilanteen tunnusmerkit ja keskeiset tulokset tehosta viikolla 48 Aptivus-oraaliliuosta saaneilla lapsipotilailla on esitetty alla olevissa taulukoissa.

Lähtötilanteen tunnusmerkit 2-vuotiailla - alle 12-vuotiailla Aptivus oraaliliuosta saaneilla potilailla

Muuttuja		Arvo
Potilaiden lukumäärä		62
Iän mediaani (vuosina)		8,1
Sukupuoli	% mies	59,7 %
Rotu	% valkoinen	71,0 %
	% musta	25,8 %
	% aasialainen	3,2 %
Lähtötilanteen HIV-1 RNA (log ₁₀ kopiota/ml)	mediaani (min – max)	4,8 (3,3 – 6,0)
	virustaso > 100,000 kopiota/ml (%)	37,1 %
Lähtötilanteen CD4+ (solua/mm ³)	mediaani (min – max)	600 (24 – 2578)
	% ≤ 200	15,5 %
Lähtötilanteen CD4+ solujen %-osuus	mediaani (min – max)	21,9 % (1,5 % – 44,0 %)
Aikaisempi ADI*	% kategoria C	48,4 %
Aikaisempi hoito	% mikä tahansa antiretroviruslääke	96,8 %
	aiempi NRTI, lukumäärän mediaani	4
	aiempi NNRTI, lukumäärän mediaani	1
	aiempi proteaasimestäjä, lukumäärän mediaani	1

* AIDS defining illness (AIDS-diagnoosin aiheuttava tila)

Keskeiset tulokset tehosta viikolla 48 Aptivus oraaliliuosta saaneilla 2-vuotiailla - alle 12-vuotiailla potilailla

Päätetapahtuma	Tulos
Potilaiden lukumäärä	62
Tehon ensisijainen päätetapahtuma: virustaso < 400 (%)	50,0 %
Mediaani muutos lähtötasosta log ₁₀ HIV-1 RNA:ssa (kopiota/ml)	-2,06
Mediaani muutos lähtötasosta CD4+ solujen lukumäärässä (solua/mm ³)	167
Mediaani muutos lähtötasosta CD4+ solujen lukumäärässä (%)	5 %

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, proteaasimestäjien primaarimutaatioiden, proteaasimutaatioiden 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 proteaasimestäjämutaatiossa 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:

- *Proteaasimestäjien primaarimutaatiot*

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

Vasteprosentit olivat suuremmat tipranaviiriin ja ritonaviiriin yhdistelmähoitopotilailla kuin vertailuryhmässä potilailla, jotka saivat ritonaviirilla tehostettua proteaasimestäjää 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 proteaasikodoneissa 33, 82, 84 ja 90*

Potilailla, joiden viruskannoissa oli kaksi tai useampia mutaatioita HIV:n proteaasikodoneissa 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 virusproteaasisekvenssiin. Tipranaviiriin mutaatiopisteytyksen ja tipranaviiriin ja ritonaviiriin 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 ritonaviiriin 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 tipranaviiriin 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) ulosvirtauspumpua 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) $94,8 \pm 22,8 \mu\text{M}$ ja miespotilailla (n=106) $77,6 \pm 16,6 \mu\text{M}$. Keskimääräinen alin pitoisuus vakaassa tilassa ennen aamuannosta oli naispotilailla $41,6 \pm 24,3 \mu\text{M}$ ja miespotilailla $35,6 \pm 16,7 \mu\text{M}$. Tipranaviirin AUC-arvo yli 12 tunnin annostusvälillä oli naispotilailla keskimäärin $851 \pm 309 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (puhdistuma=1,15 l/h) ja miespotilailla $710 \pm 207 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (puhdistuma=1,27 l/h). Plasman puoliintumisaikakeskiarvo oli 5,5 tuntia (naiset) tai 6,0 tuntia (miehet).

Ruoa vaikutus suun kautta otettavan lääkkeen imeytymiseen

Ruoka parantaa tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmähoiton 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 molemmassa ryhmässä (terveet vapaaehtoiset $0,015 \% \pm 0,006 \%$; HIV-positiiviset tutkimushenkilöt $0,019 \% \pm 0,076 \%$). 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 ^{14}C -tipranaviiria (^{14}C -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). Ulostessa muuttumattomassa muodossa oleva tipranaviiri vastasi suurimmaksi osaksi (79,9 %) ulosteen radioaktiivisuudesta. Ulostessa määrällisesti suurin metaboliitti, 4,9 %

ulosteen radioaktiivisuudesta, (3,2 % annoksesta) oli tipranaviirin hydroksyyli­metaboliitti. 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.

Erytysryhmät

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).

Pediatriset potilaat

Oraaliliuoksen hyötyosuuden on todettu olevan suurempi kuin pehmeiden kapselien.

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 suurina annoksina saaneilla rotilla (jyrsijäspesifinen). Rotilla havaittuihin verenvuotoihin liittyi

protrombiiniajan (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 annossuositusta 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 sikiötöksisyyttä (kylkiluiden heikentynyt luutumisen 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

Makrogoli
E-vitamiini polyetyleeniglykolisukkinaatti
Puhdistettu vesi
Propyleeniglykoli
Kapryyli/kapriinihapon mono/diglyseridit
Sukraloosi
Voiminttu (aromiaine)
Voitoffee (aromiaine)
Askorbiinihappo

6.2 Yhteensopimattomuudet

Ei oleellinen.

6.3 Kesto aika

30 kuukautta.

Käytönaikainen säilyvyys: 60 vuorokautta pullon avaamisen jälkeen. Potilaan kannattaa merkitä pullon avaamispäivämäärä etikettiin ja/tai pakkaukseen.

6.4 Säilytys

Säilytä yli 15 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoot

Ruskea lasipullo, jossa on kaksiosainen muovinen lapsiturvallinen korkki (ulkokuori HDPE:tä, sisempi kuori polypropyleenihartsia, jossa laminoitu polyetylenei-vahtomuovivuoraus. Yksi pakkaus sisältää yhden 95 ml:n oraalliuospullon ja mukana on kirkas 5 ml:n polypropyleeni-mittaruisku, HDPE-korkki, jossa paikka ruiskulle sekä kirkas LDPE pullon ja ruiskun adapteri.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ennen Aptivus-valmisteen ottoa on tarkistettava, että liuos on kirkas eikä pullon pohjalla ole kiteitä tai muita hiukkasia. Pullossa voi olla pieni määrä kiteitä, mikä ei muuta valmisteen vaikutusta tai turvallisuutta. Jos kiteitä näkyy, ne ovat yleensä paperinohuena kerroksena pohjalla, kun pulloa säilytetään pystyssä. Annostelulaitteella annostelu on tarkkaa, vaikka kiteitä näkyisi. Jos pullon pohjalla on enemmän kuin ohut kerros kiteitä tai kiteiden määrä on epävarmaa, pullo tulee palauttaa ja vaihtaa toiseen mahdollisimman pian. Potilaan tulee jatkaa oraalliuoksen ottoa tavanomaisina annoksina siihen saakka kunnes pullo on vaihdettu. Potilasta on ohjattava tarkasti katsomaan kiteitä.

Tarkka annos on mitattava käyttäen mukana olevaa mittaruiskua ja adapteria seuraavasti:

1. Avaa pullo painamalla korkkia alas ja kääntämällä sitä vastapäivään.
2. Poista mittaruiskun päässä oleva ruiskukorkki (korkki ei ole kiinni, jos tämä on ensimmäinen kerta kun mittaruiskua käytetään) ja liitä mittaruisku pullonkaulassa olevaan adapteriin. Varmista, että mittaruisku on liitetty tiukasti kiinni.
3. Käännä pullo ylösalaisin ja vedä kevyesti tarvittava määrä Aptivus oraalliuosta ruiskuun.
4. Annostele Aptivus oraalliuos välittömästi. Kerrallaan ruiskuun vedettävä enimmäismäärä on 5 ml (vastaa 500 mg tipranaviiria), joka on suurin kerta-annos lapselle, jonka kehon pinta-ala on yli 1,33 m².
5. Aseta ruiskukorkki takaisin paikoilleen mittaruiskun käytön jälkeen.

Ei erityisvaatimuksia hävittämisen suhteen.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/315/002

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25.10.2005

Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 19.6.2015

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, D-55216 Ingelheim am Rhein, Saksa

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 lääkevalmisteiden osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää 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
D-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

Aptivus 250 mg

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero} [tuotekoodi]

SN: {numero} [sarjanumero]

NN: {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

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 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
D-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

ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

KOTELO/ULKOPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aptivus 100 mg/ml oraaliliuos
tipranaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml sisältää 100 mg tipranaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

95 ml oraaliliuosta (1 pullo)
Mittaruisku

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 yli 15 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.
Valmiste pitää käyttää 60 vuorokauden kuluessa pullon avaamisesta.
Pullon 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/315/002

13. ERÄNUMERO

Lot

14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU

15. KÄYTTÖOHJEET

16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA

Aptivus 100 mg/ml

17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT

PC: {numero} [tuotekoodi]

SN: {numero} [sarjanumero]

NN: {numero} [lääkkeen kansallinen korvaus- tai muu tunnistenumero]

SISÄPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT

PULLO/SISÄPAKKAUS

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

Aptivus 100 mg/ml oraaliliuos
tipranaviiri

2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)

Yksi ml sisältää 100 mg tipranaviiria.

3. LUETTELO APUAINEISTA

4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ

95 ml

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 yli 15 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäättyä.
Valmiste pitää käyttää 60 vuorokauden kuluessa pullon avaamisesta.
Avaamispäivämäärä:

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

11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE

12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/05/315/002

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 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 tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin sinulla.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. 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 proteaasineestäjät 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 lisäänty 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 proteaasineestäjille 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 proteaasineestäjille. 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
- 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 lääkäriisi, jos havaitset merkkejä tai oireita hepatiitista:

- kuume
- huono olo
- pahoinvointi
- oksentelu
- vatsakipu

- väsymys
- keltatauti (ihon tai silmämunien keltaisuus)

Aptivus ei paranna HIV-infektiota:

Sinun on hyvä tietää, että sinulle voi edelleen kehittyä infektioita ja muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia. Pidä siksi säännöllisesti yhteyttä lääkäriisi. Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

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 infektioita, voi kehittyä aiempien infektioiden merkkejä ja oireita pian HIV-hoidon aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, jolloin elimistö pystyy torjumaan infektioita, 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 siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lääkäriin saadaksesi asianmukaista hoitoa.

Kerro lääkärillesi, jos pyörnyt tai tunnet epänormaalia sydämentykytystä. Yhdessä pieniannoksisen 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 nivelkiput (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 lääkehoitoasi. Tipranaviiria on käytetty rajoitetulla potilasmäärällä 65-vuotiaille ja sitä vanhemmille potilaille.

Muut lääkevalmisteet ja Aptivus

Kerro lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos parhaillaan otat tai 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-läkkeitä.
- didanosiiini: Jos otat didanosiinienterotabletteja, sinun tulee ottaa ne vähintään kaksi tuntia ennen tai jälkeen Aptivus-valmisteen.
- emtrisitabiini: Jos otat emitrisitabiinia, munuaistoimintasi on tarkistettava ennen Aptivus-valmisteen käytön aloittamista.
- rilpiviiriini: Jos käytät rilpiviiriiniä, lääkäri seuraa tilaasi huolellisesti.
- Proteaasimestäjät (PI:t): Aptivus-valmisteen otto voi huomattavasti laskea muiden HIV-proteaasimestäjien pitoisuuksia veressä. Esimerkiksi proteaasimestäjien 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 proteaasimestäjien 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 lääkärisi kanssa, sillä saatat joutua keskeyttämään väliaikaisesti joko Aptivus-hoidon tai ehkäisytablettien tai hormonikorvaushoidon käytön.
- karbamatsepiini, fenobarbitaali ja fenytoiini (käytetään epilepsian hoitoon). Nämä voivat vähentää Aptivus-valmisteen tehoa.
- sildenafili, vardenafiili, tadalafili (erektion saavuttamiseen ja ylläpitämiseen käytettäviä lääkkeitä). Sildenafilin ja vardenafilin 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))
- bosepreviiri ja telapreviiri (käytetään C-hepatiitin hoitoon)
- 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 kihtikohtausten hoitoon, kun munuaiset ja maksa toimivat normaalisti).

Jos käytät alumiini- ja magnesiumpohjaista 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 tai imetät, 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. Sinun ei pidä imettää lastasi, koska lapsi voi saada HIV-infektion rintamaidon kautta. 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, makrogoliglyserolirisiniioleattia ja sorbitolia (E420)

Aptivus sisältää 7 % etanolia (alkoholia), eli enintään 400 mg vuorokausiannosta kohti. Tämä vastaa 8 ml:aa olutta tai alle 4 ml:aa viiniä. Haitallinen alkoholismissa. Otettava huomioon raskaana olevilla ja

imettävillä naisilla, lapsilla ja suuren riskin ryhmissä, kuten potilailla, joilla on maksasairaus tai epilepsia.

Aptivus sisältää myös makrogoliglyserolirisiiniioleaattia, joka voi aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

Tämä lääke sisältää sorbitolia. Jos lääkärisi on kertonut, ettet siedä joitain sokereita, ota yhteyttä lääkäriisi ennen kuin käytät tätä lääkevalmistetta.

3. Miten Aptivus-valmistetta otetaan

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

Suosittelut annokset aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille 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.

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 lääkäriillesi 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 puutuminen ja/tai pistely ja/tai kipu
- Hengitysvaikeudet
- Närästys
- Haimatulehdus
- Ihotulehdus
- Kutina
- Lihaskouristus
- Lihaskipu
- Munuaissairaus
- Vilustumisen kaltaiset oireet (yleinen huonovointisuus)
- Kuume
- Laihtuminen
- Veressä olevan haiman amylaasientsyymien 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 lipaasientsyymien 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.

Lihaskourit

Lihaskipua, -aristusta tai -heikkoutta on ilmoitettu. Näitä esiintyy erityisesti silloin, kun Aptivus-valmistetta tai muita proteaasineestäjiä otetaan yhdessä nukleosidianalogien kanssa. Harvinaisissa tapauksissa nämä lihaskourit 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 tule 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, polyvinyliasetaatitfalaattia, 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
D-55216 Ingelheim am Rhein
Saksa

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel.: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel.: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-0

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp.zo.o.

Tel.: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala Bucuresti

Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG,

organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

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

Pakkausseloste: Tietoa käyttäjälle

Aptivus 100 mg/ml oraaliliuos tipranaviiri

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin lapsesi aloittaa lääkkeen ottamisen, sillä se sisältää lapsellesi tärkeitä tietoja.

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lapsesi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen.
- Tämä lääke on määrätty vain lapsellesi eikä sitä tule antaa muiden käyttöön. Se voi aiheuttaa haittaa muille, vaikka heillä olisikin samanlaiset oireet kuin lapsellasi.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lapsesi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan puoleen. 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 lapsesi ottaa Aptivus-valmistetta
3. Miten Aptivus-valmistetta otetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Aptivus-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

1. Mitä Aptivus on ja mihin sitä käytetään

Aptivus sisältää vaikuttavana aineena tipranaviiria. Se kuuluu lääkeaineryhmään nimeltä proteaasineestäjät 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 lisääny normaalisti. Tällöin infektion eteneminen hidastuu. Lapsesi täytyy ottaa Aptivus-valmiste yhdessä:

- pieniannoksisen ritonaviirin kanssa (tämän avulla Aptivus-pitoisuus lapsesi veressä nousee riittävästi)
- muiden HIV-lääkkeiden kanssa. Lapsesi lääkäri päättää kanssasi mitä muita lääkkeitä lapsesi pitää ottaa. Tämä riippuu esimerkiksi siitä:
 - mitä muita HIV-lääkkeitä lapsesi on jo ottanut
 - mille lääkkeille lapsellasi oleva HIV on vastustuskykyinen. Jos lapsellasi oleva HIV on vastustuskykyinen jollekin HIV-lääkkeelle, tämä tarkoittaa, ettei lääke tehoa niin hyvin tai ollenkaan.

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

Aptivus oraaliliuos on tarkoitettu:

- 2-12-vuotiaille lapsille

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

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

Älä anna Aptivus-valmistetta:

- jos lapsesi on allerginen tipranaviirille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6).
- jos lapsellasi on kohtalaisen vaikea tai vaikea maksasairaus. Lapsesi lääkäri ottaa verinäytteen tutkiakseen kuinka hyvin maksasi toimii. Riippuen lapsesi maksan toiminnasta lapsesi saattaa joutua lopettamaan Aptivus hoidon tai siirtämään sen aloittamista.
- jos lapsesi käyttää 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 (pänsäryn 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)

Lapsesi ei pidä käyttää mäkikuismaa (rohdosvalmiste masennuksen hoitoon) sisältäviä valmisteita. Se voi estää Aptivus-valmisteen vaikutusta.

Varoitukset ja varotoimet

Keskustele lapsesi lääkärin tai apteekkihenkilökunnan kanssa ennen kuin annat Aptivus-valmistetta lapsellesi.

Kerro lapsesi lääkärille, jos lapsellasi on:

- tyypin A tai B hemofilia
- diabetes
- maksasairaus.

Jos lapsellasi on:

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

lapsellasi on suurentunut vaikeiden ja mahdollisesti kuolemaan johtavien maksavaurioiden riski Aptivus-hoidon aikana. Lapsesi lääkäri seuraa lapsesi maksan toimintaa verikokein ennen Aptivus-hoidon aloittamista ja sen aikana. Jos lapsellasi on maksasairaus tai hepatiitti, lapsesi lääkäri päättää, tarvitaanko lisäkokeita. Ota mahdollisimman pian yhteys lapsesi lääkäriin, jos havaitset lapsellasi merkkejä tai oireita hepatiitista:

- kuume
- huono olo
- pahoinvointi

- oksentelu
- vatsakipu
- väsymys
- keltatauti (ihon tai silmämunien keltaisuus)

Aptivus ei paranna HIV-infektiota:

Sinun on hyvä tietää, että lapsellesi voi edelleen kehittyä infektioita ja muita HIV-infektioon liittyviä sairauksia. Pidä siksi säännöllisesti yhteyttä lapsesi lääkäriin. Voit edelleen tartuttaa HIV:n muihin, vaikka käytät tätä lääkettä. Tehokas retroviruslääkitys kuitenkin pienentää tartunnan todennäköisyyttä. Keskustele lääkärin kanssa muiden tartuttamisen ehkäisemiseksi tarvittavista varotoimenpiteistä.

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 infektioita, voi kehittyä aiempien infektioiden merkkejä ja oireita pian HIV-hoidon aloittamisen jälkeen. Näiden oireiden uskotaan johtuvan elimistön immuunivasteen paranemisesta, jolloin elimistö pystyy torjumaan infektioita, joita sinulla on saattanut olla ilman selviä oireita. Jos havaitset merkkejä infektiosta (esim. kuume, suurentuneet imusolmukkeet), kerro siitä lapsesi lääkärille välittömästi.

Opportunististen infektioiden lisäksi lapsesi 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 lihasheikkoutta, heikkoutta, joka alkaa käsistä ja jaloista ja siirtyy kohti vartaloa, sydämentykytystä, vapinaa tai yliaktiivisuutta, ota välittömästi yhteyttä lapsesi lääkäriin, jotta lapsesi saa asianmukaista hoitoa.

Kerro lapsesi lääkärille, jos lapsesi pyörtyy tai tuntee epänormaalia sydämentykytystä. Yhdessä pieniannoksen ritonaviirin kanssa annettuna Aptivus saattaa aiheuttaa muutoksia lapsesi sydämen rytmissä ja lapsesi sydämen 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 yhdistelmähoito, 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 lapsesi lääkäriin.

Lapset ja nuoret

Alle 2-vuotiaiden lasten tai vähintään 12-vuotiaiden nuorten ei tule käyttää Aptivus-valmistetta.

Aptivus oraaliliuos sisältää E-vitamiinia. Lapsesi ei saa käyttää mitään muuta E-vitamiinilisää.

Muut lääkevalmisteet ja Aptivus

Kerro lapsesi lääkärille tai apteekkihenkilökunnalle, jos lapsesi parhaillaan ottaa tai on äskettäin ottanut tai saattaa ottaa muita lääkkeitä, myös lääkkeitä, joita lääkäri ei ole määrännyt.

Tämä on **erittäin tärkeää**. Jos lapsesi käyttää samanaikaisesti muita lääkkeitä Aptivus- ja ritonaviirihoidon kanssa, tämä voi voimistaa tai heikentää lääkkeiden tehoa. Näitä vaikutuksia sanotaan yhteisvaikutuksiksi, ja ne voivat aiheuttaa vakavia haittavaikutuksia tai estää lapsesi muiden mahdollisten sairauksien 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). Lapsesi lääkäri määrää lapsellesi abakaviiria ja tsidovudiinia vain, jos lapsesi ei voi ottaa muita NRTI-läkkeitä.
- didanosini: Jos lapsesi ottaa didanosinienterotabletteja, hänen pitää ottaa ne vähintään kaksi tuntia ennen tai jälkeen Aptivus-valmisteen.
- emtrisitabiini: Jos lapsesi ottaa emitrisitabiinia, munuaistoimintasi on tarkistettava ennen Aptivus-valmisteen käytön aloittamista.
- rilpiviiriini: Jos käytät rilpiviiriiniä, lääkäri seuraa tilaasi huolellisesti.
- Proteaasimestäjät (PI:t): Aptivus-valmisteen otto voi huomattavasti laskea muiden HIV-proteaasimestäjien pitoisuuksia veressä. Esimerkiksi proteaasimestäjien amprenaviirin, atatsanaviirin, lopinaviirin ja sakinaviirin pitoisuudet laskevat. Aptivus-valmisteen otto yhdessä atatsanaviirin kanssa voi nostaa paljon Aptivus-valmisteen ja ritonaviirin pitoisuuksia veressä. Lapsesi lääkäri harkitsee tarkoin tulisiko lastasi hoitaa Aptivus-valmisteen ja näiden proteaasimestäjien yhdistelmällä.

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

- suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet hormonikorvaushoito: jos lapsesi käyttää ehkäisytabletteja raskauden ehkäisyyn, lapsesi 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 lapsesi lääkäriltä, mikäli lapsesi haluaa 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 lapsesi lääkärin kanssa, sillä lapsesi saattaa joutua keskeyttämään väliaikaisesti joko Aptivus-hoidon tai ehkäisytablettien tai hormonikorvaushoidon käytön.
- karbamatsapiiniin, fenobarbitaali ja fenytoiini (käytetään epilepsian hoitoon). Nämä voivat vähentää Aptivus-valmisteen tehoa.
- sildenafili, vardenafiili, tadalafili (erektion saavuttamiseen ja ylläpitämiseen käytettäviä lääkkeitä). Sildenafiliin ja vardenafiilin teho todennäköisesti kasvaa, jos niitä otetaan Aptivus-valmisteen kanssa. Tadalafilia ei pitäisi määrätä ennen kuin Aptivus-valmistettä on käytetty 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)).
- bosepreviiri ja telapreviiri (käytetään C-hepatiitin hoitoon)
- kobisistaatti ja kobisistaattia sisältävät valmisteet (käytetään lisäämään HIV-lääkkeiden tehoa).

Aptivus voi heikentää joidenkin lääkkeiden tehoa, kuten:

- metadoni, petidiini, käytetään morfiinin korvikkeina

Lapsesi lääkäri voi joutua lisäämään tai vähentämään niiden muiden lääkkeiden annosta, joita lapsesi käyttää 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 kihtikohtausten hoitoon, kun munuaiset ja maksa toimivat normaalisti).

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

Kerro lapsesi lääkärille, jos lapsesi käyttää verta ohentavia lääkkeitä tai jos lapsesi käyttää E-vitamiinia. Lapsesi lääkäri saattaa näissä tapauksissa harkita tiettyjä varotoimenpiteitä.

Raskaus, imetys ja hedelmällisyys

Jos lapsesi on raskaana tai imettää, epäilet lapsesi olevan raskaana tai jos luulet, että lapsesi suunnittelee lapsen hankkimista, kysy lapsesi lääkäriltä tai apteekista neuvoa ennen tämän lääkkeen antamista. Ei ole tietoa siitä, voidaanko Aptivus-valmistetta käyttää turvallisesti raskauden aikana. Lapsesi ei pidä imettää lastaan, koska lapsi voi saada HIV-infektion rintamaidon kautta. Katso myös kohta 2 ”Suun kautta otettavat ehkäisyvalmisteet/hormonikorvaushoito”.

Ajaminen ja koneiden käyttö

Jotkut Aptivus-valmisteen aiheuttamat haittavaikutukset voivat vaikuttaa lapsesi ajokykyyn ja kykyyn käyttää koneita (esim. huimaus ja väsymys). Jos lapsesi havaitsee tällaisia haittavaikutuksia, hänen ei pidä ajaa autoa tai käyttää koneita.

3. Miten Aptivus-valmistetta otetaan

Anna aina tätä lääkettä lapsellesi juuri siten kuin hänen lääkärinsä on määrännyt. Tarkista ohjeet lapsesi lääkäriltä tai apteekista, jos olet epävarma. Lapsesi täytyy ottaa Aptivus-valmiste yhdessä ritonaviirin kanssa.

Aptivus oraaliliuos otetaan ruoan kanssa.

Lääkäri laskee annoksen 2-12-vuotiaille lapsille. Annos perustuu lapsen kehon pinta-alaan neliömetreissä. Lasten annoksen ei pidä ylittää 5 ml (500 mg) kahdesti vuorokaudessa. Varmista, että lapsesi lääkäri kertoo selkeästi, mikä on oikea annos lapsellesi. Tarkka annos on mitattava käyttäen mukana olevaa mittaruiskua ja adapteria seuraavasti:

1. Tarkista, että oraaliliuos on kirkas (ks. alla).
2. Avaa pullo painamalla korkkia alas ja kääntämällä sitä vastapäivään.
3. Poista mittaruiskun päässä oleva ruiskukorkki (korkki ei ole kiinni, jos tämä on ensimmäinen kerta kun mittaruiskua käytetään).
4. Liitä mittaruisku pullonkaulassa olevaan adapteriin. Varmista, että mittaruisku on liitetty tiukasti kiinni. Kerrallaan ruiskuun vedettävä enimmäismäärä on 5 ml (vastaa 500 mg tipranaviiria), joka on suurin kerta-annos lapselle, jonka kehon pinta-ala on yli 1,33 m².
5. Käännä pullo ylösalaisin ja vedä kevyesti tarvittava määrä Aptivus oraaliliuosta ruiskuun.
6. Tyhjennä varovasti Aptivus oraaliliuos ruiskusta lapsesi suuhun.
7. Aseta ruiskukorkki takaisin paikoilleen mittaruiskun käytön jälkeen.

Ennen Aptivus-valmisteen antoa on tarkistettava, että liuos on kirkas. Pullon pohjalla voi olla kiteitä paperinohuena kerroksena, kun pulloa säilytetään pystyssä. Pullon pohjalla voi olla muitakin hiukkasia. Pieni määrä kiteitä ei vaikuta lääkkeen vahvuuteen tai turvallisuuteen.

Sinun täytyy palauttaa pullo apteekkiin tai lapsesi lääkärille sen vaihtamiseksi uuteen mahdollisimman pian, jos:

- pullon pohjalla on enemmän kuin ohut kerros kiteitä, tai
- olet epävarma näkemiesi kiteiden lukumäärästä tai
- pullossa näkyy muita hiukkasia.

Jatka oraaliliuoksen antoa lapsellesi tavanomaisina annoksina siihen saakka kunnes pullo on vaihdettu.

Lapsesi täytyy aina ottaa Aptivus yhdessä muiden antiretroviraalilääkkeiden kanssa. Noudata näiden kohdalla asianmukaisten pakkausselosteiden ohjeita.

Lapsesi täytyy jatkaa Aptivus-valmisteen käyttämistä niin kauan kuin lapsesi lääkäri määrää. Lasten, joita on hoidettu Aptivus-valmisteella, täytyy vaihtaa oraaliliuoksesta kapseleihin 12-vuotiaana.

Jos lapsesi ottaa enemmän Aptivus-valmistetta kuin hänen pitäisi

Jos lapsesi ottaa enemmän Aptivus-valmistetta kuin lääkäri on määrännyt, kerro siitä lapsesi lääkärille mahdollisimman pian.

Jos lapsesi unohtaa ottaa Aptivus-valmistetta

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

Älä anna kaksinkertaista annosta korvataksesi unohtamasi annoksen.

Jos lapsesi lopettaa Aptivus-valmisteen käytön

On osoitettu, että kaikkien annosten ottaminen oikeaan aikaan:

- parantaa antiretroviraaliyhdistelmähoidon tehokkuutta huomattavasti

- vähentää mahdollisuutta, että lapsellasi oleva HIV muuttuu resistentiksi antiretroviraalilääkkeille.

Siksi on tärkeää, että lapsesi ottaa Aptivus-valmisteen oikein, kuten yllä on kuvattu. Lapsesi ei pidä lopettaa Aptivus-valmisteen käyttöä, ellei lapsesi lääkäri kehota häntä lopettamaan.

Jos sinulla on kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lapsesi 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. Lapsesi 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
- Lapsesi muiden käyttämiensä lääkkeiden haittavaikutukset
- HIV-infektion komplikaatiot.

Siksi on erittäin tärkeää, että kerrot lapsesi lääkärille kaikista lapsesi terveydentilassa 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 lapsesi lääkärillesi, jos lapsellasi ilmenee:
 - Ruokahaluttomuutta
 - Pahoinvointia
 - Oksentelua ja/tai keltaisuutta
- Nämä 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 puutuminen ja/tai pistely ja/tai kipu
- Hengitysvaikeudet
- Närästys
- Haimatulehdus
- Ihotulehdus
- Kutina
- Lihaskouristus
- Lihaskipu
- Munuaissairaus
- Vilustumisen kaltaiset oireet (yleinen huonovointisuus)
- Kuume
- Laihtuminen
- Veressä olevan haiman amylaasientsyymien 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 lipaasientsyymien pitoisuuden nousu.

Lisätietoa mahdollisista haittavaikutuksista, jotka liittyvät antiretroviraaliseen yhdistelmähoitoon:

- Verenvuoto
 - Verenvuotojen lisääntyminen. Jos lapsellasi on tyypin A tai B hemofilia, hänellä voi olla lisääntynyttä verenvuotoa ihossa tai nivelissä. Jos lapsesi kärsii lisääntyneestä verenvuodosta ota yhteys lapsesi lääkäriin välittömästi.

Lihaskourit

Lihaskipua, -aristusta tai -heikkoutta on ilmoitettu. Näitä esiintyy erityisesti silloin, kun Aptivus-valmistetta tai muita proteaasineestäjiä otetaan yhdessä nukleosidianalogien kanssa. Harvinaisissa tapauksissa nämä lihaskourit 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 lapsellasi haittavaikutuksia, kerro niistä lapsesi 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 pullossa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän 'EXP' jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

Säilytä yli 15 °C. Älä säilytä kylmässä. Ei saa jäätyä. Pullon avaamisen jälkeen lääke on käytettävä 60 vuorokauden kuluessa. Merkitse pullon avaamispäivä etikettiin ja/tai ulkopakkaukseen. Pidä pullo ulkopakkauksessa.

Jos huomaat enemmän kuin ohuen kerroksen kiteitä pullon pohjalla sinun tulee:

- antaa seuraava annos
- palauttaa pullo apteekkiin tai lääkärille mahdollisimman pian, jotta se voidaan vaihtaa uuteen.

Lääkkeitä ei tule 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 ml sisältää 100 mg tipranaviiria.

Muut aineet ovat makrogoli, E-vitamiini polyetyleeniglykolisuksinaatti, puhdistettu vesi, propyleeniglykoli, kapryyli/kapriinihapon mono/diglyseridit, sukraloosi, askorbiinihappo, aromiaineet voiminttu ja -toffee

Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Aptivus oraaliliuos on kirkas keltainen neste.

Aptivus oraaliliuos on ruskeassa lasipullossa, jossa on 95 ml oraaliliuosta. Mukana on 5 ml:n mittaruisku ja adapteri annostelua varten.

Myyntiluvan haltija

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

Valmistaja

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi {KK/VVVV}

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