

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Aptivus 250 mg lágy kapszula

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg tipranavir lágy kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok: Lágy kapszulánként:

100,0 mg etanol, 455,0 mg makrogol-glicerín-ricinoleát, 12,6 mg szorbit.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Lágy kapszula.

Rózsaszín, hosszúkás, lágy kapszula, fekete színű „TPV 250” felirattal.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Aptivus, alacsony dózisú ritonavirrel együtt alkalmazva, a HIV-1 fertőzés kombinált antiretrovirális kezelésére javallott a több proteáz-inhibitorra rezisztens vírussal fertőzött, korábban már többszörösen kezelt felnőtt és 12 éves, vagy ennél idősebb serdülő betegeknél. Az Aptivus csak azoknál a betegeknél alkalmazható kombinált antiretrovirális kezelés részeként, akiknél más terápiás lehetőség nincs.

Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus-kezelés elkezdésének elhatározásakor alaposan át kell nézni minden egyes beteg előzetes kezelésének történetét és a különböző szerekhez társuló mutációk mintázatát. A genotípus és fenotípus vizsgálati eredményének (ha rendelkezésre áll) és a korábbi kezeléseknél kell meghatározni az Aptivus alkalmazását. A kezelés elkezdésekor számolni kell a mutációk kombinációjával, ami negatívan befolyásolhatja az alacsony dózisú ritonavirrel egyidejűleg alkalmazott Aptivus-ra adott virológiai választ (lásd 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Aptivus-t mindig kis dózisú ritonavirrel mint farmakokinetikai „enhancer”-rel, és más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban kell adni. Ezért az Aptivus-kezelés elkezdése előtt tanulmányozni kell a ritonavir Alkalmazási előírását (különösen az ellenjavallatok, figyelmeztetések és mellékhatások fejezetét).

Az Aptivus-t csak a HIV-1 fertőzés kezelésében járatos orvos rendelheti.

#### Adagolás

*Felnőttek és serdülőkorúak (12 – 18 évesek)*

Az Aptivus ajánlott dózisa 500 mg, 200 mg ritonavirrel (alacsony dózisú ritonavir) együtt alkalmazva, naponta kétszer (lásd a serdülőkorúaknak szánt figyelmeztetéseket a 4.4 pontban).

Napi kétszer 200 mg-nál kisebb dózisban a ritonavir nem alkalmazható, mivel ez megváltoztathatja a kombináció hatékonysági profilját.

Különösen fontos ebben a betegcsoportban a virológiai válasz és a tolerancia monitorozása, mivel jelenleg a serdülőkre csak korlátozott adatok vannak a biztonságosságra és hatásosságra vonatkozóan (lásd 5.1)

#### *Kihagyott adag*

Fel kell hívni a betegek figyelmét annak fontosságára, hogy a ritonavirrel együtt alkalmazott Aptivus-t az orvos előírásának megfelelően minden nap be kell szedniük. Ha egy adag bevétele több mint 5 órát késik, a betegnek azt kell tanácsolni, hogy várja meg a következő adag eredetileg tervezett idejét, és csak akkor vegye be a ritonavirrel kombinált Aptivus következő adagját. Amennyiben egy adag bevétele kevesebb, mint 5 órát késik, akkor azt kell tanácsolni a betegnek, hogy a kimaradt adagot azonnal vegye be, a következő ritonavirrel együtt alkalmazott Aptivus adagot pedig az előírás szerinti szokásos időben alkalmazza.

#### *Idősek*

Az Aptivus-szal végzett klinikai vizsgálatokban nem vett részt kellő számú, legalább 65 éves vagy annál idősebb egyén, hogy megállapítható legyen, hogy ők a fiatalabb alanyoktól eltérően reagálnak-e a kezelésre (lásd 5.2 pont).

Általánosságban óvatosan kell eljárni az Aptivus idősebb emberek esetén történő alkalmazása és az ellenőrzés során, figyelembe véve a csökkent máj-, vese-, illetve kardiális funkciók gyakoribb előfordulását, valamint a kísérő betegségeket és egyéb kezeléseket (lásd 4.4 pont).

#### *Májkárosodásban szenvedő betegek*

A tipranavirt a máj enzimszere metabolizálja. A májkárosodás ezért növelheti a tipranavir-expozíciót és ronthatja annak biztonságossági profilját. Ezért az Aptivus csak óvatosan alkalmazható, és gyakoribb monitorozás szükséges enyhe májkárosodásban (Child-Pugh A stádium) szenvedő betegeknél. Közepesen vagy súlyosan károsodott májműködés (Child-Pugh B vagy C stádium) esetén az Aptivus ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

#### *Vesekárosodásban betegek*

Károsodott veseműködésű betegeknél a dózis módosítása nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

Az Aptivus kapszula biztonságosságát és hatásosságát 2-12 éves gyermekek esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok az 5.1 és 5.2 pontban találhatóak, de nincs az adagolásra vonatkozó javaslat.

Tizenkét év alatti gyermekek számára a megfelelő dózismódosítás Aptivus lágy kapszulával nem érhető el. A 2 és 12 év közötti gyermekek számára az Aptivus belsőleges oldat áll rendelkezésre (további részletekért lásd a vonatkozó Alkalmazási előírást).

Az Aptivus biztonságosságát és hatásosságát 2 év alatti gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus lágy kapszulát étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B vagy C stádium) szenvedő betegek.

Az Aptivus és egyidejűleg adott, alacsony dóziszú ritonavir kombinációja rifampicinnel ellenjavallt (lásd 4.5 pont).

Orbánfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítmények egyidejű alkalmazása a tipranavir plazmakoncentrációjának és klinikai hatása csökkenésének veszélye miatt (lásd 4.5 pont).

Az Aptivus és az egyidejűleg adott alacsony dóziszú ritonavir alkalmazása olyan hatóanyagokkal, melyek kiürülése nagymértékben a CYP3A-tól függ, és amelyek emelkedett plazmaszintje súlyos és/vagy életet veszélyeztető hatást eredményez. Ilyen hatóanyagok az antiarrhythmias szerek (például amiodaron, bepridil, kinidin), az antihisztaminok (például asztemizol, terfenadin), az ergot alkaloidák (például dihidro-ergotamin, ergonovin, ergotamin, metil-ergonovin), a gastrointestinalis motilitásra ható szerek (például cizaprid), az antipszichotikumok (például pimozid, szertindol, kvetiapin, lurazidon), a szedatívumok/hipnotikumok (például az orálisan adott midazolám és triazolám) és a HMG-CoA redukáz-inhibitorok (például szimvasztatin és lovasztatin) (lásd 4.5 pont). Az alfa-1 adrenoceptor alfuzozin és a szildenafil alkalmazása is, ha ezeket pulmonális arteriás hipertónia kezelésére használják. Ezen kívül az Aptivus és az alacsony dóziszú ritonavir együttes alkalmazása ellenjavallt olyan gyógyszerekkel is, melyek kiürülése nagymértékben a CYP2D6-tól függ, ilyen például az antiarrhythmias flekainid és propafenon és a szívelégtelenségben adott metoprolol (lásd 4.5 pont).

A kolhicin Aptivus-szal együtt adott ritonavirrel történő egyidejű alkalmazása károsodott vese- vagy májműködésű betegeknél (lásd 4.5 pont).

#### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Az Aptivus-t a terápiás hatás biztosítása érdekében alacsony dóziszú ritonavirrel kell együtt alkalmazni (lásd 4.2 pont). A tipranavir és a ritonavir helytelen együttes alkalmazása a tipranavir csökkent plazmaszintjét eredményezi, ami kevésnek bizonyulhat a kívánt antivirális hatás eléréséhez. A betegeket eszerint kell utasításokkal ellátni.

Az Aptivus nem gyógyítja meg a HIV-1 fertőzést vagy az AIDS-et. Az Aptivus - vagy más antiretrovirális kezelésben részesülő betegeknél továbbra is kialakulhatnak opportunista fertőzések és a HIV-1 fertőzés egyéb komplikációi.

Miközben az antiretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

##### Átállítás Aptivus kapszuláról belsőleges oldatra

Az Aptivus kapszula nem felcserélhető az Aptivus belsőleges oldattal. A kapszulával összehasonlítva a tipranavir-expozíció magasabb, mint az ugyanolyan dóziszú belsőleges oldat alkalmazásakor. A belsőleges oldat összetétele is különbözik a kapszuláétól, magas E-vitamin tartalma különösen jelentős. Mindkét tényező hozzájárulhat a mellékhatások megnövekedett kockázatához (típus, gyakoriság és súlyosság). Ezért nem szabad a betegeket átállítani Aptivus kapszuláról Aptivus belsőleges oldatra (lásd 5.1 és 5.2 pont).

##### Átállítás Aptivus belsőleges oldatról kapszulára

Az Aptivus belsőleges oldat nem felcserélhető az Aptivus kapszulával. A belsőleges oldattal összehasonlítva a tipranavir-expozíció alacsonyabb, mint az ugyanolyan dóziszú kapszula alkalmazásakor. Az Aptivus belsőleges oldattal kezelt és 12 éves kort elért betegeket azonban át kell állítani a kapszula gyógyszerformára, főként a kapszula jóval kedvezőbb biztonságossági profilja miatt. Fontos megjegyezni, hogy az Aptivus belsőleges oldatról kapszulára történő átállítás csökkent tipranavir-expozícióval járhat. Ezért a betegek 12 éves korban Aptivus belsőleges oldatról kapszulára történő átállításakor az antiretrovirális terápiára adott virológiai válasz szoros monitorozása szükséges (lásd 5.1 és 5.2 pont).

### Májbetegség

Az Aptivus ellenjavallt mérsékelt vagy súlyos májelégtelenségben (Child-Pugh B vagy C stádium) szenvedő betegek körében. Korlátozott adatok állnak rendelkezésre az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott Aptivus egyidejűleg hepatitis B-vel vagy C-vel fertőzött betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan. A kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő krónikus B- vagy C-típusú hepatitisben szenvedő betegek súlyos és potenciálisan halálos hepatikus mellékhatások fokozott veszélyének vannak kitéve. Az Aptivus ebben a betegpopulációban csak akkor alkalmazható, ha a lehetséges haszon felülmúlja a lehetséges kockázatot, azonban ilyenkor fokozott klinikai és laboratóriumi monitorozás szükséges. Egyidejű hepatitis B- vagy C-ellenes antivirális kezelés esetén kérjük, vegye figyelembe ezen gyógyszerek Alkalmazási előírását is.

Az enyhe májkárosodásban (Child-Pugh A stádium) szenvedő betegek szoros monitorozása szükséges.

Már meglévő májbetegségben – beleértve a krónikus aktív hepatitist – szenvedő betegek között a kombinált terápia alatt megnövekedett gyakorisággal fordulnak elő májműködési zavarok, ezeket a betegeket a szokásos gyakorlatnak megfelelően kell ellenőrizni. Az Aptivus ritonavirrel való együttadását le kell állítani, ha a meglévő májbetegségben szenvedő betegeknél a májfunkció romlásának jelei észlelhetők.

Az Aptivus és az alacsony dózisu ritonavir együttes adásakor klinikai hepatitist vagy májelégtelenséget, köztük néhány halálos esetet jelentettek. Ezek általában azon előrehaladott HIV-betegségben szenvedőknél fordultak elő, akik egyidejűleg többféle gyógyszert kaptak. Az Aptivus-kezelést elővigyázatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknél kóros májenzim értékeket mértek vagy kórtörténetükben hepatitis szerepel. Ezen betegeknél a GPT/GOT fokozott monitorozása szükséges.

Az Aptivus-kezelés nem kezdhető el azoknál a betegeknél, akiknek a kezelés előtti GOT- vagy GPT-értéke magasabb, mint a normál érték felső határának (ULN, Upper Limit Normal) ötszöröse, és amíg a kezelés előtti GOT/GPT-érték nem stabilizálódik a normál érték felső határának ötszöröse alatt, hacsak a lehetséges haszon nem haladja meg a lehetséges kockázatot.

Az Aptivus-kezelést le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknek a GOT- vagy GPT-értéke a normál érték felső határának 10-szeresénél magasabbra emelkedik, illetve akiknél a kezelés során klinikailag a hepatitis jelei vagy tünetei alakulnak ki. Ha más okot mutatnak ki (pl. akut A, B vagy C vírus hepatitist, epehólyag betegséget, egyéb gyógyszert), megfontolható az Aptivus újraindítása, miután a GOT/GPT-értékek visszatértek a beteg kiindulási értékére.

### A májműködés ellenőrzése

A májfunkciós vizsgálatokat a kezelés elkezdése előtt, azt követően kettő, négy, majd további négyhetenként az első 24 hétben, ezt követően pedig nyolc-tizenkét hetenként kell monitorozni. Fokozott ellenőrzés (azaz a kezelés elkezdése előtt, kéthetente a kezelés első három hónapjában, ezt követően havonta a 48. hétig, majd ezután nyolc-tizenkét hetenként) indokolt, ha a tipranavirt és az alacsony dózisu ritonavirt emelkedett GOT- és GPT-szintek, enyhe májkárosodás, krónikus B- vagy C-hepatitis vagy egyéb fennálló májbetegség esetén adják.

### Korábban nem kezelt („naiv”) betegek

Egy, antivirális szerek szempontjából naiv felnőtt betegeken végzett vizsgálatban a lopinavir/ritonavirrel összehasonlítva a naponta kétszer 200 mg ritonavirrel együttadott 500 mg tipranavir gyakrabban járt jelentős (3. és 4. fokú) transzamináz-emelkedéssel, a hatékonyságot érintő bármilyen előny nélkül (a kisebb hatékonyság irányába mutató tendencia). A vizsgálatot 60 hét után, idő előtt befejezték.

Ezért a tipranavir ritonavirrel együtt nem adható korábban nem kezelt („naiv”) betegeknél (lásd 4.2 pont).

### Vese károsodás

Mivel a tipranavir vesén keresztüli kiürülése elhanyagolható mértékű, károsodott veseműködésű betegeknél nem várható a plazmakoncentrációk emelkedése.

### Haemophilia

Beszámoltak fokozott vérzékenységről, beleértve a spontán, bőr alatti vérömlenyeket és az ízületi bevérzéseket, olyan A- és B-típusú haemophiliás betegeknél, akik proteáz-inhibitor-kezelést kaptak. Néhány beteg kiegészítő VIII-as faktor-kezelésben részesült. A jelentett esetek több mint felében a proteáz-inhibitor-kezelést folytatták, illetve újraindították, ha a kezelést korábban leállították. Felmerült a kóros kapcsolat lehetősége, bár a hatásmechanizmus nem volt tisztázott. Ezért a haemophiliában szenvedő betegek figyelmét fel kell hívni a fokozott vérzékenység lehetőségére.

### Vérzés

Úgy tűnt, hogy a RESIST-vizsgálat Aptivus/ritonavirt kapó résztvevőinél nagyobb volt a vérzés kockázata, a 24. hétnél a relatív kockázat 1,98 volt (95% CI=1,03; 3,8). 48. hétnél a relatív kockázat 1,27-re csökkent (95% CI=0,76; 2,12). A vérzéses eseményekben nem volt törvényszerűség, és nem volt különbség a kezelési csoportok között az alvadási paraméterekben. Ennek a megfigyelésnek a jelentősége további monitorozás tárgyát képezi.

Halálos és nem halálos kimenetelű intracranialis vérzéseket (ICH) jelentettek Aptivus-t kapó betegeknél, nagy részükénél fennálltak olyan betegségek, vagy kaptak olyan egyéb kezelést, ami okozhatta vagy elősegíthette ezeket az eseményeket. Azonban néhány esetben az Aptivus szerepe nem zárható ki. Jellemző kóros hematológiai vagy alvadási paramétereket nem figyeltek meg ezeknél a betegeknél általában, vagy az intracranialis vérzés kialakulását megelőzően. Ezért az alvadási paraméterek rutinszerű mérése jelenleg nem szükséges az Aptivus-t kapó betegek kezelése során.

Korábban megfigyelték az intracranialis vérzés fokozott kockázatát előrehaladott HIV-betegségben/AIDS-ben szenvedő betegeknél csakúgy, mint az Aptivus-szal végzett klinikai vizsgálatokban kezelt betegeknél.

Az *in vitro* kísérletekben megfigyelték, hogy a tipranavir az Aptivus/ritonavirt kapó betegeknél megfigyelt expozícióval azonos szinteken gátolja az emberi thrombocytá-aggregációt.

Patkányoknál az E-vitaminnal történő együttes alkalmazás fokozta a tipranavir vérzést okozó hatását (lásd 5.3 pont).

Az Aptivus-t alacsony dózisu ritonavirrel együtt adva óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknél fennállhat a trauma, műtét vagy egyéb betegség miatti vérzés kockázata, vagy akik olyan gyógyszert kapnak, ami köztudottan fokozza a vérzés kockázatát, mint például a thrombocytá-aggregáció-gátlók és az antikoagulánsok, valamint akik E-vitamint szednek. A klinikai vizsgálatok megfigyeléseiből származó expozíciós határértékek alapján a betegeknél legfeljebb napi 1200 NE E-vitamin együttdávása javasolt.

### Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális kezelés során testtömeg-növekedés, valamint a vér lipid- és glükózsintjének emelkedése fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség megfékezésével és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyított a terápia hatása, míg a testtömeg-növekedés kapcsán nincs döntő bizonyíték arról, hogy az összefüggene bármilyen konkrét kezeléssel. A vérlipidszint nagyobb növekedését figyelték meg tipranavir/ritonavir kombináció esetén, mint a referencia gyógyszernél (egyéb proteáz-inhibitornál) a klinikai vizsgálatokban. A vérlipid- és vércukorszint rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipidanyagcsere rendellenességeit klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

### Immun-reaktivációs szindróma

A súlyosan immunhiányos HIV-fertőzött betegek esetében a kombinált antiretrovirális kezelés (CART – combination antiretroviral therapy) elindításakor az egyébként tünetet nem okozó vagy visszamaradt

oportunistika kórokozókkal szemben gyulladáshos reakció alakulhat ki, súlyos klinikai állapotot vagy a tünetek rosszabbodását okozva. Az ilyen reakciókat típusosan a CART megkezdésének első néhány hetében vagy hónapjában figyelték meg. Ide tartoznak például a cytomegalovirus okozta retinagyulladás, a generalizált és/vagy fokális mycobacterialis fertőzések és a pneumocystis tüdőgyulladás. Bármilyen gyulladáshos tünet megjelenését értékelni kell, és ha szükséges, a kezelését meg kell kezdeni. Ezeken kívül megfigyelték herpes simplex és herpes zooster reaktivációját az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus-szal végzett klinikai vizsgálatokban.

Autoimmun betegségek (pl. Graves-betegség és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során; azonban a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó volt, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

### Bőrkiütés

Enyhe vagy közepesen súlyos bőrkiütések, közöttük csalánkiütés, makulopapulózus kiütések és fotoszenzitivitás jelentkezését észlelték alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus-szal kezelt egyéneknél. A fázis-III vizsgálatokban a 48. héten a különböző típusú kiütéseket az Aptivus-t alacsony dózisú ritonavirrel kapó férfiak 15,5%-ánál és a nők 20,5%-ánál figyelték meg. Ezen kívül, egy egészséges női önkénteseken végzett kölcsönhatás-vizsgálatban egyszeri dózis etinil-ösztadiol után alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus esetén a vizsgálati személyek 33%-ánál alakult ki bőrkiütés. Alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus-t kapó férfiaknál és nőknél is jelentettek ízületi fájdalommal vagy merevséggel, torokszorítással vagy generalizált viszketéssel kísért bőrkiütést. A gyermekeken végzett klinikai vizsgálatban a bőrkiütés (minden fokozat, bármely ok) gyakorisága a 48-hetes kezelés alatt nagyobb volt, mint a felnőtt betegeknél.

### Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (combination antiretroviral therapy, CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

### Kölcsönhatások

Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott tipranavir kölcsönhatás-profilja komplex. A tipranavir kölcsönhatás-profiljában szerepet játszó mechanizmusok és lehetséges mechanizmusok leírását lásd a 4.5 pontban.

### *Abakavir és zidovudin*

Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus és zidovudin vagy abakavir együttes alkalmazása ezen nukleozid reverz transzkriptáz inhibitorok (NRTI) plazmakoncentrációinak jelentős csökkenését eredményezi. Ezért a zidovudin vagy abakavir együttes alkalmazása alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus-szal nem javasolt, kivéve, ha nem áll rendelkezésre más, a beteg kezelésére alkalmas NRTI (lásd 4.5 pont).

*Proteáz-inhibitorok:* Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása az amprenavir, lopinavir vagy szakvinavir proteáz-inhibitorokkal (mindegyik együtt alkalmazva alacsony dózisú ritonavirrel) egy „dual boosted” kezelési sémában, ezen proteáz-inhibitorok plazmaszintjének jelentős csökkenését eredményezi. Az atazanavir plazmakoncentrációinak szignifikáns csökkenését és a tipranavir és ritonavir koncentrációinak jelentős emelkedését figyelték meg, ha az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus-t atazanavirrel együtt alkalmazták (lásd 4.5 pont). Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott tipranavir és a fent felsorolt proteáz-inhibitorokon kívüli proteáz-inhibitorok közötti kölcsönhatásra vonatkozó adatok jelenleg nem állnak rendelkezésre. Ezért az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott tipranavir proteáz-inhibitorokkal történő együttes alkalmazása nem javasolt.

### *Orális fogamzásgátlók és ösztrogének*

Az etinil-ösztradiol szintjének csökkenése miatt az Aptivus-ritonavir együttadása e szerekkel nem javasolt. Alternatív vagy kiegészítő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazni, ha a beteg ösztrogén alapú orális fogamzásgátlót használ az Aptivus-alacsony dóziszú ritonavir kombinációval egyidőben (lásd 4.5 pont). A hormonpótló kezelésként ösztrogént szedő betegeknél az ösztrogén-hiány klinikai jeleit monitorozni kell. Az ösztrogéneket használó nőknél nagyobb lehet az enyhe fokú bőrkiütés kialakulásának kockázata.

### *Görcsgátlók*

Karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin rendelésekor körültekintés szükséges. Az ezeket a szereket egyidejűleg szedő betegeknél a tipranavir-plazmakoncentráció csökkenése miatt lehet, hogy az Aptivus kevésbé hatásos.

### *Halofantrin, lumefantrin*

Metabolikus profiljuk és torsades de pointes-t indukáló képességük miatt a halofantrin és a lumefantrin együttadása Aptivus-szal és alacsony dóziszú ritonavirrel nem javasolt.

### *Diszulfiram/metronidazol*

Az Aptivus lágy kapszulák alkoholt tartalmaznak (7% etanol, azaz 100 mg kapszulánként vagy akár 200 mg adagonként), ami diszulfiram-szerű reakciót eredményezhet, ha diszulfirammal vagy olyan gyógyszerrel adagolják együtt, amely ilyen reakciót képes előidézni (pl.: metronidazol).

### *Flutikazon*

Az alacsony dóziszú ritonavirrel együttadott tipranavir és a flutikazon vagy más, a CYP3A4 által metabolizált glukokortikoidok együttes alkalmazása nem javasolt, hacsak a kezelés lehetséges haszna nem múlja felül a szisztémás kortikoszteroid-hatás veszélyeit, beleértve a Cushing szindrómát és a mellékvese-szuppressziót (lásd 4.5 pont).

### *Atorvasztatin*

Az alacsony dóziszú ritonavirrel együttadott tipranavir emeli az atorvasztatin plazmakoncentrációit (lásd 4.5 pont). Ez a kombináció nem javasolt. Egyéb HMG-CoA reduktáz-inhibitorok, pl. a pravasztatin, fluvasztatin vagy rozuvasztatin alkalmazása megfontolható (lásd 4.5 pont). Azonban, ha a beteg kezeléséhez specifikusan az atorvasztatin szükséges, akkor a kezelést a lehető legkisebb dózissal kell elkezdeni és gondos monitorozás szükséges.

### *Omeprazol és egyéb protonpumpagátlók*

Az Aptivus /ritonavir együttes alkalmazása omeprazollal, ezomeprazollal vagy egyéb protonpumpagátlóval nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

### *Kolhicin*

Normál vese- és májfunkciójú betegeknél az együttes alkalmazás esetén javasolt a kolhicin dózisének csökkenteni vagy a kolhicin alkalmazását felfüggeszteni (lásd 4.5 pont).

### *Szalmeterol*

Az alacsony dóziszú ritonavirrel együtt adott Aptivus együttes alkalmazása szalmeterollal nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

### *Boszentán*

A boszentán ismert hepatotoxicitása valamint az alacsony dóziszú ritonavirrel együtt adott Aptivus májtoxicitást növelő potenciálja miatt ez a kombináció nem ajánlott.

### Figyelmeztetés bizonyos segédanyagokra

Mivel az Aptivus kis mennyiségben szorbitot tartalmaz, a ritkán előforduló, örökletes fruktóz intoleranciában a készítmény nem szedhető.



Az Aptivus makrogol-glicerín-éter-ricinólatot tartalmaz, ami hasi diszkomfort-érzést és hasmenést okozhat.

Ez a gyógyszer 7% etanolt (alkoholt) tartalmaz, azaz a napi dózis akár 400 mg-ot, ami 8 ml sör, vagy kevesebb, mint 4 ml bor alkoholtartalmának felel meg. Ez káros az alkoholizmusban szenvedők számára.

Terhes vagy szoptató anyák, gyermekek és magas rizikófaktorú betegcsoportok (pl. májbetegség és epilepsziában szenvedők) esetében számításba kell venni.

#### 4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az Aptivus kölsönhatás-profilja alacsony dózisú ritonavirrel együttadva komplex, és rendkívüli figyelmet igényel különösen más antiretrovirális szerrel történő kombináció esetén.

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

##### A tipranavir metabolikus profilja

A tipranavir a citokróom P450 CYP3A enzim szubsztrátja, azt indukálja, ill. gátolja. A ritonavir ajánlott dózisával együtt alkalmazva azonban (lásd 4.2 pont) a P450 CYP3A enzimre összességében gátló hatást fejt ki. Az Aptivus-t és az alacsony dózisú ritonavirt együtt adva olyan szerekkel, amelyek elsődlegesen a CYP3A-n keresztül metabolizálódnak, a tipranavir vagy más szerek plazmakoncentrációjának változását okozhatja, ami megváltoztathatja ezen anyagok terápiás hatásait és nemkívánatos hatásait (az érintett szerek listáját és a részleteket lásd lent). Azoknak a szereknek a listáját, melyek kifejezetten ellenjavalltak a várhatóan jelentős interakciós készségük és a súlyos mellékhatást előidéző képességük miatt, ebben a fejezetben és a 4.3 pontban soroltuk fel.

Egy koktél-vizsgálat során 16 egészséges önkéntest kezeltek 10 napon keresztül naponta kétszer, 500 mg tipranavir és 200 mg ritonavir kapszula alkalmazásával, hogy felmérjék a hepatikus CYP 1A2 (koffein), 2C9 (warfarin) és 2D6 (dextrometofan), valamint az intesztinális/hepatikus CYP 3A4 (midazolám) izoenzimre, továbbá a P-glikoproteinre (P-gp) (digoxin) kifejtett nettó hatást. Egyensúlyi viszonyok esetén a CYP 1A2 indukciója számottevő, míg a CYP 2C9-é csekély mértékű volt. A CYP 2D6, továbbá a hepatikus és az intesztinális CYP 3A4 aktivitásának erőteljes gátlását is megfigyelték. A P-gp-aktivitás gátlása az első dózis után jelentős, azonban egyensúlyi viszonyok esetén csekély mértékű. Az ebből a vizsgálatból származó gyakorlati ajánlásokat lásd a következőkben.

Emberi máj mikroszómákon végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy a tipranavir a CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 és CYP 2D6 inhibitora. A tipranavir/ritonavir CYP 2D6-ra kifejtett lehetséges nettó hatása a gátlás, mert a ritonavir is CYP 2D6-inhibitor. Egy előzetes vizsgálat megállapítása szerint, a tipranavir/ritonavir kombináció a CYP 1A2, CYP 2C9, és CYP 2C19 izoenzimre *in vivo* kifejtett nettó hatása azt jelzi, hogy a tipranavir/ritonavir néhány napos kezelés után indukálhatja a CYP 1A2-t, ill. kisebb mértékben a CYP 2C9-t és a P-gp-t is. Nincs adat arról, hogy vajon a tipranavir gátolja, vagy indukálja-e a glükuronozil-transzferázokat.

Az *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a tipranavir P-gp- (P-glikoprotein)-szubsztrát, és egyben P-gp-inhibitor is.

Nehéz megjósolni az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus nettó hatását azoknak a szereknek az orális biohasznosulására és plazmakoncentrációira, amelyek a CYP3A és a P-gp kettős szubsztrátjai. A nettó hatás az együttadott szerek CYP3A és P-gp iránti relatív affinitásától, valamint az intesztinális first-pass metabolizmus/efflux mértékétől függően változik.

Az Aptivus és a CYP3A-t és/vagy a P-gp-t indukáló szerek együttes alkalmazása csökkentheti a tipranavir koncentrációit és terápiás hatásait (az érintett szerek listáját és a részleteket lásd lent). Az Aptivus együttadása olyan szerekkel, amelyek gátolják a P-gp-t, növelhetik a tipranavir plazmakoncentrációit.

Az antiretrovirális és nem antiretrovirális gyógyszerek közötti ismert és elméletileg lehetséges kölcsönhatások az alábbi táblázatban kerülnek felsorolásra:

*Az interakciók táblázatos áttekintése*

Az Aptivus és egyéb gyógyszerek együttes alkalmazásakor létrejövő kölcsönhatások az alábbi táblázatban találhatóak (jelölések: „↑”növekedés, „↓” csökkenés, „↔” nincs változás, naponta egyszer, naponta kétszer).

Amennyiben nincs másképp meghatározva, az alább felsorolt vizsgálatokban az Aptivus/ritonavir ajánlott adagjait (vagyis naponta kétszer 500 mg/200 mg-ot) alkalmazták. Azonban néhány farmakokinetikai kölcsönhatás-vizsgálatot nem ezzel az ajánlott dózissal végeztek. Mindazonáltal sok ilyen kölcsönhatás-vizsgálat eredménye extrapolálható az ajánlott adagolásra, mivel az alkalmazott dózisok (pl. TPV/ritonavir 500/100 mg, TPV/ritonavir 750/100 mg) a májenzimindukció és -gátlás végleteit reprezentálják, és összekapcsolhatók az ajánlott Aptivus/ritonavir dózissal.

A gyógyszerek terápiai terület szerint	A kölcsönhatás és a geometriai átlag változása (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra vonatkozóan
<b>Fertőzésellenes szerek</b>		
<b>Antiretrovirális szerek</b>		
<b>Nukleozid és nukleotid reverz transzkriptáz-gátlók (NRTI-k)</b>		
Mivel a nukleozid- és a nukleotid-analógoknak nincs jelentős hatásuk a P450 enzimszisztemre, nincs szükség a Aptivus dózisének módosítására, ha az említett szerekkel együtt kerül alkalmazásra.		
<b>Abakavir</b> 300 mg naponta kétszer (TPV/ritonavir 750/100 mg naponta kétszer)	Abakavir C <sub>max</sub> ↓ 46% Abakavir AUC ↓ 36%  A csökkenés klinikai jelentősége nem tisztázott, de az abakavir hatásossága csökkenhet.  A mechanizmus nem ismert.	Az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása abakavirrel nem javasolt, hacsak nem áll rendelkezésre más, a beteg kezelésére alkalmas NRTI. Ilyen esetekben az abakavir dózisének módosítása nem javasolható (lásd 4.4 pont).
<b>Didanozin</b> 200 mg naponta kétszer, ≥ 60 kg (TPV/ritonavir 250/200 mg naponta kétszer) - 125 mg naponta kétszer, < 60 kg  (TPV/ritonavir 750/100 mg naponta kétszer)	Didanozin C <sub>max</sub> ↓ 43% Didanozin AUC ↓ 33%  Didanozin C <sub>max</sub> ↓ 24% Didanozin AUC ↔  A didanozinszint csökkenés klinikai jelentőségét nem állapították meg.  A mechanizmus nem ismert.	Az enteroszolvens bevonatú didanozin és az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott Aptivus lágy kapszula adagolása a formulálás következtében fellépő inkompatibilitás elkerülése érdekében legalább két óra különbséggel történjen.
<b>Emtricitabin</b> Nem végeztek gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot	A renális transzporterekkel való potenciális kölcsönhatások nem zárhatók ki teljes mértékben.	Normál vesefunkciójú betegeknél a dózismódosítás nem szükséges. Az emtricitabin ritonavirrel együtt adott Aptivusszal való együttes alkalmazása esetén a vesefunkciót az együttes alkalmazás megkezdése előtt ellenőrizni kell.
<b>Lamivudin</b> 150 mg naponta kétszer (TPV/ritonavir 750/100 mg naponta kétszer)	Klinikailag jelentős kölcsönhatást nem figyeltek meg.	Dózismódosítás nem szükséges.

<b>Sztavudin</b> 40 mg naponta kétszer ≥ 60 kg 30 mg naponta kétszer < 60 kg (TPV/ritonavir 750/100 mg naponta kétszer)	Klinikailag jelentős kölcsönhatást nem figyeltek meg.	Dózismódosítás nem szükséges.
<b>Zidovudin</b> 300 mg naponta kétszer (TPV/ritonavir 750/100 mg naponta kétszer)	Zidovudin C <sub>max</sub> ↓ 49% Zidovudin AUC ↓ 36%  A csökkenés klinikai jelentősége nem tisztázott, de a zidovudin hatékonyságát csökkentheti.  A mechanizmus nem ismert.	Az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása zidovudinnal nem javasolt, hacsak nem áll rendelkezésre más, a beteg kezelésére alkalmas NRTI. Ilyen esetekben a zidovudin dózisának módosítása nem javasolható (lásd 4.4 pont).
<b>Tenofovir</b> 300 mg naponta egyszer (TPV/ritonavir 750/200 mg naponta kétszer)	Klinikailag jelentős kölcsönhatást nem figyeltek meg.	Dózismódosítás nem szükséges.
<b>Nem nukleozid reverz transzkriptáz-inhibitorok (NNRTI):</b>		
<b>Efavirenz</b> 600 mg naponta egyszer	Klinikailag jelentős kölcsönhatást nem figyeltek meg.	Dózismódosítás nem szükséges.
<b>Etravirin</b>	Etravirin C <sub>max</sub> ↓ 71% Etravirin AUC ↓ 76% Etravirin C <sub>min</sub> ↓ 82%  Az etravirin ritonavirrel együtt adott Aptivusszal való együttes alkalmazása az etravirin expozíció csökkenését okozta, ami jelentősen ronthatta az etravirin virológiai válaszát.	A ritonavirrel együtt adott Aptivus együttes alkalmazása etravirinnal nem javasolt.
<b>Nevirapin</b> Nem végeztek specifikus gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot.	Egy fázis-IIa vizsgálatból származó, HIV-beteggel kapcsolatosan rendelkezésre álló, korlátozott adatok arra utalnak, hogy nem várható jelentős kölcsönhatás a nevirapin és a TPV/ritonavir között. Mi több, a TPV/ritonavir és egy másik NNRTI-vel (efavirenz) végzett vizsgálat sem mutatott ki semmilyen, klinikai jelentőséggel bíró kölcsönhatást (lásd fent).	Dózismódosítás nem szükséges.
<b>Rilpivirin</b> Nem végeztek specifikus gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot.	A rilpivirinnel együttadott néhány ritonavirrel felerősített proteáz inhibitor megnövelte a rilpivirin plazmakoncentrációját.	A rilpivirin toxicitás jeleinek szoros monitorozása valamint dózisának módosítása is javasolt a ritonavirrel együtt adott Aptivusszal való együttes alkalmazásakor.

<b>Proteáz-inhibitorok (PI-k)</b>		
<u>A jelenlegi kezelési irányelvek szerint a proteáz-inhibitorokkal történő együttes alkalmazás nem javasolt.</u>		
<b>Amprenavir/ritonavir</b> 600/100 mg naponta kétszer	Amprenavir $C_{max}$ ↓ 39% Amprenavir AUC ↓ 44% Amprenavir $C_{min}$ ↓ 55%  Az amprenavir koncentrációjában megfigyelt csökkenés klinikai jelentősége nem tisztázott.  A mechanizmus nem ismert.	Az alacsony dóziszú ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása amprenavir/ritonavirrel nem javasolt. Ha a kombinációt mindenképpen szükségesnek ítélik, az amprenavir plazmaszintjének monitorozása kifejezetten javasolt (lásd 4.4 pont).
<b>Atazanavir/ritonavir</b> 300/100 mg naponta egyszer (TPV/ritonavir 500/100 mg naponta kétszer)	Atazanavir $C_{max}$ ↓ 57% Atazanavir AUC ↓ 68% Atazanavir $C_{min}$ ↓ 81%  A mechanizmus nem ismert.  Tipranavir $C_{max}$ ↑ 8% Tipranavir AUC ↑ 20% Tipranavir $C_{min}$ ↑ 75%  Az atazanavir/ritonavir gátolja, a tipranavir/ritonavir indukálja a CYP 3A4-t.	Az alacsony dóziszú ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása atazanavir/ritonavirrel nem javasolt. Ha mégis szükségesnek ítélik a gyógyszerek együttadását, a tipranavir biztonságosságának szoros monitorozása, és az atazanavir plazmakoncentrációjának rendszeres ellenőrzése feltétlenül szükséges (lásd 4.4 pont).
<b>Lopinavir/ritonavir</b> 400/100 mg naponta kétszer	Lopinavir $C_{max}$ ↓ 47% Lopinavir AUC ↓ 55% Lopinavir $C_{min}$ ↓ 70%  A lopinavir koncentrációjában megfigyelt csökkenés klinikai jelentősége nem tisztázott.  A mechanizmus nem ismert.	Az alacsony dóziszú ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása lopinavir/ritonavirrel nem javasolt. Ha mégis szükségesnek ítélik a kombináció alkalmazását, a lopinavir plazmakoncentrációjának rendszeres ellenőrzése feltétlenül szükséges (lásd 4.4 pont).
<b>Szakvinavir/ritonavir</b> 600/100 mg naponta egyszer	Szakvinavir $C_{max}$ ↓ 70% Szakvinavir AUC ↓ 76% Szakvinavir $C_{min}$ ↓ 82%  A szakvinavir koncentrációjában megfigyelt csökkenés klinikai jelentősége nem tisztázott.  A mechanizmus nem ismert.	Az alacsony dóziszú ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása szakvinavir/ritonavirrel nem javasolt. Ha mégis szükségesnek ítélik a kombináció alkalmazását, a szakvinavir plazmakoncentrációjának rendszeres ellenőrzése feltétlenül szükséges (lásd 4.4 pont).
<b>A felsoroltaktól különböző, egyéb proteáz-gátlók</b>	Az alacsony dóziszú ritonavirrel együttadott tipranavir és a fent felsorolt proteáz-inhibitorokon kívüli proteáz-inhibitorok közötti kölcsönhatásra vonatkozó adatok jelenleg nem állnak rendelkezésre.	Az alacsony dóziszú ritonavirrel együttadott Aptivus proteáz-inhibitorokkal történő együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont)

<b>Fúziógátlók</b>		
<b>Enfuvirtid</b> Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatot nem végeztek.	Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott tipranavirt enfuvirtiddel, illetve enfuvirtid nélkül alkalmazó vizsgálatokban megfigyelték, hogy a tipranavir dinamikus egyensúlyi állapotú minimális plazmaszintje az enfuvirtidet is kapó betegek esetében 45%-kal volt magasabb az enfuvirtidet nem kapó betegekéhez képest. Az AUC- és $C_{max}$ -értékekre vonatkozó információ nem áll rendelkezésre. Farmakokinetikai kölcsönhatás elvileg nem várható, és interakciókat kontrollos kölcsönhatás-vizsgálatokban sem észleltek.	A megfigyelések klinikai jelentősége, különösen a tipranavir/ritonavir biztonságossági profilja vonatkozásában továbbra sem ismert. Mindemellett a RESIST-vizsgálatból származó klinikai adatok nem utaltak a tipranavir/ritonavir biztonságossági profiljának semmilyen jelentős eltérésére, ha azt enfuvirtiddel kombinálták és ha az enfuvirtid nélkül tipranavir/ritonavirrel kezelt betegekkel hasonlították össze.
<b>Integráz szál traszfer inhibitorok</b>		
<b>Raltegravir</b> 400 mg naponta kétszer	Raltegravir $C_{max}$ ↔ Raltegravir AUC 0-12 ↔ Raltegravir C12: ↓ 45%  A C12 csaknem felére való csökkenése ellenére a kombinációval végzett korábbi klinikai vizsgálatok nem igazoltak károsító hatást.  A tipranavir/r hatásmechanizmusa valószínűleg glukoronozil-transzferáz indukció.	Nincs különleges dózismódosítási ajánlás.
<b>Farmakokinetikai hatásfokozók</b>		
<b>Kobicisztát és kobicisztát-tartalmú készítmények</b>	A tipranavir kobicisztáttal való együtt adásakor az expozíciók határozottan alacsonyabbak az alacsony dózisú ritonavirrel felerősített tipranavirrel összehasonlítva.	Az Aptivusszal együttadott ritonavirt nem szabad együtt alkalmazni kobicisztát-tal vagy kobicisztát-tartalmú készítményekkel.
<b>HCV-ellenes szerek</b>		
<b>Boceprevir</b> Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatot nem végeztek	Egy egészséges önkéntesekkel végzett farmakokinetikai vizsgálatban a boceprevir csökkentette a ritonavir-expozícióját és néhány ritonavirrel felerősített proteáz-inhibitorét. A boceprevir-expozíció a ritonavirrel felerősített lopanavir vagy a ritonavirrel felerősített	A boceprevir együttes alkalmazása Aptivusszal együtt adott ritonavirrel nem javasolt.

	<p>darunavir együttadásakor csökkent.</p> <p>Ezek a gyógyszer-gyógyszer kölcsönhatások az együttes alkalmazásuk során csökkenthetik a HIV-proteáz-inhibitorok és/vagy a boceprevir hatásosságát.</p>	
<p><b>Telaprevir</b> Gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot nem végeztek</p>	<p>A telaprevir egy P-glikoprotein (P-gp) szubsztrát, és a májban a CYP3A-n keresztül metabolizálódik, de más enzimek is részt vehetnek a metabolizmusában.</p> <p>Amikor Aptivisszal együtt adott ritonavirrel alkalmazzák egyidejűleg a telaprevirt, a telaprevir-expozíció csökkenére vagy növekedése várható.</p> <p>A telaprevir heterogén hatást gyakorol a ritonavirrel felerősített proteáz-inhibitorok plazmaszintjére a proteáz-inhibitoról függően. Ebből kifolyólag az Aptivus expozícióra gyakorolt hatásáról nem lehet szabályt felállítani.</p>	<p>A telaprevir együttes alkalmazása Aptivusszal együtt adott ritonavirrel nem javasolt.</p>
<p><b>Gombaellenes szerek</b></p>		
<p><b>Flukonazol</b> 200 mg naponta egyszer (az első napon) majd 100 mg naponta egyszer</p>	<p>Flukonazol ↔</p> <p>Tipranavir <math>C_{max}</math> ↑ 32%</p> <p>Tipranavir AUC ↑ 50%</p> <p>Tipranavir <math>C_{min}</math> ↑ 69%</p> <p>A mechanizmus nem ismert.</p>	<p>Dózismódosítás nem szükséges. 200 mg/nap-nál nagyobb adagban történő alkalmazása nem javasolt.</p>
<p><b>Itrakonazol</b> <b>Ketokonazol</b> Gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot nem végeztek.</p>	<p>Elméleti megfontolások alapján a tipranavir és a vele együttadott alacsony dózisú ritonavir várhatóan növeli az itraconazol vagy ketokonazol koncentrációit.</p> <p>Elméleti megfontolások alapján a tipranavir- illetve ritonavir-koncentráció várhatóan megnő az itraconazollal vagy ketokonazollal történő együttes alkalmazásuk során.</p>	<p>Az itraconazolt vagy ketokonazolt körültekintéssel kell alkalmazni (200 mg/nap-nál nagyobb dózisok nem javasoltak).</p>

<p><b>Vorikonazol</b> Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatot nem végeztek.</p>	<p>Mivel a vorikonazol metabolizmusában több CYP izoenzim-rendszer vesz részt, az alacsony dóziszú ritonavirrel együttadott tipranavirrel kialakuló kölcsönhatások előrejelzése nehéz.</p>	<p>A vorikonazol alacsony dóziszú ritonavirrel történő együttes alkalmazásakor megfigyelt kölcsönhatások alapján (lásd a vorikonazol Alkalmazási előírását), a tipranavir/ritonavir és vorikonazol együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak az előny/kockázat mérlegelése nem igazolja a vorikonazol alkalmazásának szükségességét.</p>
<p><b>Köszvényellenes szerek</b></p>		
<p><b>Kolhicin</b> Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatot nem végeztek.</p>	<p>Elméleti megfontolások alapján a kolhicin koncentrációi megnövekedhetnek az alacsony dóziszú ritonavirrel együtt adott tipranavirrel való együttes alkalmazása során a tipranavir/ritonavir CYP3A és P-gp gátlása miatt. Mindazonáltal a kolhicin-koncentráció csökkenése nem zárható ki, mivel mind a tipranavir, mind a ritonavir CYP3A és P-gp indukáló hatást mutat.</p> <p>A kolhicin egy CYP3A4 és P-gp szubsztrát (egy intesztinális efflux transzporter).</p>	<p>A kolhicin-dózis csökkenése vagy a kolhicin-kezelés felfüggesztése javasolt a normál vese- vagy májfunkciójú betegeknél, ha ritonavirrel együtt adott Aptivus kezelés szükséges (lásd 4.4 pont) Károsodott vese- vagy májműködésű betegeknél a kolhicin együttes alkalmazása ritonavirrel együtt adott Aptivus-szal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p>
<p><b>Antibiotikumok</b></p>		
<p><b>Klaritromicin 500 mg naponta kétszer</b></p>	<p>Klaritromicin <math>C_{max}</math> ↔ Klaritromicin AUC ↑ 19% Klaritromicin <math>C_{min}</math> ↑ 68%</p> <p>14-OH-klaritromicin <math>C_{max}</math> ↓ 97% 14-OH-klaritromicin AUC ↓ 97% 14-OH-klaritromicin <math>C_{min}</math> ↓ 95%</p> <p>Tipranavir <math>C_{max}</math> ↑ 40% Tipranavir AUC ↑ 66% Tipranavir <math>C_{min}</math> ↑ 100%</p> <p>A tipranavir/ritonavir gátolja CYP 3A4-t és a klaritromicin gátolja a P-gp-t (intestinális efflux transzporter).</p>	<p>Habár a klaritromicin paraméterek változásai nem tekinthetők klinikailag jelentősnek, a 14-hidroxi metabolit AUC-csökkenése a <i>Haemophilus influenzae</i> fertőzés elleni kezelésnél figyelembe veendő, ahol a 14-hidroxi metabolit a legaktívabb. A tipranavir <math>C_{min}</math> ilyen jelentős növekedése klinikai jelentőségű lehet. A naponta kétszer 500 mg-nál nagyobb dóziszú klaritromicint szedő betegek esetében a klaritromicin ill. tipranavir toxicitás jelei szoros monitorozást igényelnek. A vesekárosodásban szenvedő betegek esetén a klaritromicin adagjának módosítását kell fontolóra venni (lásd a klaritromicin és a ritonavir Alkalmazási előírásait).</p>

<p><b>Rifabutin</b> 150 mg naponta egyszer</p>	<p>Rifabutin <math>C_{max}</math> ↑ 70%  Rifabutin AUC ↑ 190%  Rifabutin <math>C_{min}</math> ↑ 114%</p> <p>25-O-dezacetilrifabutin <math>C_{max}</math> ↑ 3,2-szeres  25-O-dezacetilrifabutin AUC ↑ 21-szeres  25-O-dezacetilrifabutin <math>C_{min}</math> ↑ 7,8-szeres</p> <p>A tipranavir/ritonavir gátolja a CYP 3A4-t.</p> <p>A tipranavir farmakokinetikai paramétereiben klinikailag jelentős változást nem figyeltek meg.</p>	<p>A rifabutin dózisának a szokásos 300 mg/nap-os adagról történő, legalább 75%-kal való csökkentése javasolt (tehát 150 mg minden másnap, vagy hetente háromszor). Ha az Aptivus /ritonavir-kezelésben részesülő betegek rifabutint kapnak, a rifabutin-terápiához társuló mellékhatások veszélye miatt szoros monitorozás szükséges. További dóziscsökkentésre is szükség lehet.</p>
<p><b>Rifampicin</b></p>	<p>A proteáz-inhibitorok rifampicinnel történő együttes alkalmazása a proteáz-inhibitorok koncentrációjának lényeges csökkenését okozza. Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott tipranavir rifampicinnel történő együttes alkalmazása esetén a tipranavir szuboptimális szintjei várhatóak, ami a virológiai válasz elmaradásához és rezisztencia kialakulásához vezethet.</p>	<p>Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus rifampicinnel történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Alternatív mikobaktérium-ellenes szerek, pl. rifabutin alkalmazását kell megfontolni.</p>
<p><b>Antimaláriás szerek</b></p>		
<p><b>Halofantrin, lumefantrin</b>  Gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatot nem végeztek.</p>	<p>Elméleti megfontolások alapján az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott tipranavir várhatóan növeli a halofantrin és lumefantrin koncentrációját.</p> <p>A tipranavir/ritonavir gátolja a CYP 3A4-et.</p>	<p>Metabolikus profiljuk és torsade de pointes-t indukáló hatásuk kockázata miatt a halofantrin és lumefantrin ill. együttes alkalmazása alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus-szal nem javasolt (lásd 4.4 pont).</p>



<b>Görcsgátlók</b>		
<p><b>Karbamazepin</b> 200 mg naponta kétszer</p>	<p>Össz-karbamazepin * <math>C_{max}</math> ↑ 13%  Össz-karbamazepin* AUC ↑ 16%  Össz-karbamazepin* <math>C_{min}</math> ↑ 23%</p> <p>* Össz-karbamazepin = karbamazepin és epoxi-kabamazepin összesen (farmakológialilag mindkettő aktív hatóanyag).</p> <p>Nem várható, hogy az össz-karbamazepin farmakokinetikai paramétereinek növekedése klinikai jelentőséggel bírna.</p> <p>Tipranavir <math>C_{min}</math> ↓ 61% (korábbi adatokhoz viszonyítva)</p> <p>A tipranavir-koncentráció csökkenése hatáscsökkenést eredményezhet.  A karbamazepin indukálja a CYP 3A4-et.</p>	<p>A karbamazepint körültekintéssel szabad együtt alkalmazni az alacsony dózisu ritonavirrel együtt alkalmazott Aptivus-szal. A karbamazepin magasabb (&gt; 200 mg) adagjai akár a tipranavir-koncentráció jelentős csökkenését is eredményezhetik (lásd 4.4 pont).</p>
<p><b>Fenobarbitál</b>  <b>Fenitoin</b>  Gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot nem végeztek.</p>	<p>A fenobarbitál és a fenitoin indukálja a CYP 3A4-et.</p>	<p>A fenobarbitált és a fenitoint körültekintéssel szabad együtt alkalmazni az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott Aptivus-szal (lásd 4.4 pont).</p>
<b>Spasmolyticumok</b>		
<p><b>Tolterodin</b>  Gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot nem végeztek.</p>	<p>Elméleti megfontolások alapján az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott tipranavir várhatóan növeli a tolterodin koncentrációját.</p> <p>A tipranavir/ritonavir gátolja a CYP 3A4-et és a CYP 2D6-ot.</p>	<p>Az együttes alkalmazás nem javasolt.</p>
<b>Endotelin receptor antagonisták</b>		
<p><b>Boszentán</b></p>	<p>Elméleti megfontolások alapján a boszentán koncentrációi megnövekedhetnek az alacsony dózisu ritonavirrel együtt adott tipranavirrel való együttes alkalmazása során.</p> <p>A tipranavir/r gátolja a CYP3A4-et.</p>	<p>A boszentán és az alacsony dózisu ritonavirrel együtt adott Aptivus együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).</p>

<b>HMG-CoA reduktáz inhibitorok</b>		
<b>Atorvasztatin</b> 10 mg naponta egyszer	<p>Atorvasztatin <math>C_{max}</math> ↑ 8,6-szeres  Atorvasztatin AUC ↑ 9,4-szeres  Atorvasztatin <math>C_{min}</math> ↑ 5,2-szeres</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>A tipranavir/ritonavir gátolja a CYP3A4-et.</p>	<p>Az atorvasztatin együttes alkalmazása alacsony dózisu ritonavirrel együttadott Aptivus-szal nem javasolt. Egyéb HGM-CoA reduktáz-inhibitorok, pl. pravasztatin, fluvasztatin vagy rozuvasztatin alkalmazását kell megfontolni (lásd még 4.4 pont, valamint a rozuvasztatinra és a pravasztatinra vonatkozó előírásokat). Azokban az esetekben, amikor együttes alkalmazás javasolt, a napi 10 mg-os atorvasztatin adag nem léphető túl. Javasolt a kezelést a legalacsonyabb dózissal kezdeni és gondos klinikai monitorozás szükséges (lásd 4.4 pont).</p>
<b>Rozuvasztatin</b> 10 mg naponta egyszer	<p>Rozuvasztatin <math>C_{max}</math> ↑ 123%  Rozuvasztatin AUC ↑ 37%  Rozuvasztatin <math>C_{min}</math> ↑ 6%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>A mechanizmus nem ismert.</p>	<p>Az Aptivus és az alacsony dózisu ritonavir kombinációval egyidejűleg alkalmazott rozuvasztatin adagolását a lehető legalacsonyabb dózissal kell kezdeni (5 mg naponta) és a rozuvasztatin Alkalmazási előírásában leírt tünetek gondos klinikai megfigyelése mellett, dózisztitrálással kell elérni a célértéket.</p>
<b>Pravasztatin</b> Gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatot nem végeztek.	<p>A pravasztatin és rozuvasztatin hasonlóságot mutató eliminációját alapul véve a TPV/ritonavir feltehetően növeli a pravasztatin plazmaszintjét.</p> <p>A mechanizmus nem ismert.</p>	<p>Az Aptivus és az alacsony dózisu ritonavir kombinációval egyidejűleg alkalmazott pravasztatin adagolását a lehető legkisebb dózissal kell kezdeni (10 mg naponta) és a pravasztatin Alkalmazási előírásában leírt tünetek gondos klinikai megfigyelése mellett, dózisztitrálással kell elérni a célértéket.</p>
<b>Szimvasztatin, lovasztatin</b> Gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatot nem végeztek.	<p>A HMG-CoA reduktáz inhibitor szimvasztatin és a lovasztatin metabolizmusa nagymértékben függ a CYP3A enzimtől.</p>	<p>Az Aptivus és az alacsony dózisu ritonavir szimvasztatinnal vagy lovasztatinnal történő együttes alkalmazása a myopathia, köztük a rhabdomyolysis fokozott kockázata miatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p>
<b>GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK</b>		
<b>Orbáncfű</b> ( <i>Hypericum perforatum</i> ) Gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatot nem végeztek.	<p>A tipranavir plazmaszintje csökkenhet orbáncfűvet (<i>Hypericum perforatum</i>) tartalmazó gyógynövénykészítmény egyidejű adása esetén. Ezt az orbáncfűnek a gyógyszereket metabolizáló enzimekre gyakorolt serkentő hatása okozza.</p>	<p>Az orbáncfű tartalmú gyógynövénykészítményeket nem szabad az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott Aptivus-szal együtt alkalmazni. Az Aptivus/ritonavir együttes alkalmazása orbáncfűvel várhatóan csökkenti a tipranavir és a ritonavir koncentrációját, és szuboptimális tipranavirszintet eredményezhet, ami a virológiai válasz elmaradásához és esetleg tipranavir-rezisztenciához vezethet.</p>

<b>Inhalációs béta-agonisták</b>		
<b>Szalmeterol</b>	<p>Az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott tipranavir megnövelheti a szalmeterollal összefüggő cardiovascularis nemkívánatos események (pl. QT megnyúlása, palpitatio és sinus tachycardia) kockázatát.</p> <p>A tipranavir/r gátolja a CYP3A4-et.</p>	Alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott Aptivus-szal való együttes alkalmazása nem ajánlott.
<b>Orális fogamzásgátlók/ösztrogénok</b>		
<b>Etinil-ösztadiol 0,035 mg / Noretinron 1,0 mg naponta egyszer</b> (TPV/ritonavir 750/200 mg naponta kétszer)	<p>Etinil-ösztadiol <math>C_{max}</math> ↓ 52%</p> <p>Etinil-ösztadiol AUC ↓ 43%</p> <p>A mechanizmus nem ismert.</p> <p>Noretindron <math>C_{max}</math> ↔</p> <p>Noretindron AUC ↑ 27%</p> <p>Tipranavir ↔</p>	Az egyidejű alkalmazás az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus-szal nem javasolt. Alternatív vagy kiegészítő fogamzásgátló módszert kell alkalmazni, ha az ösztrogén alapú orális fogamzásgátlót együtt adják Aptivus-szal és alacsony dózisú ritonavirrel. Hormonpótló kezelésként ösztrogént alkalmazó betegeknél ellenőrizni kell az ösztrogénhiány okozta klinikai panaszokat és tüneteket (lásd 4.4 és 4.6 pont).
<b>Foszfodiészteráz 5 (PDE5)-inhibitorok</b>		
<b>Szildenafil Vardenafil</b> Gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot nem végeztek.	<p>Az APTIVUS és az alacsony dózisú ritonavir együtt adva a PDE5-inhibitorokkal várhatóan lényegesen megnöveli a PDE5 koncentrációját, és ezáltal a PDE5-inhibitorral összefüggő mellékhatások, pl. a hypotensio, a látászavarok és a priapismus fokozódását okozhatja.</p> <p>A tipranavir/r gátolja a CYP3A4-et.</p>	<p>Fokozott körültekintést igényel a foszfodiészteráz (PDE5)-inhibitor sildenafilfil vagy vardenafil felírása az Aptivus-t és alacsony dózisú ritonavirt szedő betegek részére.</p> <p>Az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott Aptivus-szal együtt alkalmazható biztonságos és hatásos dózist még nem állapították meg. Megnöhet a PDE5 inhibitorokkal összefüggő nemkívánatos események (pl. látási zavarok, hypotonia, megnyúlt erectio és syncope) potenciálja.</p> <p>A sildenafilfil ritonavirrel együttadott Aptivus-szal való együttes alkalmazása pulmonalis artériás hypertonia esetén ellenjavallt.</p>

<p><b>Tadalafil</b> 10 mg naponta egyszer</p>	<p>első adag Tadalafil <math>C_{max}</math> ↓ 22%  első adag Tadalafil AUC ↑ 133%</p> <p>Az tipranavir /ritonavir gátolja és indukálja a CYP3A4-et</p> <p>Tadalafil dinamikus egyensúlyi állapotú <math>C_{max}</math> ↓ 30%  Tadalafil dinamikus egyensúlyi állapotú AUC ↔</p> <p>A tipranavir farmakokinetikai paramétereiben nem figyeltek meg klinikailag jelentős változásokat.</p>	<p>A tadalafilt legalább 7 napos Aptivus /ritonavir adagolását követően javasolt felírni.</p> <p>Az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott Aptivus-szal együtt alkalmazható biztonságos és hatásos dózist még nem állapították meg. Megnöhet a PDE5 inhibitorokkal összefüggő nemkívánatos események (pl. látási zavarok, hypotonia, megnyúlt erectio és syncope) potenciálja.</p>
<p><b>Kábító fájdalomcsillapítók</b></p>		
<p><b>Metadon</b> 5 mg naponta egyszer</p>	<p>Metadon <math>C_{max}</math> ↓ 55%  Metadon AUC ↓ 53%  Metadon <math>C_{min}</math> ↓ 50%</p> <p>R-metadon <math>C_{max}</math> ↓ 46%  R-metadon AUC ↓ 48%</p> <p>S-metadon <math>C_{max}</math> ↓ 62%  S-metadon AUC ↓ 63%</p> <p>A mechanizmus nem ismert.</p>	<p>A betegnél figyelni kell az ópiát-megvonási szindróma tüneteit. Szükség lehet a metadon dózisének emelésére.</p>
<p><b>Meperidin</b>  Gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatot nem végeztek.</p>	<p>A tipranavir az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adva várhatóan csökkenti a meperidin, és növeli a normeperidin-metabolit koncentrációját.</p>	<p>A meperidin dózisének emelése és hosszútávú alkalmazása alacsony dózisú ritonavirrel és a tipranavirrel a fájdalomcsillapító és központi idegrendszer stimuláló hatással is bíró (pl. görcsök) normeperidin-metabolit szintjének emelkedése miatt nem javasolt.</p>
<p><b>Buprenorfin/ Naloxon</b></p>	<p>Buprenorfin ↔</p> <p>Norbuprenorfin AUC ↓ 79%  Norbuprenorfin <math>C_{max}</math> ↓ 80%  Norbuprenorfin <math>C_{min}</math> ↓ 80%</p>	<p>A norbuprenorfin aktív metabolit szintjének csökkenése miatt a Aptivus és az alacsony dózisú ritonavir együttadása buprenorfin/ Naloxonnal a buprenorfin klinikai hatékonyságának csökkenését eredményezheti. Ezért a betegnél figyelni kell az ópiát-megvonási szindróma tüneteit.</p>
<p><b>Immunszuppresszánsok</b></p>		
<p><b>Ciklosporin</b>  <b>Takrolimusz</b>  <b>Szirolimusz</b>  Gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatot nem végeztek.</p>	<p>A ciklosporin, takrolimusz vagy szirolimusz koncentrációi tipranavir és alacsony dózisú ritonavirrel történő együttadásuk esetén az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott tipranavir CYP3A-ra és P-gp-re (P-glikoproteinre) kifejtett ellentmondásos hatása miatt nem jósolhatók meg.</p>	<p>A vérszintek stabilizálásáig ezen gyógyszerek koncentrációjának gyakoribb monitorozása javasolt.</p>

<b>Véralvadásgátlók</b>		
<b>Warfarin</b> 10 mg naponta egyszer	<p>Első adag tipranavir/ritonavir: S-warfarin <math>C_{max}</math> ↔ S-warfarin AUC ↑ 18%</p> <p>Dinamikus egyensúlyi állapotú tipranavir/ritonavir: S-warfarin <math>C_{max}</math> ↓ 17% S-warfarin AUC ↓ 12%</p> <p>A CYP 2C9 gátlódik az első adag tipranavir/ritonavir mellett, míg a dinamikus egyensúlyi állapotú tipranavir/ritonavir mellett a CYP 2C9 indukálódik.</p>	<p>Az Aptivus és alacsony dózisu ritonavir kombináció warfarinnal történő együttes alkalmazása során változhat az INR (International Normalized Ratio) értéke, valamint a véralvadásgátlás (trombogén hatás), és fokozódhat a vérzés kockázata. A warfarin és a tipranavir együttes alkalmazásakor szoros klinikai és biológiai monitorozás (INR mérések) javasolt.</p>
<b>Antacidumok</b>		
Alumínium és magnézium alapú antacidum	<p>Tipranavir <math>C_{max}</math> ↓ 25% Tipranavir AUC ↓ 27%</p> <p>A mechanizmus nem ismert.</p>	<p>Az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott Aptivus és az antacida alkalmazása között legalább 2 órának kell eltelnie.</p>
<b>Protonpumpa-gátlók (PPI-k)</b>		
<b>Omeprazol</b> 40 mg naponta egyszer	<p>Omeprazol <math>C_{max}</math> ↓ 73% Omeprazol AUC ↓ 70%</p> <p>Hasonló hatásokat figyeltek meg az S-enantiomer, az ezomeprazol esetében.</p> <p>A tipranavir/ritonavir indukálja a CYP 2C19-et.</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>Az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott Aptivus kombinációját sem az omeprazollal, sem az ezomeprazollal nem javasolt együtt alkalmazni (lásd 4.4 pont). Ha ez elkerülhetetlen, akkor megfontolható mind az omeprazol mind az ezomeprazol adagjának növelése. Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, amelyek azt mutatnák, hogy az omeprazol vagy az ezomeprazol adagjának módosítása közömbösítené a megfigyelt farmakokinetikai kölcsönhatást. Az omeprazol, illetve az ezomeprazol javasolt maximális adagjait lásd a megfelelő alkalmazási előírásban. A tipranavir/ritonavir adagját nem szükséges módosítani.</p>
<b>Lanzoprazol</b> <b>Pantoprazol</b> <b>Rabeprazol</b> Gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot nem végeztek.	<p>A tipranavir/ritonavir és a protonpumpagátlók metabolikus profilja alapján kölcsönhatás várható. Mivel a tipranavir/ritonavir gátolja a CYP 3A4-et és indukálja a CYP 2C19-et, nehéz előrejelezni a lanzoprazol- és a pantoprazol-koncentrációkat. A rabeprazol plazmakoncentrációja csökkenhet a tipranavir/ritonavir CYP 2C19-re gyakorolt indukáló hatása következtében.</p>	<p>Az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott Aptivus és a protonpumpagátlók együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont). Ha az együttes alkalmazást elkerülhetetlennek ítélik, akkor a gondos klinikai megfigyelés elengedhetetlen.</p>

<b>H<sub>2</sub>-receptor antagonisták</b>		
Gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatot nem végeztek.	Nem állnak rendelkezésre adatok a H <sub>2</sub> -receptor antagonisták és a tipranavir, valamint kis adag ritonavir kombinált alkalmazásáról.	A gyomor pH H <sub>2</sub> -receptor antagonisták kezelése miatt esetleg bekövetkező növekedése esetén nem várható a tipranavir plazmakoncentrációjának változása.
<b>Antiarrhythmiaszerek</b>		
<b>Amiodaron</b> <b>Bepridil</b> <b>Kinidin</b> Gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatot nem végeztek.	Elméleti megfontolások alapján az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott tipranavir várhatóan növeli az amiodaron, a bepridil és a kinidin koncentrációját.  A tipranavir/ritonavir gátolja a CYP 3A4-et.	Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása a súlyos és/vagy életet veszélyeztető potenciális hatások veszélye miatt ellenjavallt amiodaronnal, beprilillel vagy kinidinnel (lásd 4.3 pont).
<b>Flekaidin</b> <b>Propafenon</b> <b>Metoprolol</b> (szívelégtelenségben alkalmazva) Gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatot nem végeztek.	Elméleti megfontolások alapján az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott tipranavir várhatóan növeli a flekaidin, a propafenon és a metoprolol koncentrációját.  A tipranavir/ritonavir gátolja a CYP 2D6-ot.	Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása flekaidinnel, propafenonnal és metoprolollal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<b>Antihisztaminok</b>		
<b>Asztemizol</b> <b>Terfenadin</b> Gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatot nem végeztek.	Elméleti megfontolások alapján az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott tipranavir várhatóan növeli az asztemizol és a terfenadin koncentrációját.  A tipranavir/ritonavir gátolja a CYP 3A4-et.	Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása a súlyos és/vagy életet veszélyeztető potenciális hatások veszélye miatt ellenjavallt asztemizollal és terfenadinnel (lásd 4.3 pont).
<b>Ergot alkaloidák</b>		
<b>Dihidroergotamin</b> <b>Ergonovin</b> <b>Ergotamin</b> <b>Metilergonovin</b> Gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatot nem végeztek.	Elméleti megfontolások alapján az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott tipranavir várhatóan növeli a dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin és metilergonovin koncentrációját.  A tipranavir/ritonavir gátolja a CYP 3A4-et.	Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása a súlyos és/vagy életet veszélyeztető potenciális hatások veszélye miatt dihidroergotammal, ergonovinnal, ergotammal és metilergonovinnal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<b>Gastrointestinalis motilitásra ható szerek</b>		
<b>Cizaprid</b> Gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatot nem végeztek.	Elméleti megfontolások alapján az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott tipranavir várhatóan növeli a cizaprid koncentrációját.  A tipranavir/ritonavir gátolja a CYP 3A4-et.	Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása a súlyos és/vagy életet veszélyeztető potenciális hatások veszélye miatt ellenjavallt cizapriddal (lásd 4.3 pont).

<b>Antipszichotikumok</b>		
<p><b>Pimozid</b> <b>Szertindol</b> <b>Kvetiapin</b> <b>Lurazidon</b> Gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot nem végeztek.</p>	<p>Elméleti megfontolások alapján az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott tipranavir várhatóan növeli a pimozid, a szertindol, a kvetiapin és a lurazidon koncentrációját.</p> <p>A tipranavir/ritonavir gátolja a CYP 3A4-et.</p>	<p>Az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása pimoziddal, szertindollal, kvetiapinnal vagy lurazidonnal a súlyos és/vagy életet veszélyeztető potenciális hatások, köztük a kóma veszélye miatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p>
<b>Szedatívumok/hipnotikumok</b>		
<p><b>Midazolám</b> 2 mg naponta egyszer (iv.)</p> <p><b>Midazolám</b> 5 mg naponta egyszer (po.)</p>	<p>Első adag tipranavir/ritonavir Midazolám <math>C_{max}</math> ↔ Midazolám AUC ↑ 5,1-szeres</p> <p>Dinamikus egyensúlyi állapotú tipranavir/ritonavir: Midazolám <math>C_{max}</math> ↓ 13% Midazolám AUC ↑ 181%</p> <p>Első adag tipranavir/ritonavir: Midazolám <math>C_{max}</math> ↑ 5-szörös Midazolám AUC ↑ 27-szeres</p> <p>Dinamikus egyensúlyi állapotú tipranavir/ritonavir Midazolám <math>C_{max}</math> ↑ 3,7-szeres Midazolám AUC ↑ 9,8-szoros</p> <p>A ritonavir a CYP 3A4 erős gátlószere, ami ennek megfelelően kihat az ezen enzim által metabolizált szerekre.</p>	<p>Az Aptivus/ritonavir és szájon át adott midazolám egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p> <p>Aptivus/ritonavir és parenterális midazolám egyidejű alkalmazása esetén a légzésdepresszió és/vagy az elhúzódo szedáció gondos klinikai monitorozása szükséges, továbbá megfontolandó az adagolás módosítása.</p>
<p><b>Triazolám</b> Gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot nem végeztek.</p>	<p>Elméleti megfontolások alapján az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott tipranavir várhatóan növeli a triazolám koncentrációját.</p> <p>A tipranavir/ritonavir gátolja a CYP 3A4-et.</p>	<p>Az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása a súlyos és/vagy életet veszélyeztető potenciális hatások veszélye miatt triazolámmal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p>
<b>Nukleozid-analóg DNS-polimeráz inhibitorok</b>		
<p><b>Valaciklovir</b> egyszeri 500 mg-os adag</p>	<p>A valaciklovirnek az alacsony dózisu ritonavirrel együtt adott tipranavirrel való együttes alkalmazásának nincs klinikailag jelentős farmakológiai hatása.</p> <p>Tipranavir: ↔ Valaciklovir: ↔</p>	<p>A valaciklovir dózismódosítás nélkül adható együtt alacsony dózisu ritonavirrel együtt adott Aptivus-szal.</p>

<b>Alfa-1 adrenoreceptor antagonisták</b>		
<b>Alfuzozin</b>	<p>Elméleti megfontolások alapján az alfuzozin alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott tipranavirrel való együttes alkalmazása várhatóan növeli az alfuzozin koncentrációját és hypotóniát okozhat.</p> <p>A tipranavir/ritonavir gátolja a CYP 3A4-et.</p>	Az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott Aptivus alfuzozinnal való egyidejű alkalmazása ellenjavallt.
<b>Egyéb szerek</b>		
<b>Teofillin</b> Gyógyszerköcsönhatási vizsgálatot nem végeztek.	<p>A koktél-vizsgálat adatai – nevezetesen a koffein (CYP 1A2 szubsztrát) AUC-értékének 43%-os csökkenése – alapján, a tipranavir és a vele együttadott alacsony dózisú ritonavir várhatóan csökkenti a teofillin koncentrációját.</p> <p>A tipranavir/ritonavir indukálja a CYP 1A2-t.</p>	Az Aptivus/ritonavir egyidejű alkalmazásának első két hetében monitorozni kell a teofillin plazmakoncentrációját, és szükség szerint növelni kell a teofillin adagját.
<b>Dezipramin</b> Gyógyszerköcsönhatási vizsgálatot nem végeztek.	<p>A tipranavir és a vele együttadott alacsony dózisú ritonavir várhatóan növeli a dezipramin koncentrációját.</p> <p>A tipranavir/ritonavir indukálja a CYP 2D6-ot.</p>	A dezipramin adagjának csökkentése és koncentrációjának monitorozása javasolt.
<b>Digoxin</b> 0,25 mg naponta egyszer iv.	<p>tipranavir/ritonavir, első dózis: Digoxin <math>C_{max}</math> ↔ Digoxin AUC ↔</p> <p>Dinamikus egyensúlyi állapotú tipranavir/ritonavir Digoxin <math>C_{max}</math> ↓ 20% Digoxin AUC ↔</p>	Az egyensúlyi viszonyok kialakulásáig ajánlatos monitorozni a digoxin szérumszintjét.



<p><b>Digoxin</b> 0,25 mg naponta egyszer po.</p>	<p>Első adag tipranavir/ritonavir Digoxin <math>C_{max}</math> ↑ 93% Digoxin AUC ↑ 91%</p> <p>A tipranavir/ritonavir átmenetileg gátolja a P-gp-t, amit a P-gp indukálása követ a tipranavir/ritonavir egyensúlyi viszonyok (steady state) kialakulásával.</p> <p>Dinamikus egyensúlyi állapotú tipranavir/ritonavir Digoxin <math>C_{max}</math> ↓ 38% Digoxin AUC ↔</p>	
<p><b>Trazodon</b> Gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot csak a ritonavirrel végeztek.</p>	<p>Egy egészséges önkénteseken elvégzett farmakokinetikai vizsgálat során, kis adag ritonavirrel (2×200 mg/nap) végzett kezelés közben a trazodon egyszeri dózisát alkalmazva megemelkedett a trazodon plazmaszintje (2,4-szeresére nőtt az AUC). Ebben a vizsgálatban a trazodon és a ritonavir egyidejű alkalmazásakor émelygést, szédülést, hypotóniát és ájulást figyeltek meg mellékhatásként. Nem ismert azonban, hogy vajon a tipranavir/ritonavir hatására nagyobb mértékű-e a trazodon-expozíció növekedése.</p>	<p>Ezt a kombinációt körültekintően kell alkalmazni és megfontolandó a trazodon adagjának csökkentése.</p>
<p><b>Bupropion</b> 150 mg naponta kétszer</p>	<p>Bupropion <math>C_{max}</math> ↓ 51% Bupropion AUC ↓ 56%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>A bupropion plazmaszint-csökkenés valószínűleg a ritonavir CYP 2B6-és UGT-aktivitását indukáló hatásának köszönhető.</p>	<p>Ha a bupropionnal való együttadást mindenképpen szükségesnek ítélik, akkor ezt a bupropion hatásosságának szoros monitorozása mellett kell végezni, anélkül, hogy a javasolt dózist meghaladnák, a megfigyelt indukció ellenére.</p>

<p><b>Loperamid</b> 16 mg naponta egyszer</p>	<p>Loperamid <math>C_{max}</math> ↓ 61% Loperamid AUC ↓ 51%</p> <p>A mechanizmus nem ismert.</p> <p>Tipranavir <math>C_{max}</math> ↔ Tipranavir AUC ↔ Tipranavir <math>C_{min}</math> ↓ 26%</p>	<p>Egészséges önkénteseken elvégzett farmakodinámiás gyógyszerköcsönhatás-vizsgálat bebizonyította, hogy a loperamid együtt adva az Aptivus-szal és az alacsony dózisu ritonavirrel nem okoz klinikailag jelentős változást az egyének szén-dioxidra adott légzési reakciójában. A loperamid plazmaszint-csökkenésének klinikai jelentősége nem ismert.</p>
<p><b>Flutikazon-propionát</b> Gyógyszerköcsönhatási vizsgálatot csak a ritonavirrel végeztek.</p>	<p>Egy klinikai vizsgálatban, amelyben naponta kétszer 100 mg ritonavir kapszulát adtak 50 µg intranazális flutikazon-propionáttal (naponta 4-szer) 7 napon át egészséges önkénteseknek, a flutikazon-propionát plazmaszintjei jelentősen emelkedtek, míg az intrinsic kortizolszintek körülbelül 86%-kal csökkentek (90%-os konfidencia intervallum 82-89%). Jelentősebb hatás várható, ha a flutikazon-propionátot inhalációs úton alkalmazzák. Szisztémás kortikoszteroid hatásokat, köztük Cushing-szindrómát és mellékvese-szuppressziót jelentettek olyan, ritonavirt kapó betegeknél, akik a flutikazon-propionátot inhalációs vagy intranazális úton alkalmazták, és ez előfordulhat más, a P450 3A-n keresztül metabolizálódó kortikoszteroid, pl. budezonid esetén is.</p> <p>Nem ismert, hogy a tipranavir/ritonavir a flutikazon-expozíció nagyobb növekedését idézheti-e elő.</p>	<p>Az Aptivus és az alacsony dózisu ritonavir együttes alkalmazása ezekkel a glukokortikoidokkal nem javasolt, kivéve, ha a kezelés várható haszna felülmúlja a szisztémás kortikoszteroid szindróma veszélyét (lásd 4.4 pont). Megfontolandó a glukokortikoid dózisának csökkentése, és szorosan kell monitorozni a helyi és szisztémás hatásokat, vagy olyan glukokortikoidra kell váltani, amely nem szubsztátja a CYP 3A4-nek (pl. beklometazon). Ezenfelül a glukokortikoid leállítás esetén a dózist fokozatosan, hosszú idő alatt kell lecsökkenteni. A nagy szisztémás flutikazon-expozíciónak a ritonavir plazmaszintekre kifejtett hatásai még nem ismertek.</p>

#### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

##### Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A tipranavir az orális fogamzásgátlók hatását hátrányosan befolyásolja. Ezért a kezelés ideje alatt egy alternatív, hatásos és biztonságos fogamzásgátló módszert kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

##### Terhesség

A tipranavir terhes nőknél történő alkalmazásról nincsen elegendő adat. Állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberek esetén a potenciális veszély nem ismert. Tipranavirt terhesség alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha a potenciális előny meghaladja a magzatra gyakorolt potenciális rizikót.

### Szoptatás

Egyetértésben azzal az ajánlással, hogy a HIV-fertőzött anyák semmi esetre se szoptassák csecsemőiket a születés utáni HIV-átvitel megakadályozása érdekében, az Aptivus-t szedő anyáknak is abba kell hagyniuk a szoptatást.

### Termékenység

Nincsenek adatok a tipranavir termékenységet befolyásoló hatásairól. A tipranavirrel végzett preklinikai vizsgálatok nem mutattak ki a termékenységet befolyásoló hatást (lásd 5.3 pont).

## **4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Szédülés, álmoság és fáradtság előfordulását jelentették néhány betegnél, ezért gépjárművezetéskor és a gépek kezelésekor elővigyázatosság szükséges. Amennyiben a betegek fáradtságot, szédülést vagy álmoságot éreznek, tartózkodniuk kell az olyan potenciálisan veszélyes tevékenységektől, mint az autóvezetés vagy a gépek kezelése.

## **4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások**

### A biztonságossági profil összefoglalása

Az Aptivus-szal kapcsolatban jelentett leggyakoribb mellékhatások között gastrointestinalis panaszok, például hasmenés és émelygés, valamint hyperlipidaemia fordult elő. A legsúlyosabb mellékhatás a májkárosodás és a májtoxicitás volt. Intracranialis vérzést csak a forgalomba helyezést követően tapasztaltak (lásd 4.4 pont).

Az alacsony dóziszú ritonavirrel együttadott Aptivus-szal kapcsolatban jelentős májkárosodásról szóló jelentések vannak. A fázis-III RESIST-vizsgálatokban a transzamináz emelkedés gyakorisága az Aptivus/ritonavir-karon jelentősen megemelkedett a komparátor karhoz képest. Ezért az Aptivus-szal és alacsony dóziszú ritonavirrel kezelt betegek szoros monitorozása szükséges (lásd 4.4 pont). Jelenleg korlátozott adatok állnak rendelkezésre az Aptivus és az alacsony dóziszú ritonavir egyidejűleg hepatitis B-vel vagy C-vel is fertőzött betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban. Az Aptivus ezért csak óvatosan alkalmazható hepatitis B-vel vagy C-vel is fertőzött betegeknél. Az Aptivus csak akkor alkalmazható ebben a betegcsoportban, ha a lehetséges haszon felülmúlja a lehetséges veszélyeket, és ebben az esetben fokozott klinikai és laboratóriumi ellenőrzés szükséges.

### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatásokat azokból a fázis II és III HIV-1 klinikai vizsgálatokból gyűjtötték, melyekben felnőtteket kezeltek napi kétszeri 500 mg tipranavir és 200 mg ritonavir kombinációjával (n=1397). Ezek az alábbiakban szervrendszerek és a következő gyakorisági kategóriák szerint lettek felsorolva: Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori ( $\geq 1/1000 - < 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ ).

Az Aptivus klinikai vizsgálatok során és a forgalomba helyezést követően tapasztalt mellékhatásainak táblázatos összefoglalása:

<b>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</b>	
nem gyakori	neutropenia, anaemia, thrombocytopenia
<b>Immunrendszeri betegségek és tünetek</b>	
nem gyakori	túlérzékenység
<b>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</b>	
gyakori	hypertriglyceridaemia, hyperlipidaemia
nem gyakori	anorexia, étvágycsökkenés, a testsúly csökkenése, hyperamylasemia, hypercholesterinaemia, diabetes mellitus, hyperglykaemia
ritka	dehidráció

<b><u>Pszichiátriai kórképek</u></b>	
nem gyakori	álmatlanság, alvászavar
<b><u>Idegrendszeri betegségek és tünetek</u></b>	
gyakori	fejfájás
nem gyakori	szédülés, peripheriás neuropathia, aluszékonyosság
ritka	intracranialis vérzés*
<b><u>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</u></b>	
nem gyakori	dyspnoe
<b><u>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</u></b>	
nagyon gyakori	hasmenés, hányinger
gyakori	hányás, puffadás, hasi fájdalom, hasi distensio, emésztési zavar
nem gyakori	gastro-oesophagealis reflux betegség, pancreatitis
ritka	emelkedett lipázértékek
<b><u>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</u></b>	
nem gyakori	emelkedett májenzimértékek (GPT, GOT), cytolyticus hepatitis, kóros májfunkciós értékek (GPT, GOT), toxikus hepatitis
ritka	májelégtelenség (fatális kimenetelt is beleértve), hepatitis, steatosis hepatis, hyperbilirubinaemia
<b><u>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</u></b>	
gyakori	bőrkiütés
nem gyakori	pruritus, exanthema
<b><u>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</u></b>	
nem gyakori	myalgia, izomgörcs
<b><u>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</u></b>	
nem gyakori	veseelégtelenség
<b><u>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</u></b>	
gyakori	fáradtság
nem gyakori	láz, influenzaszerű tünetek, rossz közérzet

\* Információ forrásaként lásd a kiválasztott mellékhatások közt a „Vérzés” részt.

#### A kiválasztott mellékhatások leírása

A következő klinikai biztonságossági jellemzőket (májkárosodás, hyperlipidaemia, vérzéses események, bőrkiütés) észlelték nagyobb gyakorisággal a tipranavir/ritonavirrel kezelt betegeknél az összehasonlító csoportban kezelt betegekhez viszonyítva a RESIST-vizsgálatokban, vagy észlelték gyakrabban a tipranavir/ritonavir alkalmazása során. Ezen megfigyelések klinikai jelentősége nem teljesen ismert.

#### *Májkárosodás*

48 hetes utánkövetés után a 3. vagy 4. fokú GPT- és/vagy GOT-eltérések gyakorisága nagyobb volt a tipranavir/ritonavir-csoportban az összehasonlító csoport betegeihez viszonyítva (10%, illetve 3,4%). A többváltozós elemzések azt mutatták, hogy a DAIDS Grade 1 feletti kiindulási GPT- vagy GOT-értékek és az egyidejű hepatitis B vagy C fertőzés voltak kockázati tényezői ezeknek az emelkedéseknek. A legtöbb beteg folytatni tudta a tipranavir/ritonavir-kezelést.

#### *Anyagcsere-paraméterek*

A testtömeg valamint a vér lipid- és glükózsint megnövekedhet az antiretroviális kezelés során (lásd 4.4 pont).

### *Hyperlipidaemia*

A trigliceridszintek 3. vagy 4. fokú emelkedése gyakrabban jelentkezett a tipranavir/ritonavir-karon a komparátor karhoz képest. Ennek gyakorisága a 48. hétnél 25,2% volt a tipranavir/ritonavir-karon, és 15,6% a komparátor karon.

### *Vérzés*

Ezt a mellékhatást a postmarketing megfigyelések során azonosították, de nem figyelték meg a randomizált, kontrollos klinikai vizsgálatokban (n = 6300).

Úgy tűnt, hogy a RESIST-vizsgálat tipranavir/ritonavirt kapó résztvevőinél nagyobb volt a vérzés kockázata, a 24. hétnél a relatív kockázat 1,98 volt (95% CI=1,03; 3,8). A 48. hétnél a relatív kockázat 1,27-re csökkent (95% CI=0,76; 2,12). A vérzéses eseményekben nem volt törvényszerűség, és nem volt különbség a kezelési csoportok között az alvadási paraméterekben. Ennek a megfigyelésnek a jelentősége további monitorozás tárgyát képezi.

Halálos és nem halálos kimenetelű intracranialis vérzést (ICH) jelentettek tipranavirt kapó betegeknél, nagy részüknél fennálltak olyan betegségek, vagy kaptak olyan egyéb kezelést, ami okozhatta vagy elősegíthette ezeket az eseményeket. Azonban néhány esetben a tipranavir szerepe nem zárható ki. Jellemző kóros hematológiai vagy alvadási paramétereket nem figyeltek meg ezeknél a betegeknél általában, vagy az intracranialis vérzés kezelését megelőzően. Ezért az alvadási paraméterek rutinszerű mérése jelenleg nem szükséges az Aptivus-t kapó betegek kezelése során.

Korábban megfigyelték az intracranialis vérzés fokozott kockázatát előrehaladott HIV-betegségben/AIDS-ben szenvedő betegeknél csakúgy, mint az Aptivus-szal végzett klinikai vizsgálatokban kezelt betegeknél.

### *Bőrkiütés*

Egy nőknél végzett gyógyszerkölcsonhatás-vizsgálat az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott tipranavir és etinil-ösztadiol/noretindron között a nem súlyos bőrkiütés nagy gyakoriságát igazolta. A RESIST-vizsgálatokban a bőrkiütés kockázata hasonló volt a tipranavir/ritonavir- és a komparátor karok között (sorrendben 16,3% vs. 12,5%; lásd 4.4 pont). A tipranavir klinikai fejlesztési programja során Stevens-Johnson szindrómát vagy toxikus epidermális necrolysis nem észleltek.

### *Laboratóriumi eltérések*

A jelentős (3. vagy 4. fokú) kóros klinikai laboratóriumi értékek, melyeket a fázis-III vizsgálatokban (RESIST-1 és RESIST-2) 48 hét után a tipranavir/ritonavir-karok betegeinek legalább 2%-ánál észleltek, az emelkedett GOT- (6,1%), emelkedett GPT- (9,7%), emelkedett amiláz- (6,0%), emelkedett koleszterinszint (4,2%), emelkedett trigliceridszint (24,9%) és a fehérvérsejtszám csökkenése (5,7%) voltak.

Emelkedett CPK-szintet, myalgia, myositist és ritkán rhabdomyolysist is leírtak a proteáz-inhibitorokkal kapcsolatban, különösen, ha nukleozid reverz transzkriptáz-inhibitorokkal kombinálták őket.

Azon HIV-fertőzött betegeknél, akik a kombinált antiretrovirális terápia (CART) elindításakor súlyos immunhiányos állapotban szenvednek, a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekre gyulladáso reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Graves-betegség és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során; azonban a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó volt, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

A RESIST-vizsgálatokban megfigyelték a herpes simplex és herpes zooster vírusfertőzések kiújulását.

Osteonecrosis esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápia (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

### Gyermekek és serdülők

Egy nyílt, dóziskereső, tipranavir plusz ritonavirrel végzett klinikai vizsgálatban (1182.14 vizsgálat) 28, 12 éves vagy 12 év feletti gyermek Aptivus kapszulát kapott. Általánosságban, a gyógyszer-

mellékhatások hasonlóak voltak a felnőtteknél észleltekhöz, kivéve a hányást, bőrkiütést és lázat, amelyek gyermekeknél gyakrabban jelentkeztek, mint felnőtteknél. A 48. héten végzett elemzés alapján a leggyakoribb közepesen súlyos vagy súlyos mellékhatások a következőkben kerülnek részletezésre.

**Aptivus kapszulát kapó 12 és 18 év közötti gyermekeknél és sedülőknél leggyakrabban észlelt közepesen súlyos és súlyos mellékhatások (legalább 2 gyermeknél észlelték, 1182.14 vizsgálat, 48. heti analízis, teljes analízis).**

Összes kezelt beteg (N)	28
<b>Esemény [N(%)]</b>	
Hányás/öklendezés	3 (10,7)
Émelygés	2 (7,1)
Hasfájás <sup>1</sup>	2 (7,1)
Bőrkiütés <sup>2</sup>	3 (10,7)
Álmatlanság	2 (7,1)
Emelkedett GPT	4 (14,3)

<sup>1</sup>N=1 hasi fájdalom és N=1 emésztési zavar

<sup>2</sup>A bőrkiütés a következő kifejezéseket foglalja magában: bőrkiütés, gyógyszerkiütés, macularis bőrkiütés, papularis bőrkiütés, erythema, maculo-papularis bőrkiütés, viszkető bőrkiütés és csalánkiütés.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

## 4.9 Túlادagolás

A tipranavir túlادagolásáról nagyon kevés humán tapasztalat áll rendelkezésre, egyedi túlادagolási tünetek nem ismertek. Általánosságban a mellékhatások gyakoribb és súlyosabb előfordulása várható a túlادagolás következményeként.

A tipranavir túlادagolásának nincs ismert ellenszere. A túlادagolás kezelésének a következőkből kell állnia: általános szupportív intézkedések, beleértve a vitális paraméterek monitorozását és a beteg klinikai állapotának nyomonkövetését. Ha indokolt, a fel nem szívódott tipranavirt hánytatás vagy gyomormosás útján el kell távolítani. Aktív szén is használható a fel nem szívódott szer eltávolításának elősegítésére. Mivel a tipranavir erősen kötődik a fehérjékhez, a dialízis valószínűleg nem segít a szer hatékony eltávolításában.

## 5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

### 5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás antivirális szerek, proteáz-inhibitorok, ATC kód: J05AE09

#### Hatásmechanizmus

A human immunodeficiencia vírus (HIV-1) egy aszpartil-proteázt kódol, mely elengedhetetlen a vírusprotein-prekursorok hasításához és éréséhez. A tipranavir a HIV-1 proteáz nem-peptid típusú gátlója, mely a virális alkotóelemek érésének megakadályozása révén gátolja a vírus szaporodását.

#### Antivirális hatás *in vitro*

A tipranavir a laboratóriumi HIV-1 törzsek és a klinikai izolátumok szaporodását akut T-sejt fertőzés modellekben 50%-os és 90%-os hatékonysági koncentrációkkal (EC<sub>50</sub> és EC<sub>90</sub>), sorrendben 0,03-tól 0,07 µM-ig (18-42 ng/ml) és 0,07-től 0,18 µM-ig (42-108 ng/ml) terjedő koncentrációban gátolja. A tipranavir *in vitro* antivirális aktivitást mutat a HIV-1 vírus M csoportú, nem B altípusú izolátumainak széles csoportjában (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Az O csoport és a HIV-2

izolátumok *in vitro* tipranavir-érzékenysége csökkent, az EC<sub>50</sub>-értékek (sorrendben) 0,164-1,0 µM, ill. 0,233-0,522 µM közé esnek. A fehérjekötődést vizsgáló tanulmányok azt mutatták, hogy a tipranavir antivirális hatása átlagosan 3,75-ször kisebb humán szérumban jelenlétében.

### Rezisztencia

A tipranavirrel szembeni rezisztencia kialakulása *in vitro* lassú és összetett folyamat. Az egyik *in vitro* végzett speciális rezisztencia-kísérletben egy, a tipranavirrel szemben 87-szeres mértékű rezisztenciát mutató HIV-1 izolátumot mutattak ki 9 hónap után, mely 10 mutációt tartalmazott a proteázban, az L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V, valamint a gag poliprotein CA/P2 hasító helyén. A reverz genetikai kísérletek azt mutatták, hogy a proteázban bekövetkező hatszoros mutációra (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) van szükség a legalább 10-szeres tipranavirrel szembeni rezisztencia kialakulásához, míg a teljes, 10-szeres mutáció 69-szeres rezisztenciát eredményezett. *In vitro*, fordított összefüggés van a tipranavirrel szembeni rezisztencia mértéke és a vírus replikációs képessége között. A tipranavirrel szemben 3-szoros mértékű rezisztenciát mutató rekombináns vírusok a vad HIV-1 törzsek ugyanilyen körülmények között elért vírus hozamának legfeljebb 1%-át érték el. A tipranavir-rezisztens vírusok, melyek *in vitro* vad HIV-1 törzsekből származnak, csökkent érzékenységet mutatnak az amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir és a ritonavir proteáz-inhibitorral szemben, de érzékenyek maradnak a szakvinavirra.

A klinikai vizsgálatokból származó kiindulási és kezelés hatására kialakuló genotípusok soklépcsős regressziós analízisei során 16 aminosavat azonosítottak, melyek kapcsolatban vannak a tipranavirrel szembeni csökkent érzékenységgel és/vagy a 48 hetes virális terhelésre adott csökkent válasszal, melyek a következők: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D és 84V. A tipranavirrel szemben legalább 10-szeresen csökkent érzékenységet mutató klinikai izolátumok 8 vagy annál több tipranavirrel kapcsolatos mutációt hordoztak. Fázis-II és -III klinikai vizsgálatokban 276, a kezelés alatt kialakuló genotípusú betegnél a tipranavir-kezelésnél jelentkező mutációk döntően az L33F/I/V, V82T/L és I84V voltak. Általában e három kombinációja szükséges a csökkent érzékenység kialakulásához. A 82-es helyen lévő mutációk két úton jönnek létre: egyrészt előzetesen meglévő 82A mutáció átalakulása 82T-vé, másrészt a vad típus 82V átalakulása 82L-é.

### Keresztrezisztencia

A tipranavir jelentős antivirális hatást (< 4-szeres rezisztencia) tart fenn a legtöbb olyan klinikai HIV-1 izolátummal szemben, amelyeknél a kezelést követően csökkent érzékenység figyelhető meg a jelenleg alkalmazott proteáz-inhibitorokkal szemben, mint pl. az amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir és szakvinavir. Tízszeresnél nagyobb mértékű rezisztencia a tipranavirrel szemben ritkán (a vizsgált izolátumok < 2,5%-ában) fordul elő a peptid típusú proteáz-inhibitorokkal többszörösen kezelt betegekből izolált vírusoknál.

### EKG értékelés

Az alacsony dózissal ritonavirrel együtt adott tipranavir QTcF intervallumra gyakorolt hatását egy olyan vizsgálatban értékelték, melyben 81 egészséges alany 2,5 napig naponta kétszer a következő kezeléseket kapta: tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir szupraterápiás dózisban (750/200 mg) és placebo/ritonavir (-/200 mg). A vizsgálat megkezdése és a placeboóra történt korrekció után a legnagyobb átlagos QTcF változás 3,2 ms volt (egyoldalas 95%-os felső CI: 5,6 ms) az 500/200 mg-os dózis esetén és 8,3 ms (egyoldalas 95%-os felső CI: 10,8 ms) a szupraterápiás 750/200 mg-os dózis esetén. Tehát az alacsony dózissal ritonavirrel együtt adott tipranavir terápiás dózisa nem eredményezett hosszabb QTc intervallumot, a szupraterápiás dózis viszont megnyújthatja azt.

### Klinikai farmakodinámiai adatok

Ez az indikáció két, vírus-rezisztens proteáz-inhibitorral jelentősen előkezelt felnőtteken végzett fázis III vizsgálat eredményein (az antiretroviális szer előtti átlagszám 12 volt) valamint egy, a többségében már kezelésben részesült, 12-18 év közötti serdülőkorúaknak adott Atrivus farmakokinetikájára, hatásosságára és biztonságosságára irányuló fázis II vizsgálat eredményein alapult.

A következő klinikai adatok a plazma HIV-RNS szintre és a CD4+ sejtek számára kifejtett hatást vizsgáló, folyamatban lévő vizsgálatok (RESIST-1 és RESIST-2) 48-hetes adatainak elemzéséből származnak. A RESIST-1 és RESIST-2 folyamatban lévő, randomizált, nyílt, multicentrumos, HIV-pozitív, három gyógyszerosztályba tartozó gyógyszerekkel (triple-class) végzett kezelésen átesett betegekkel folytatott vizsgálatok, melyek során az 500 mg tipranavir-kezelést alacsony dózisu ritonavirrel kombinációban alkalmazzák (200 mg; naponta kétszer) plusz egy optimalizált háttérkezelési sémával (OHS), amit a genotípusos rezisztenciateszt és a beteg anamnézise alapján mindenkinél egyedileg határoznak meg. Az összehasonlító séma ritonavirrel felerősített proteáz-inhibitorból (PI) (szintén egyénileg meghatározott) plusz egy optimalizált háttérkezelési sémából áll. A ritonavirrel felerősített PI-t a szakvinavir, amprenavir, indinavir vagy lopinavir/ritonavir közül választották ki.

Valamennyi beteg legalább két PI-alapú antiretrovirális kezelést kapott és a vizsgálatba való belépéskor a kezelés a PI-alapú antiretrovirális terápiás sémával sikertelen volt. A következő primer proteáz génmutációk közül legalább egynek jelen kellett lennie a vizsgálat megkezdésekor: 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V, ill. 90M, s legfeljebb két mutáció lehetett jelen a 33, 82, 84 ill. 90-es kodonokon.

Nyolc hét után a komparátor karon lévő azon betegek, akik megfeleltek a protokoll által meghatározott kritériumnak, a kezdeti virológiai válasz hiányának, választhattak, hogy folytatják-e a kezelést, vagy váltanak tipranavir/ritonavirre egy különálló, roll-over vizsgálatban.

Az elsődleges elemzésbe 1483 beteget vontak be, akik átlagos életkora 43 év volt (17-től 80 éves korig), 86% férfi, 75% fehérbőrű, 13% fekete bőrű és 1% ázsiai volt. A tipranavir- és komparátor karon az átlagos kiindulási CD4+ sejtszám 158 ill. 166 sejt/mm<sup>3</sup>, (tartományok: 1-1893, ill. 1-1184 sejt/mm<sup>3</sup>); az átlagos kiindulási HIV-1 plazma RNS-szint 4,79 és 4,80 log<sub>10</sub> kópia/ml volt (tartományok: 2,34-6,52 és 2,01-6,76 log<sub>10</sub> kópia/ml).

A betegek korábban átlagosan 6 NRTI-t, 1 NNRTI-t és 4 PI-t kaptak. A betegek vírusainak 67%-a volt rezisztens, és 22%-a valószínűleg rezisztens az előzetesen kiválasztott komparátor PI-re, mindkét vizsgálatban. Összesen a betegek 10%-a használt korábban enfuvirtidet. A betegek kiindulási HIV-1 izolátumainak középértéken 16 HIV-1 proteáz génmutációjuk volt, közöttük átlagosan 3 primer proteáz génmutáció, a D30N, L33F/I, V461/L, G48V, I50V, B82A/F/T/L, I84V és L90M helyen. A 33, 82, 84 és 90-es kodonon lévő mutációk vonatkozásában körülbelül 4%-nál nem volt mutáció, 24% mutáció volt a 82-es (a betegek kevesebb, mint 1%-nak volt mutációja a V82L helyen) és 90-es helyen, 18%-nak volt mutációja a 84-es és 90-es kodonon, és 53%-nak volt legalább egy kulcsfontosságú mutációja a 90-es kodonon. A tipranavir-karon lévő egyik betegnek négy mutációja volt. Ráadásul a résztvevők többségének NRTI- és NNRTI-rezisztenciával összefüggő mutációja is volt. A kiindulási fenotípus érzékenységet 454 kiindulási betegmintában értékelték. Átlagosan felére csökkent a vad típus (WT) érzékenysége tipranavirrel szemben, 12-ed részére amprenavirral, 55-öd részére az atazanavirral, 41-ed részére az indinavirral, 87-ed részére a lopinavirral, 41-ed részére a nelfinavirral, 195-öd részére a ritonavirrel és 20-ad részére a szakvinavirral szemben.

A kombinált 48-hetes terápiás válasz (a kompozit végpont definíciója: az olyan betegek, akiknél bizonyítottan  $\geq 1$  log az RNS csökkenés a vizsgálat megkezdésekor észlelhető képest, és eközben nincs bizonyíték a kezelés sikertelenségére vonatkozóan) mindkét vizsgálatban 34% volt a tipranavir/ritonavir-karon és 15% a komparátor karon. Az alábbi táblázat a kezelésre adott választ a teljes populációra vonatkozóan mutatja (enfuvirtid alkalmazással bemutattva), a PI genotípusosan rezisztens törzsekkel bíró betegalcsoportha történt rétegezése szerint részletezve.



**A kezelésre adott válasz\* 48. hét után (a RESIST-1 és RESIST-2 vizsgálat összesítése a már kezelt betegekénél)**

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

\* az RNS kiinduláshoz viszonyított 1 log csökkenésének és a kezelési sikertelenségre vonatkozó bizonyíték hiányának összetett végpontja

\*\* PI/RTV komparátor: LPV/r 400 mg/100 mg naponta kétszer (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg naponta kétszer (n=23), SQV/r 1000 mg/100 mg naponta kétszer vagy 800 mg/200 mg naponta kétszer (n=162), APV/r 600 mg/100 mg naponta kétszer (n=194)

ENF enfuvirtid; FAS „Full Analysis Set” (teljes analízis módszere); PP „Per Protocol” (protokollonként), APV/rtv Amprenavir/ritonavir; IDV/rtv Indinavir/ritonavir; LPV/rtv Lopinavir/ritonavir; SQV/rtv Szakvinavir/ritonavir

A kezelés sikertelenségéig eltelt kombinált 48-hetes középido mindkét vizsgálatban 115 nap volt a tipranavir/ritonavir-karon és 0 nap a komparátor karon (a 0. naphoz nem tartozott kezelésre adott válasz).

A kezelés 48 hete alatt azoknak a betegeknek az aránya, akiknek a HIV-1 RNS értékük <400 kópia/ml volt, 30% volt a tipranavir/ritonavir-karon, és 14% a komparátor PI/ritonavir-karon, az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS érték pedig sorrendben 23% illetve 10% volt. Az összes randomizált és kezelt beteg között a HIV-1 RNS kiindulási értékhez képest a 48. hétig végzett utolsó mérés során mért átlagos változása a tipranavirt ritonavirrel együtt kapó betegekénél -0,64 log<sub>10</sub> kópia/ml volt, szemben a PI/ritonavir összehasonlító csoporton mért -0,22 log<sub>10</sub> kópia/ml-rel.

Az összes randomizált és kezelt beteg között a CD4+ sejtszám a kiindulási értékhez képest a 48. hétig végzett utolsó mérés során mért medián változása a tipranavirt ritonavirrel együtt kapó (n=740) betegekénél +23 sejt/mm<sup>3</sup> volt, szemben az összehasonlító PI/ritonavir-csoportban (n=727) mért +4 sejt/mm<sup>3</sup>-rel.

A tipranavir és alacsony dózisú ritonavir kombinált terápia hatásosabbnak bizonyult valamennyi hatékonysági paraméterben az összehasonlító proteáz-inhibitor/ritonavir kezeléssel szemben a 48. héten. Nem igazolták, hogy a tipranavir hatásosabb ezeknél a felerősített proteáz-inhibitoroknál ezen proteáz-inhibitorokra érzékeny törzset hordozó betegekénél is. A RESIST adatai azt is mutatják, hogy alacsony dózisú ritonavirrel együtt adva a tipranavirt, jobb terápiás válasz alakul ki 48. hétre, ha az OBR genotípus alapján rendelkezésre álló antiretrovirális szert (pl. enfuvirtidet) tartalmaz.

Jelen pillanatban nincsenek olyan kontrollált vizsgálatból származó eredmények, melyek a tipranavir-kezelés HIV-progressziójára kifejtett hatását vizsgálták volna.

### Gyermekek és serdülők

HIV-pozitív, 2 és 18 év közötti gyermekgyógyászati betegeken végeztek egy randomizált, nyílt, multicentrumos vizsgálatot (1182.14 vizsgálat). Azokat a betegeket, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a HIV-1 RNS-érték legalább 1500 kópia/ml volt, életkor szerint csoportosították (2-6 év, 6-12 év, 12-18 év), és véletlenszerűen a két tipranavir/ritonavir adagolási séma egyikét kapták: 375 mg/m<sup>2</sup> / 150 mg/m<sup>2</sup>, vagy 290 mg/m<sup>2</sup> / 115 mg/m<sup>2</sup>, valamint háttérkezelésként legalább két nem-proteáz-inhibitor antiretrovirális gyógyszert, amit a vizsgálat megkezdésekor végzett genotípus rezisztencia vizsgálat alapján optimalizáltak. Kezdetben minden beteg Aptivus belsőleges oldatot kapott. Azok a 12 éves vagy ennél idősebb betegek, akik a maximális 500 mg/200 mg dózist kapták naponta kétszer, a vizsgálat 28. napjától Aptivus kapszulára válhattak. A vizsgálat értékelte a farmakokinetikai paramétereket, vizsgálta a biztonságosságot és tolerálhatóságot, valamint a 48 héten át észlelt virológiai és immunológiai választ is értékelte.

12 évesnél fiatalabb betegek esetén az Aptivus kapszulára nem állnak rendelkezésre biztonságosságra és hatásosságra vonatkozó adatok

Mivel az Aptivus kapszula és belsőleges oldat nem bioekvivalens, a belsőleges oldatra vonatkozó vizsgálati eredmények nem extrapolálhatók a kapszulára (lásd 5.2 pont). A kapszula gyógyszerformával az 1,33 m<sup>2</sup>-nél kisebb testfelületű betegek esetén megfelelő dózismódosítás nem érhető el.

Az Aptivus kapszulát kapó gyermekgyógyászati betegek kiindulási jellemzőit és a 48. héten észlelt legfontosabb hatékonysági eredményeket az alábbi táblázat ismerteti. Annak a 29 betegnek az adatai kerülnek bemutatásra, akik az első 48 hétben kapszulát szedtek (vagy arra váltottak). A vizsgálati elrendezés korlátai miatt (pl. a nem randomizált váltás lehetséges a beteg/klinikus döntése alapján) a kapszulát és a belsőleges oldatot szedő betegek közötti összehasonlítás nem bír jelentőséggel.

### **A kapszulát szedő 12-18 év közötti betegek jellemzői a vizsgálat megkezdésekor**

<b>Változó</b>	<b>Érték</b>	
A betegek száma	29	
Az életkor középértéke (év)	15,1	
Nem	Férfi %	48,3
Rassz	Fehér %	69,0
	Fekete %	31,0
	Ázsiai %	0,0%
HIV-1 RNS kiinduláskor (log <sub>10</sub> kópia/ml)	Medián (min. – max.)	4,6 (3,0 – 6,8)
	VL > 100000 kópia/ml (%)	27,6
CD4+ kiinduláskor (sejt/mm <sup>3</sup> )	Medián (min. – max.)	330 (12 – 593)
	% ≤ 200	27,6
CD4+ sejtek aránya kiinduláskor %	Medián (min. – max.)	18,5% (3,1-37,4%)
Korábbi ADI*	C kategória %	29,2%
Kezelési anamnézis	Bármely ARV %	96,6%
	Medián # korábbi NRTI	5
	Medián # korábbi NNRTI	1
	Medián # korábbi PI	3

\*AIDS-et definiáló betegség

## Kulcsfontosságú hatékonysági eredmények a 48. héten a kapszulát szedő 12-18 éves betegeknél

Végpont	Eredmény
A betegek száma	29
Elsődleges hatékonysági végpont: VL < 400 (%)	31,0%
A log <sub>10</sub> HIV-1 RNS vizsgálat megkezdéséhez viszonyított változásának a mediánja (kópia/ml)	-0,79
A CD4+ sejtszám kiinduláshoz mért változásának mediánja (sejt/mm <sup>3</sup> )	39
A CD4+ sejtek százalékos értékének a kiinduláshoz mért változásának mediánja	3%

### A tipranavir-rezisztencia elemzése már kezelt betegeknél

A tipranavir/ritonavir kombinációra adott válaszadási arányt a RESIST-vizsgálatokban értékelték a kiindulási tipranavir genotípus és fenotípus szerint. Értékelték a vizsgálat megkezdésekor meglévő fenotípusos tipranavirrel szembeni érzékenység, a primer PI mutációk, a 33, 82, 84 és 90-es kodonon lévő proteáz mutációk, a tipranavir rezisztenciával kapcsolatos mutációk és a tipranavir/ritonavir kombinációs kezelésre adott válasz közötti kapcsolatot.

Figyelemre méltó, hogy a RESIST-vizsgálatokban lévő betegeknél specifikus mutációs mintájuk volt a vizsgálat megkezdésekor. Legalább egy primer proteáz génmutációjuk volt a 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V vagy 90M kodonokon, és legfeljebb kettő a 33, 82, 84 vagy 90 kodonokon.

A következőket figyelték meg:

#### – *Primer PI mutációk*

Az elemzést úgy végezték, hogy a vizsgálat megkezdésekor meglévő primer PI mutációk (bármilyen változás a 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 és 90 proteáz kodonokon) száma szerint értékeljék a virológiai kimenetelt. A válaszadási arány nagyobb volt a tipranavir/ritonavirrel kezelt betegeknél, mint a komparátor PI ritonavirrel megerősített új enfuvirtiddel kezelt betegeknél, vagy az új enfuvirtid nélkül kezelt betegeknél. Azonban az új enfuvirtid nélkül néhány betegnél a 4-8. hét között az antivirális aktivitás csökkenni kezdett.

#### – *Mutációk a 33, 82, 84 és 90 proteáz kodonokon*

Csökkent virológiai választ figyeltek azoknál a betegeknél, akiknek a vírustörzsei két vagy több mutációt rejtettek a 33, 82, 84 vagy 90 HIV proteáz kodonokon, és nem kapták az új enfuvirtidet.

#### – *Tipranavir rezisztenciával kapcsolatos mutációk*

A tipranavir/ritonavir-kezelésre adott virológiai választ a tipranavirrel kapcsolatos mutációs pontszám segítségével értékelték, ami a RESIST-1-ben és RESIST-2-ben résztvevő betegek kiindulási (vizsgálat megkezdése előtti) genotípusán alapul. Ezt a pontszámot (megszámolva azt a 16 aminosavat, ami a csökkent tipranavir érzékenységgel és/vagy csökkent vírusterhelési válasszal kapcsolatban van: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D és 84V) alkalmazták a kiindulási (vizsgálat megkezdése előtti) vírus proteáz szekvenciákra. Igazolták a tipranavir mutációs pontszám és a tipranavir/ritonavir-kezelésre a 48. héten adott válasz közötti összefüggést.

Ezt a pontszámot a specifikus mutációs beválogatási kritériumokkal bíró, válogatott RESIST-betegpopulációból határozták meg, ezért a nagyobb populációra való extrapoláció óvatosságot igényel.

A 48. héten a tipranavir/ritonavir-kezelést kapó betegek nagyobb százalékánál alakult ki terápiás válasz, mint a komparátor proteáz-inhibitor/ritonavir-kezelés során, a lehetséges genotípusos rezisztencia mutációk csaknem összes lehetséges kombinációja esetén (lásd az alábbi táblázatot).

**A terápiás választ elérő betegek aránya a 48. héten (amit a vírusterhelésnek a vizsgálat megkezdése előtti értékhez viszonyított  $\geq 1 \log_{10}$  kópia/ml-es csökkenése igazolt) a RESIST-vizsgálatban résztvevő betegeknél, a vizsgálat megkezdése előtti tipranavir mutációs pontszámnak és az enfuvirtid alkalmazásnak megfelelően**

	Új ENF	Új ENF nélkül*
Tipranavir mutációs pontszám **	TPV/r	TPV/r
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
$\geq 5$	47%	13%
Összes beteg	61%	29%

\* Azok a betegek kerültek be, akik nem kaptak ENF-et, és azok is, akiket korábban folyamatosan kezeltek ENF-fel

\*\* A HIV proteáz mutációi az L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D vagy I84V pozícióban  
ENF Enfuvirtid; TPV/r Tipranavir/ritonavir

A legfeljebb a 48. hétig tartó, tartós HIV-1 RNS-csökkenést főleg azoknál a betegeknél figyelték meg, akik tipranavir/ritonavirt és új enfuvirtidet kaptak. Ha a beteg nem kapta az új enfuvirtidet és a tipranavir/ritonavirt, a kezelésre adott válasznak az új enfuvirtid használatával arányos csökkenését figyelték meg 48. héten (lásd az alábbi táblázatot).

**A vírusterhelés átlagos csökkenése a kiindulástól a 48. hétig a RESIST-vizsgálatban résztvevő betegeknél, a vizsgálat megkezdése előtti tipranavir mutációs pontszámnak és az enfuvirtid alkalmazásnak megfelelően**

	Új ENF	Új ENF nélkül*
Tipranavir mutációs pontszám **	TPV/r	TPV/r
0, 1	-2,3	-1,6
2	-2,1	-1,1
3	-2,4	-0,9
4	-1,7	-0,8
$\geq 5$	-1,9	-0,6
Összes beteg	-2,0	-1,0

\* Azok a betegek kerültek be, akik nem kaptak ENF-et, és azok is, akiket korábban folyamatosan kezeltek ENF-fel

\*\* A HIV proteáz mutációi az L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D vagy I84V pozícióban  
ENF Enfuvirtid; TPV/r Tipranavir/ritonavir

– *Tipranavir fenotípusos rezisztencia*

A kiindulási (vizsgálat megkezdése előtti), tipranavirrel szembeni fenotípusos rezisztencia változásának mértéke („fold change”) összefüggésben áll a virológiai válasz csökkenésével. Azokat az izolátumokat tekintik érzékenynek, amelyeknél a változás a kiindulási értékhez képest kevesebb, mint 3-szoros ( $>0-3$ ), csökkent érzékenységűnek, ha a változás  $\geq 3-10$ -szeres, a 10-szeres változást meghaladó ( $>10$ ) értéknél pedig rezisztenciáról beszélhetünk.

Az egyes mutációk vagy mutációs minták jelentőségére vonatkozó következtetések az újabb adatok tükrében változnak, ezért mindig javasolt a rezisztencia vizsgálati eredmények elemzésének aktuális módszereit figyelembe venni.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A hatékony tipranavir-plazmakoncentráció eléréséhez és a napi kétszeri adagolási séma biztosításához alapvető fontosságú a napi kétszeri tipranavir és a kis dóziszú ritonavir egyidejű alkalmazása (lásd 4.2 pont). A ritonavir hatását a máj citokróm P450 CYP3A, az intestinalis P-glikoprotein (P-gp) kiáramlási pumpa és valószínűleg az intestinalis citokróm P450 CYP3A gátlása révén fejt ki. Ahogy az a dózistartomány meghatározására 113 HIV-negatív, egészséges férfi és női önkéntes bevonásával végzett vizsgálatok során bebizonyosodott, a ritonavir növeli a tipranavir  $AUC_{0-12h}$ ,  $C_{max}$ - és  $C_{min}$ -értékeit, valamint csökkenti a tipranavir clearance-ét. 500 mg tipranavirt alacsony dóziszú ritonavirrel (200 mg; naponta kétszer) együtt alkalmazva 29-szeres emelkedést értek el a reggeli, egyensúlyi állapotú minimális plazmakoncentráció mértani középértékeiben, a naponta kétszer alkalmazott 500 mg-os, ritonavir nélkül adott tipranavirrel összehasonlítva.

### Felszívódás

Embereknél a tipranavir felszívódása korlátozott, habár a felszívódás abszolút mértékéről nincsenek adatok. A tipranavir P-gp (P-glikoprotein) szubsztrátum, gyenge P-gp-inhibitor, és úgy tűnik, hogy egyben potens P-gp-induktor is. Az adatok arra utalnak, hogy bár a ritonavir P-gp-inhibitor, az alacsony dóziszú ritonavir és az Aptivus együttes alkalmazása esetén a nettó hatás a javasolt adagolás esetén egyensúlyi állapotban P-gp-indukció. A plazma csúcskoncentráció a dózis beadását követően, a dózis nagyságától függően 1-5 órán belül alakul ki. Ismételt adagolása esetén a tipranavir plazmakoncentrációja alacsonyabb annál, mint ami az egyszeri adagolására vonatkozó adatokból várható lenne, feltehetőleg a májenzimek indukciója miatt. Az egyensúlyi állapot a legtöbb vizsgálati alanynál 7 napos adagolást követően állt be. Az alacsony dóziszú ritonavirrel kombinációban alkalmazott tipranavir egyensúlyi állapotban lineáris farmakokinetikát mutat.

Az 500 mg-os Aptivus kapszula és a 200 mg ritonavir napi kétszeri adása 2-4 héten át, és táplálkozási megszorítás nélkül  $94,8 \pm 22,8 \mu\text{M}$ -os átlagos tipranavir plazma-csúcskoncentrációkat ( $C_{max}$ ) eredményezett nőknél ( $n=14$ ) és  $77,6 \pm 16,6 \mu\text{M}$ -t férfiaknál ( $n=106$ ), ami az alkalmazást követően körülbelül 3 órával volt mérhető. A reggeli dózis előtti átlagos minimális egyensúlyi koncentráció  $41,6 \pm 24,3 \mu\text{M}$  volt nőknél és  $35,6 \pm 16,7 \mu\text{M}$  férfiaknál. A tipranavir  $AUC$  12 óránkénti adagolás esetén átlagosan  $851 \pm 309 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  ( $CL=1,15 \text{ l/h}$ ) volt nőknél és  $710 \pm 207 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  ( $CL=1,27 \text{ l/h}$ ) férfiaknál. Az átlagos felezési idő 5,5 óra (nők) és 6,0 óra (férfiak) volt.

### Táplálék hatása az orális felszívódásra

A táplálék javítja a tipranavir/ritonavir tolerálhatóságát. Ezért az alacsony dóziszú ritonavirrel együttadott Aptivus-t étkezés közben kell bevenni.

Az alacsony dóziszú ritonavirrel alkalmazott tipranavir felszívódása savkötők (antacidumok) jelenlétében csökkent (lásd 4.5 pont).

### Eloszlás

A tipranavir nagymértékben kötődik plazmafehérjékhez ( $> 99,9\%$ ). Tipranavirt ritonavir nélkül kapó egészséges önkéntesektől és HIV-1 pozitív betegektől származó klinikai mintákban a szabad tipranavir átlagos frakciója a plazmában hasonló volt a két csoportban (egészséges önkéntesek  $0,015\% \pm 0,006\%$ ; HIV-pozitív alanyok  $0,019\% \pm 0,076\%$ ). A plazma össz-tipranavirszintje ezekben a mintákban  $9-82 \mu\text{M}$  volt. A tipranavir szabad frakciója ebben a koncentrációtartományban függetlennek látszott az összgyógyszerszinttől.

A tipranavir humán liquorban ill. ondóban való eloszlására vonatkozóan nem végeztek vizsgálatokat.

### Biotranszformáció

Humán máj mikroszómákkal végzett *in vitro* metabolikus vizsgálatok azt mutatták, hogy a citokróm enzimek közül elsősorban a CYP 3A4 felelős a tipranavir metabolizálásáért.

A tipranavir oralis clearance-e ritonavir hozzáadását követően csökkent, ami arra utalhat, hogy csökken a gyógyszer „first pass” clearance-e a tápcsatornában és a májban.

A tipranavir minimális mértékben metabolizálódik alacsony dózisú ritonavir jelenlétében. Egy <sup>14</sup>C-tipranavirrel végzett humán vizsgálatban (500 mg <sup>14</sup>C-tipranavir/200 mg ritonavir, naponta kétszer) a változatlan tipranavir volt túlsúlyban és a teljes plazma-radioaktivitás legalább 98,4%-áért volt felelős 3, 8, ill. 12 órával a szer beadását követően. Csak néhány metabolitot találtak a plazmában, és valamennyi csak nyomokban volt jelen (a plazma-radioaktivitás legfeljebb 0,2%-a). A székletben a változatlan tipranavir volt felelős a faecalis radioaktivitás többségéért (faecalis radioaktivitás 79,9%-a). A székletben legnagyobb mennyiségben a tipranavir egy hidroxil-metabolitja volt jelen, mely a faecalis radioaktivitás 4,9%-át tette ki (a dózis 3,2%-a). A vizeletben a változatlan tipranavirt csak nyomokban lehetett kimutatni (a vizelet-radioaktivitás 0,5%-a). A vizeletben legnagyobb mennyiségben a tipranavir egy glükoronid-konjugált metabolitja volt jelen, mely a vizelet-radioaktivitás 11%-át tette ki (a dózis 0,5%-a).

### Elimináció

500 mg tipranavirt 200 mg ritonavirrel naponta kétszer kapó, egyensúlyi állapotot elért egyéneknek (n=8) <sup>14</sup>C-tipranavir alkalmazása során a legnagyobb radioaktivitás (átlagosan 82,3%) a székletben jelentkezett, míg a vizeletben az alkalmazott radioaktív dózishoz képest átlagosan csak 4,4%-a jelent meg. Ezen kívül a legtöbb radioaktív vegyület (56%) a beadást követő 24-96 óra közötti intervallumban ürült ki. A tipranavir/ritonavir effektív átlagos felezési ideje egészséges önkénteseknél (n=67) és HIV-fertőzött felnőtt betegeknek (n=120) megközelítőleg 4,8, ill. 6 óra volt, naponta kétszer 500 mg/200 mg-os dózist alkalmazva, egyensúlyi állapotban, könnyű ételek fogyasztása mellett.

### Különleges betegcsoportok

Bár a jelenleg rendelkezésre álló adatok határozott elemzés végzéséhez korlátozottak, arra utalnak, hogy a farmakokinetikai profil nem változik idős embereknél, és összehasonlítható a különböző rasszok között. Ezzel szemben a RESIST-1 és RESIST-2 vizsgálatok azt mutatták, hogy az egyensúlyi állapotot elért betegeknek a tipranavir minimális plazmakoncentrációja 10-14 órával a szer beadását követően nőknél általában magasabb volt, mint férfiaknál. Négyhetes, 500 mg Aptivus-200 mg ritonavir kombinációval történő, naponta kétszer alkalmazott kezelés után a tipranavir minimális koncentrációja átlagosan 43,9 µM volt nőknél és 31,1 µM férfiaknál. Ez a koncentrációkban észlelt különbség nem teszi szükségessé a dózis módosítását.

**Vesekárosodás** A tipranavir farmakokinetikáját csökkent vesefunkciójú betegeknek nem vizsgálták. Mivel azonban a tipranavir vesén keresztüli kiürülése elhanyagolható, a teljestest-clearance csökkenése a csökkent vesefunkciójú betegeknek nem valószínű.

**Májkárosodás** Egy 9, enyhe májfunkciós zavarban (Child-Pugh A) szenvedő beteget 9 egészséggel összehasonlító tanulmányban a tipranavir és a ritonavir farmakokinetikai diszpozíciója egyszeri és ismételt adagolása kapcsán is megemelkedett a májfunkciós zavarban szenvedő betegeknek, de a klinikai tanulmányokban megfigyelt tartományon belül maradt. Enyhe májfunkciós zavarban szenvedő betegeknek nincs szükség a dózis módosítására, de a beteget szigorúan ellenőrizni kell (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A közepesen súlyos (Child-Pugh B) vagy súlyos (Child-Pugh C) májfunkciós zavar tipranavir, ill. ritonavir többszörös dózisú farmakokinetikájára gyakorolt hatását eddig nem vizsgálták. A tipranavir közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodás esetén ellenjavallt (lásd 4.2 és 4.3 pont).

### Gyermekek és serdülők

Kimutatták, hogy az orális oldat biohasznosulása jobb, mint a lágy kapszula gyógyszerformáé.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Toxikológiai állatkísérleteket önmagában a tipranavirrel egereken, patkányokon és kutyákon, illetve a ritonavirrel kombinációban (3,75:1 m/m arányban) patkányokon és kutyákon végeztek. A tipranavir/ritonavir kombinációt használó vizsgálatokban nem találtak semmilyen további toxikológiai hatást az önmagában adott tipranavirrel végzett vizsgálatokban tapasztaltakhoz képest.

A toxikológiailag vizsgált valamennyi fajnál az ismételt adott tipranavir döntően a gastrointestinalis rendszerre (hányás, lágy széklet, hasmenés) és a májra (hypertrophia) fejtett ki hatást. A hatások a kezelés leállítását követően megszűntek. További változások közé tartozik a patkányoknál nagy dózisok esetén észlelt vérzés (rágcsáló-specifikus). A patkányoknál megfigyelt vérzés megnyúlt prothrombin idővel (PT) és aktivált parciális thromboplastin idővel (APTT), és bizonyos K-vitamin függő faktorok csökkenésével járt. Patkányoknál a tipranavir és az E-vitamin TPGS (d-alfa-tokoferol polietilén-glikol-1000-szukcinát) formájában, 2,322 NE/m<sup>2</sup> dózis felett történő együttadása jelentősen növelte az aladási paraméterekre, vérzéses eseményekre és a halálózásra gyakorolt hatásokat. A tipranavirrel kutyákon végzett preklinikai vizsgálatokban a koagulációs paraméterekre kifejtett hatást nem észleltek. A tipranavir és E-vitamin együttadását kutyákon nem vizsgálták.

Ezeknek a hatásoknak a többsége az ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban olyan szisztémás expozíciós szinteknél jelentkezett, amelyek megfelelnek vagy alatta vannak a javasolt klinikai dózisok esetén létrejövő humán expozíciós szinteknek.

Humán trombocitákkal végzett *in vitro* vizsgálatokban azt találták, hogy a tipranavir az Aptivus/ritonavir kombinációt kapó betegeknél megfigyelt expozícióhoz hasonló mennyiségben gátolja a trombocita-aggregációt (lásd 4.4 pont) és egy *in vitro* sejtmodellel a tromboxán A<sub>2</sub>-kötődést. Ezeknek a felismeréseknek a klinikai jelentősége nem ismert.

Egy patkányokon tipranavirrel végzett, a javasolt klinikai dózisok esetén létrejövő emberi expozíciónak megfelelő szisztémás expozíciós szintek (AUC) esetén nem figyeltek meg a párázásra vagy fogamzóképessegre kifejtett mellékhatást. Olyan szisztémás gyógyszerexpozíciós szinteket létrehozó anyai adagolás esetén, amely hasonló vagy alatta van a javasolt klinikai dózisok esetén létrejövőnek, a tipranavir nem okozott teratogén hatást. Patkányoknál a klinikai dózisok esetén létrejövő humán expozíció 0,8-szeresének megfelelő tipranavir expozíció esetén magzati toxicitást (csökkent sternum csontosodás és csökkent testsúly) figyeltek meg. A tipranavirrel patkányokon végzett pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatokban az utódok növekedésének gátlását figyelték meg minden, a humán expozíció körülbelül 0,8-szeresének megfelelő anyai toxicitást okozó dózisok esetén.

Az egereken és patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatok ezen fajokra specifikus daganatképző tulajdonságot tártak fel, aminek nem tulajdonítanak klinikai jelentőséget. Az *in vitro* és *in vivo* tesztorozatban nem találtak bizonyítékot a tipranavir genetikai toxicitására vonatkozóan.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

#### A kapszula tartalma

Makrogol-glicerín-ricinoleát

Etanol

Kapriksav/kapriinsav mono/diglicerid származékai

Propilén-glikol

Tisztított víz

Trometamol

Propil-gallát

#### Kapszulahéj

Zselatin

Vörös vas-oxid (E 172)

Propilénglikol

Tisztított víz

Szorbit – glicerin keverék (d-szorbit, 1,4 szorbitán, mannit és glicerin)

Titán-dioxid (E 171)

#### A kapszulán lévő fekete tinta tartalma

Propilénglikol

Fekete vas-oxid (E 172)

Polivinil-acetát-ftalát

Makrogol

Ammónium-hidroxid

### **6.2 Inkompatibilitások**

Nem értelmezhető.

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

3 év.

Alkalmazás közbeni tárolás: a tartály első felbontását követően 60 nap (legfeljebb 25°C-on tárolva). Javasolt, hogy a beteg írja fel a címkére és/vagy a kartondobozra a tartály felbontásának idejét.

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C - 8°C).

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

Nagy sűrűségű polietilén [HDPE] tartály, kétrészes, gyermekbiztonsági zárókupakkal (a külső és a belső réteg is polipropilén papír/alumínium borítású). Valamennyi tartály 120 db lágy kapszulát tartalmaz.

### **6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk**

Nincsenek különleges előírások.

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Németország

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/05/315/001



**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

*A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005. október 25.*

*A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. június 19.*

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

Aptivus 100 mg/ml belsőleges oldat

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

A belsőleges oldat 100 mg tipranavirt tartalmaz milliliterenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Belsőleges oldat

Átlátszó, sárga, viszkózus folyadék.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

Az Aptivus alacsony dózisú ritonavirrel együtt alkalmazva, a HIV-1 fertőzés kombinált antiretrovirális kezelésére javallott a több proteáz-inhibitorra rezisztens vírussal fertőzött, korábban már többszörösen kezelt 2 és 12 év közötti betegeknél. Az Aptivus csak azoknál a betegeknél alkalmazható kombinált antiretrovirális kezelés részeként, akiknél más terápiás lehetőség nincs (lásd 4.4 és 5.1 pont).

Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus-kezelés elkezdésének elhatározásakor alaposan át kell nézni minden egyes beteg előzetes kezelésének történetét és a különböző szerekhez társuló mutációk mintázatát. A genotípus és fenotípus vizsgálati eredményének (ha rendelkezésre áll) és a korábbi kezeléseknél kell meghatározni az Aptivus alkalmazását. A kezelés elkezdésekor számolni kell a mutációk kombinációjával, ami negatívan befolyásolhatja az alacsony dózisú ritonavirrel egyidejűleg alkalmazott Aptivus-ra adott virológiai választ (lásd 5.1 pont).

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

Az Aptivus-t mindig kis dózisú ritonavirrel mint farmakokinetikai „enhancer”-rel, és más antiretrovirális gyógyszerekkel kombinációban kell adni. Ezért az Aptivus-kezelés elkezdése előtt tanulmányozni kell a ritonavir Alkalmazási előírását (különösen az ellenjavallatok, figyelmeztetések és mellékhatások fejezetét).

Az Aptivus-t csak a HIV-1 fertőzés kezelésében járatos orvos rendelheti.

Az Aptivus ritonavirrel együtt korábban nem kezelt („naiv”) betegeknél nem alkalmazható.

#### Adagolás

A javasolt dózis gyermekeknél (2 és 12 év között) 375 mg/m<sup>2</sup> Aptivus 150 mg/m<sup>2</sup> ritonavirrel, naponta kétszer. A gyermekeknél alkalmazott adag nem haladhatja meg az 500 mg/200 mg dózist.

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

Napi kétszer 150 mg/m<sup>2</sup>-nél kevesebb ritonavir dózisokat nem szabad alkalmazni, mivel ez megváltoztathatja a kombináció hatékonysági profilját.

Az Aptivus lágy kapszula formájában is rendelkezésre áll felnőttek és tizenkét évnél idősebb serdülőkorúak részére (további információkat lásd az erre vonatkozó Alkalmazási előírásban). Az Aptivus-szal kezelt és tizenkét éves kort elért betegeket át kell állítani a kapszula gyógyszerformára (lásd 4.4 és 5.1 pont).

#### *Kihagyott adag*

Fel kell hívni a betegek figyelmét annak fontosságára, hogy a ritonavirrel együtt alkalmazott Aptivus-t az orvos előírásának megfelelően minden nap be kell szedniük. Ha egy adag bevétele több mint 5 órát késik, a betegnek azt kell tanácsolni, hogy várja meg a következő adag eredetileg tervezett idejét, és csak akkor vegye be a ritonavirrel kombinált Aptivus következő adagját. Amennyiben egy adag bevétele kevesebb, mint 5 órát késik, akkor azt kell tanácsolni a betegnek, hogy a kimaradt adagot azonnal vegye be, a következő ritonavirrel együtt alkalmazott Aptivus adagot pedig az előírás szerinti szokásos időben alkalmazza.

#### *Májkárosodásban szenvedő betegek*

A tipranavirt a máj enzimszere metabolizálja. A májkárosodás ezért növelheti a tipranavir-expozíciót és ronthatja annak biztonságossági profilját. Ezért az Aptivus csak óvatosan alkalmazható, és gyakoribb monitorozás szükséges enyhe májkárosodásban (Child-Pugh A stádium) szenvedő betegeknél. Közepesen súlyosan vagy súlyosan károsodott májműködés (Child-Pugh B vagy C stádium) esetén az Aptivus ellenjavallt (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

#### *Vesekárosodásban szenvedő betegek*

Károsodott veseműködésű betegeknél a dózis módosítása nem szükséges (lásd 4.4 és 5.2 pont).

#### *Gyermekek és serdülők*

Az Aptivus biztonságosságát és hatásosságát 2 év alatti gyermekek esetében nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

#### Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra

Az alacsony dóziszú ritonavirrel együttadott Aptivus belsőleges oldatot étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont).

### **4.3 Ellenjavallatok**

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodásban (Child-Pugh B vagy C stádium) szenvedő betegek.

Aptivus és egyidejűleg adott, alacsony dóziszú ritonavir kombinációja rifampicinnel ellenjavallt (lásd 4.5 pont).

Orbánfüvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó gyógynövénykészítmények egyidejű alkalmazása a tipranavir plazmakoncentrációjának és klinikai hatása csökkenésének veszélye miatt (lásd 4.5 pont).

Az Aptivus és az egyidejűleg adott alacsony dóziszú ritonavir alkalmazása olyan hatóanyagokkal, melyek kiürülése nagymértékben a CYP3A-tól függ, és amelyek emelkedett plazmaszintje súlyos és/vagy életet veszélyeztető hatást eredményez. Ilyen hatóanyagok az antiarrhythmias szerek (például amiodaron, bepridil, kinidin), az antihisztaminok (például asztemizol, terfenadin), az ergot alkaloidák (például dihidro-ergotamin, ergonovin, ergotamin, metil-ergonovin), a gastrointestinalis motilitásra ható szerek (például cizaprid), az atipszichotikumok (például pimoqid, szertindol, kvetiapin, lurazidon), a szedatívumok/hipnotikumok (például az oralisan adott midazolám és triazolám) és a HMG-CoA reductáz-inhibitorok (például szimvasztatin és lovasztatin) (lásd 4.5 pont). Az alfa-1 adrenoceptor alfuzozin és a szildenafil alkalmazása is, ha ezeket pulmonális arteriális hipertónia kezelésére használják. Ezen kívül az Aptivus és az alacsony dóziszú ritonavir együttes alkalmazása olyan gyógyszerekkel is, melyek kiürülése nagymértékben a CYP 2D6-tól függ, ilyen például az antiarrhythmias flekainid és propafenon és a szívelégtelenségben adott metoprolol (lásd 4.5 pont).

A kolhicin Aptivus-szal együtt adott ritonavirrel történő egyidejű alkalmazása károsodott vese- vagy májműködésű betegeknél (lásd 4.5 pont).

### **4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések**

Az Aptivus-t a terápiás hatás biztosítása érdekében alacsony dóziszú ritonavirrel kell együtt alkalmazni (lásd 4.2 pont). A tipranavir és a ritonavir helytelen együttes alkalmazása a tipranavir csökkent plazmaszintjét eredményezi, ami kevésnek bizonyulhat a kívánt antivirális hatás eléréséhez. A betegeket eszerint kell utasításokkal ellátni.

Az Aptivus nem gyógyítja meg a HIV-1 fertőzést vagy az AIDS-et. Az Aptivus- vagy más antiretrovirális kezelésben részesülő betegeknél továbbra is kialakulhatnak opportunista fertőzések és a HIV-1 fertőzés egyéb komplikációi.

Miközben az antiretrovirális kezeléssel biztosított hatásos vírus-szuppresszió bizonyítottan jelentősen csökkenti a szexuális úton történő vírusátvitelt, a vírus átadásának kockázata így sem zárható ki. Az átvitel megelőzésére óvintézkedéseket kell tenni a nemzeti irányelvekkel összhangban.

#### Átállítás Aptivus kapszuláról belsőleges oldatra

Az Aptivus kapszula nem felcserélhető az Aptivus belsőleges oldattal. A kapszulával összehasonlítva a tipranavir-expozíció magasabb, mint az ugyanolyan dóziszú belsőleges oldat alkalmazásakor. A belsőleges oldat összetétele is különbözik a kapszulától, magas E-vitamin tartalma különösen jelentős. Mindkét tényező hozzájárulhat a mellékhatások megnövekedett kockázatához (típus, gyakoriság és súlyosság). Ezért nem szabad a betegeket átállítani Aptivus kapszuláról Aptivus belsőleges oldatra (lásd 5.1 és 5.2 pont).

### Átállítás Aptivus belsőleges oldatról kapszulára

Az Aptivus belsőleges oldat nem felcserélhető az Aptivus kapszulával. A belsőleges oldattal összehasonlítva a tipranavir-expozíció alacsonyabb, mint az ugyanolyan dózisu kapszula alkalmazásakor. Az Aptivus belsőleges oldattal kezelt és 12 éves kort elért betegeket azonban át kell állítani a kapszula gyógyszerformára, főként a kapszula jóval kedvezőbb biztonságossági profilja miatt. Fontos megjegyezni, hogy az Aptivus belsőleges oldatról kapszulára történő átállítás csökkent tipranavir-expozícióval járhat. Ezért a betegek 12 éves korban Aptivus belsőleges oldatról kapszulára történő átállításakor az antiretrovirális terápiára adott virológiai válasz szoros monitorozása szükséges (lásd 5.1 és 5.2 pont).

### Májbetegség

Az Aptivus ellenjavallt közepesen súlyos vagy súlyos májelégtelenségben (Child-Pugh B vagy C stádium) szenvedő betegek körében. Korlátozott adatok állnak rendelkezésre az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott Aptivus egyidejűleg hepatitis B-vel vagy C-vel fertőzött betegeknél történő alkalmazására vonatkozóan. A kombinált antiretrovirális kezelésben részesülő krónikus B- vagy C-típusú hepatitisben szenvedő betegek súlyos és potenciálisan halálos hepaticus mellékhatások fokozott veszélyének vannak kitéve. Az Aptivus ebben a betegpopulációban csak akkor alkalmazható, ha a lehetséges haszon felülmúlja a lehetséges kockázatot, azonban ilyenkor fokozott klinikai és laboratóriumi monitorozás szükséges. Egyidejű hepatitis B- vagy C-ellenes antivirális kezelés esetén kérjük, vegye figyelembe ezen gyógyszerek Alkalmazási előírását is.

Az enyhe májkárosodásban (Child-Pugh A stádium) szenvedő betegek szoros monitorozása szükséges.

Már meglévő májbetegségben – beleértve a krónikus aktív hepatitist – szenvedő betegek között a kombinált terápia alatt megnövekedett gyakorisággal fordulnak elő májműködési zavarok, ezeket a betegeket a szokásos gyakorlatnak megfelelően kell ellenőrizni. Az Aptivus/ritonavir adását le kell állítani, ha a meglévő májbetegségben szenvedő betegeknél a májfunkció romlásának jelei észlelhetők.

Az Aptivus és az alacsony dózisu ritonavir együttes adásakor klinikailag hepatitist vagy májelégtelenséget, köztük néhány halálos esetet jelentettek. Ezek általában azon előrehaladott HIV-betegségben szenvedőknél fordultak elő, akik egyidejűleg többféle gyógyszert kaptak. Az Aptivus-kezelést elővigyázatosan kell alkalmazni olyan betegeknél, akiknél kóros májenzim-értékeket mértek vagy kórtörténetükben hepatitis szerepel. Ezen betegeknél a GPT/GOT fokozott monitorozása szükséges.

Az Aptivus-kezelés nem kezdhető el azoknál a betegeknél, akiknek a kezelés előtti GOT- vagy GPT-értéke magasabb, mint a normál érték felső határának (ULN, Upper Limit Normal) ötszöröse, és amíg a kezelés előtti GOT/GPT-érték nem stabilizálódik a normál érték felső határának ötszöröse alatt, hacsak a lehetséges haszon nem haladja meg a lehetséges kockázatot.

Az Aptivus-kezelést le kell állítani azoknál a betegeknél, akiknek a GOT- vagy GPT-értéke a normál érték felső határának 10-szeresénél magasabbra emelkedik, illetve akiknél a kezelés során klinikailag a hepatitis jelei vagy tünetei alakulnak ki. Ha más okot mutatnak ki (pl. akut A, B vagy C vírus hepatitist, epehólyag betegséget, egyéb gyógyszert), megfontolható az Aptivus újraindítása, miután a GOT/GPT-értékek visszatértek a beteg kiindulási értékére.

### A májműködés ellenőrzése

A májfunkciós vizsgálatokat a kezelés elkezdése előtt, azt követően kettő, négy, majd további négyhetenként az első 24 hétben, ezt követően pedig nyolc-tizenkét hetenként kell monitorozni. Fokozott ellenőrzés (azaz a kezelés elkezdése előtt, kéthetente a kezelés első három hónapjában, ezt követően havonta a 48. hétig, majd ezután nyolc-tizenkét hetenként) indokolt, ha az Aptivus-t és az alacsony dózisu ritonavirt emelkedett GOT- és GPT-szintek, enyhe májkárosodás, krónikus B- vagy C-hepatitis vagy egyéb fennálló májbetegség esetén adják.

### Korábban nem kezelt („naiv”) betegek

Egy, antivirális szerek szempontjából naiv felnőtt betegeken végzett vizsgálatban a lopinavir/ritonavirrel összehasonlítva a naponta kétszer adott 200 mg ritonavirrel együttadott 500 mg tipranavir gyakrabban járt jelentős (3. és 4. fokú) transzamináz emelkedéssel, a hatékonyságot érintő bármilyen előny nélkül (a kisebb hatékonyság irányába mutató tendencia). A vizsgálatot 60 hét után, idő előtt befejezték.

Ezért a tipranavir ritonavirrel együtt nem adható korábban nem kezelt („naiv”) betegeknél (lásd 4.2 pont).

### Vesefunkció károsodás

Mivel a tipranavir vesén keresztüli kiürülése elhanyagolható mértékű, károsodott veseműködésű betegeknél nem várható a plazmakoncentrációk emelkedése.

### Haemophilia

Beszámoltak fokozott vérzékenységről, beleértve a spontán, bőr alatti vérömlenyeket és az ízületi bevérzéseket, olyan A- és B-típusú haemophiliás betegeknél, akik proteáz-inhibitor-kezelést kaptak. Néhány beteg kiegészítő VIII-as faktor-kezelésben részesült. A jelentett esetek több mint felében a proteáz-inhibitor-kezelést folytatták, illetve újraindították, ha a kezelést korábban leállították. Felmerült a kóroki kapcsolat lehetősége, bár a hatásmechanizmus nem volt tisztázott. Ezért a haemophiliában szenvedő betegek figyelmét fel kell hívni a fokozott vérzékenység lehetőségére.

### Vérzés

Úgy tűnt, hogy a RESIST-vizsgálat Aptivus/ritonavirt kapó résztvevőinél nagyobb volt a vérzés kockázata, a 24. hétnél a relatív kockázat 1,98 volt (95% CI=1,03; 3,8). A 48. hétnél a relatív kockázat 1,27-re csökkent (95% CI=0,76; 2,12). A vérzéses eseményekben nem volt törvényszerűség, és nem volt különbség a kezelési csoportok között az alvadási paraméterekben. Ennek a megfigyelésnek a jelentősége további monitorozás tárgyát képezi.

Halálos és nem halálos kimenetelű intracranialis vérzéseket (ICH) jelentettek Aptivus-t kapó betegeknél, nagy részüknél fennálltak olyan betegségek, vagy kaptak olyan egyéb kezelést, ami okozhatta vagy elősegíthette ezeket az eseményeket. Azonban néhány esetben az Aptivus szerepe nem zárható ki. Jellemző kóros hematológiai vagy alvadási paramétereket nem figyeltek meg ezeknél a betegeknél általában, vagy az intracranialis vérzés kialakulását megelőzően. Ezért az alvadási paraméterek rutinszerű mérése jelenleg nem szükséges az Aptivus-t kapó betegek kezelése során.

Korábban megfigyelték az intracranialis vérzés fokozott kockázatát előrehaladott HIV-betegségben/AIDS-ben szenvedő betegeknél csakúgy, mint az Aptivus-szal végzett klinikai vizsgálatokban kezelt betegeknél.

Az *in vitro* kísérletekben megfigyelték, hogy a tipranavir az Aptivus/ritonavirt kapó betegeknél megfigyelt expozícióval azonos szinteken gátolja az emberi thrombocytá-aggregációt.

Patkányoknál az E-vitaminnal történő együttes alkalmazás fokozta a tipranavir vérzést okozó hatását (lásd 5.3 pont).

Az Aptivus-t alacsony dózissal ritonavirrel együtt adva óvatosan kell alkalmazni azoknál a betegeknél, akiknél fennállhat a trauma, műtét vagy egyéb betegség miatti vérzés kockázata, vagy akik olyan gyógyszert kapnak, ami köztudottan fokozza a vérzés kockázatát, mint például a thrombocytá-aggregáció-gátlók és az antikoagulánsok, valamint akik E-vitamint szednek. Az Aptivus belsőleges oldatot szedő betegeknél azt kell tanácsolni, hogy ne szedjenek E-vitamint.

### Testtömeg és anyagcsere-paraméterek

Az antiretrovirális kezelés során testtömeg-növekedés, valamint a vér lipid- és glükózsintjének emelkedése fordulhat elő. Ezek a változások részben összefügghetnek a betegség megfékezésével és az életmóddal. A lipideknél egyes esetekben bizonyított a terápia hatása, míg a testtömeg-növekedés kapcsán nincs döntő bizonyíték arról, hogy az összefüggene bármilyen konkrét kezeléssel. A

vérlipidszint nagyobb növekedését figyelték meg tipranavir/ritonavir kombináció esetén, mint a referencia gyógyszernél (egyéb proteáz-inhibitornál) a klinikai vizsgálatokban. A vérlipid- és a vércukorszintek rendszeres ellenőrzését illetően lásd a rendelkezésre álló HIV-kezelési irányelveket. A lipidanyagcsere rendellenességeit klinikailag megfelelő módon kell kezelni.

#### Immun-reaktivációs szindróma

A súlyosan immunhiányos HIV-fertőzött betegek esetében a kombinált antiretrovirális kezelés (CART – combination antiretroviral therapy) elindításakor az egyébként tünetet nem okozó vagy visszamaradt opportunisták kórokozókkal szemben gyulladáshoz vezető reakció alakulhat ki, súlyos klinikai állapotot vagy a tünetek rosszabbodását okozva. Az ilyen reakciókat típusosan a CART megkezdésének első néhány hetében vagy hónapjában figyelték meg. Ide tartoznak például a cytomegalovírus okozta retinagyulladás, a generalizált és/vagy fokális mycobacterialis fertőzések és a pneumocystis tüdőgyulladás. Bármilyen gyulladáshoz vezető tünet megjelenését értékelni kell, és ha szükséges, a kezelést meg kell kezdeni. Ezekon kívül megfigyelték herpes simplex és herpes zoster reaktivációját az alacsony dózisos ritonavirrel együttadott Aptivus-szal végzett klinikai vizsgálatokban.

Autoimmun betegségek (pl. Graves-betegség és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során; azonban a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó volt, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak.

#### Bőrkiütés

Enyhe vagy közepesen súlyos bőrkiütések, köztük csalánkiütés, makulopapulózus kiütések és fotoszenzitivitás jelentkezését észlelték alacsony dózisos ritonavirrel együttadott Aptivus-szal kezelt egyéneknél. A fázis-III vizsgálatokban a 48. héten a különböző típusú kiütéseket az Aptivus-t alacsony dózisos ritonavirrel kapó férfiak 15,5%-ánál és a nők 20,5%-ánál figyelték meg. Ezen kívül, egy egészséges női önkénteseken végzett kölcsönhatás-vizsgálatban egyszeri dózis etinil-ösztadiol után alacsony dózisos ritonavirrel együttadott Aptivus esetén a vizsgálati személyek 33%-ánál alakult ki bőrkiütés. Alacsony dózisos ritonavirrel adott Aptivus-t kapó férfiaknál és nőknél is jelentettek ízületi fájdalommal vagy merevséggel, torokszorítással vagy generalizált viszketéssel kísért bőrkiütést. A gyermekeken végzett klinikai vizsgálatban a bőrkiütés (minden fokozatban, bármely okból) gyakorisága a 48-hetes kezelés alatt nagyobb volt, mint a felnőtt betegeknél.

#### Osteonecrosis

Annak ellenére, hogy az etiológiája multifaktoriálisnak tekintendő (beleértve a kortikoszteroidok használatát, az alkoholfogyasztást, a súlyos immunszuppressziót és a magasabb testtömeg-indexet), osteonecrosisos eseteket leginkább előrehaladott HIV-betegségben szenvedő és/vagy hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (combination antiretroviral therapy, CART) részesült betegek esetében jelentettek. A betegeknek tanácsolni kell, hogy forduljanak orvoshoz, amennyiben ízületi fájdalmat, ízületi merevséget, illetve mozgási nehézséget észlelnek.

#### Kölcsönhatások

Az alacsony dózisos ritonavirrel együttadott tipranavir kölcsönhatás-profilja komplex. A tipranavir kölcsönhatás-profiljában szerepet játszó mechanizmusok és lehetséges mechanizmusok leírását lásd a 4.5 pontban.

#### *Abakavir és zidovudin*

Az alacsony dózisos ritonavirrel együttadott Aptivus és zidovudin vagy abakavir együttes alkalmazása ezen nukleozid reverz transzkriptáz-inhibitorok (NRTI) plazmakoncentrációinak jelentős csökkenését eredményezi. Ezért a zidovudin vagy abakavir együttes alkalmazása alacsony dózisos ritonavirrel együttadott Aptivus-szal nem javasolt, kivéve, ha nem áll rendelkezésre más, a beteg kezelésére alkalmas NRTI (lásd 4.5 pont).

#### *Proteáz-inhibitorok*

Az alacsony dózisos ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása az amprenavir, lopinavir vagy sakvinavir proteáz-inhibitorokkal (mindegyik együtt alkalmazva alacsony dózisos ritonavirrel) egy „dual boosted” kezelési sémában, ezen proteáz-inhibitorok plazmaszintjének jelentős csökkenését

eredményezi. Az atazanavir plazmakoncentrációjának szignifikáns csökkenését és a tipranavir és ritonavir koncentrációjának jelentős emelkedését figyelték meg, ha az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott Aptivus-t atazanavirrel együtt alkalmazták (lásd 4.5 pont). Az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott tipranavir és a fent felsorolt proteáz-inhibitorokon kívüli proteáz-inhibitorok közötti kölcsönhatásra vonatkozó adatok jelenleg nem állnak rendelkezésre. Ezért az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott tipranavir proteáz-inhibitorokkal történő együttes alkalmazása nem javasolt.

#### *Orális fogamzásgátlók és ösztrogének*

Az etinil-ösztadiol szintjének csökkenése miatt az APTIVUS/ritonavir együttadása e szerekkel nem javasolt. Alternatív vagy kiegészítő fogamzásgátló módszereket kell alkalmazni, ha a beteg ösztrogén alapú orális fogamzásgátlót használ az Aptivus-alacsony dózisu ritonavir kombinációval egyidőben (lásd 4.5 pont). A hormonpótló kezelésként ösztrogént szedő betegeknél az ösztrogénhiány klinikai jeleit monitorozni kell. Az ösztrogéneket használó nőknél nagyobb lehet az enyhe fokú bőrkiütés kialakulásának kockázata.

#### *Görcsgátlók*

Karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin rendelésekor körültekintés szükséges. Az ezeket a szereket egyidejűleg szedő betegeknél a tipranavir-plazmakoncentráció csökkenése miatt lehet, hogy az Aptivus kevésbé hatásos.

#### *Halofantrin, lumefantrin*

Metabolikus profiljuk és torsades de pointes-t indukáló képességük miatt a halofantrin és lumefantrin együttadása Aptivus-szal és alacsony dózisu ritonavirrel nem javasolt.

#### *Flutikazon*

Az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott tipranavir és a flutikazon vagy más, a CYP 3A4 által metabolizált glukokortikoidok együttes alkalmazása nem javasolt, hacsak a kezelés lehetséges haszna nem múlja felül a szisztémás kortikoszteroid hatás veszélyeit, beleértve a Cushing szindrómát és a mellékvese szuppressziót (lásd 4.5 pont).

#### *Atorvasztatin*

Az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott tipranavir emeli az atorvasztatin plazmakoncentrációját (lásd 4.5 pont). Ez a kombináció nem javasolt. Egyéb HMG-CoA reduktáz-inhibitorok, pl. a pravasztatin, fluvasztatin vagy rozuvasztatin alkalmazása megfontolható (lásd 4.5 pont). Azonban, ha a beteg kezeléséhez specifikusan az atorvasztatin szükséges, akkor a kezelést a lehető legkisebb dózissal kell elkezdeni, és gondos monitorozás szükséges.

#### *Omeprazol és egyéb protonpumpagátlók*

Az Aptivus/ritonavir együttes alkalmazása omeprazollal vagy ezomeprazollal vagy egyéb protonpumpagátlóval nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

#### *Kolhicin*

Normál vese- és májfunkciójú betegeknél az együttes alkalmazás esetén javasolt a kolhicin dózisát csökkenteni vagy a kolhicin alkalmazását felfüggeszteni (lásd 4.5 pont).

#### *Szalmeterol*

Az alacsony dózisu ritonavirrel együtt adott Aptivus együttes alkalmazása szalmeterollal nem ajánlott (lásd 4.5 pont).

#### *Boszentán*

A boszentán ismert hepatotoxicitása valamint az alacsony dózisu ritonavirrel együtt adott Aptivus együttes alkalmazásának májtoxicitást növelő potenciálja miatt ez a kombináció nem ajánlott.



## 4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Az Aptivus kölcsönhatás-profilja alacsony dózisu ritonavirrel együttadva komplex, és rendkívüli figyelmet igényel különösen más antiretrovirális szerrel történő kombináció esetén.

Interakciós vizsgálatokat csak felnöttek körében végeztek.

### A tipranavir metabolikus profilja

A tipranavir a citokróom P450 CYP3A enzim szubsztrátja, azt indukálja, ill. gátolja. A ritonavir ajánlott dóziséval együtt alkalmazva azonban (lásd 4.2 pont) a P450 CYP3A enzimre összességében gátló hatást fejt ki. Az Aptivus-t és az alacsony dózisu ritonavirt együtt adva olyan szerekkel, amelyek elsödlegetesen a CYP3A-n keresztül metabolizálódnak, a tipranavir vagy más szerek plazmakoncentrációjának változását okozhatja, ami megváltoztathatja ezen anyagok terápiás hatásait és nemkívánatos hatásait (az érintett szerek listáját és a részleteket lásd lent). Azoknak a szereknek a listáját, melyek kifejezetten ellenjavalltak a várhatóan jelentös interakciós készségük és a súlyos mellékhatást előidéző képességük miatt, ebben a fejezetben és a 4.3 pontban soroltuk fel.

Egy koktél-vizsgálat során 16 egészséges önkéntest kezeltek 10 napon keresztül naponta kétszer, 500 mg tipranavir és 200 mg ritonavir kapszula alkalmazásával, hogy felmérjék a hepatikus CYP 1A2 (koffein), 2C9 (warfarin) és 2D6 (dextrometorfan), valamint az intesztinális/hepatikus CYP 3A4 (midazolám) izoenzimekre, továbbá a P-glikoproteinre (P-gp) (digoxin) kifejtett nettó hatást. Egyensúlyi viszonyok esetén a CYP 1A2 indukciója számottevő, míg a CYP 2C9-é csekély mértékű volt. A CYP 2D6, továbbá a hepatikus és az intesztinális CYP 3A4 aktivitásának erőteljes gátlását is megfigyelték. A P-gp-aktivitás gátlása az első dózis után jelentös, azonban egyensúlyi viszonyok esetén csekély mértékű. Az ebből a vizsgálatból származó gyakorlati ajánlásokat lásd a következökben. Ezt a vizsgálatot elvégezték az 500 mg Aptivus belsöleges oldat-200 mg ritonavir belsöleges oldat kombinációval is és ugyanaz a CYP P450- és P-gp-interakció mutatkozott, mint az 500 mg Aptivus kapszula 200 mg ritonavir kapszulával történő együttadásakor. A vizsgálat eredményei alapján az Aptivus belsöleges oldat hasonló interakciós sajátságot mutat, mint a kapszula.

Emberi máj mikroszómákon végzett vizsgálatok arra utalnak, hogy a tipranavir a CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 és CYP 2D6 inhibitora. A tipranavir/ritonavir CYP 2D6-ra kifejtett lehetséges nettó hatása a gátlás, mert a ritonavir is CYP 2D6-inhibitor. Egy előzetes vizsgálat megállapítása szerint a tipranavir/ritonavir kombináció CYP 1A2, CYP 2C9, és CYP 2C19 izoenzimekre *in vivo* kifejtett nettó hatása azt jelzi, hogy a tipranavir/ritonavir néhány napos kezelés után indukálhatja a CYP 1A2-t, ill. kisebb mértékben a CYP 2C9-et és a P-gp-t is. Nincs adat arról, hogy vajon a tipranavir gátolja, vagy indukálja-e a glükuronozil-transzferázokat.

Az *in vitro* vizsgálatok arra utalnak, hogy a tipranavir P-gp (P-glikoprotein) szubsztrát, és egyben P-gp-inhibitor is.

Nehéz megjósolni az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott Aptivus nettó hatását azoknak a szereknek az oralis biohasznosulására és plazmakoncentrációira, amelyek a CYP3A és P-gp kettös szubsztrátjai. A nettó hatás az együttadott szerek CYP3A és P-gp iránti relatív affinitásától, valamint az intesztinális first-pass metabolizmus/efflux mértékétől függően változik.

Az Aptivus és a CYP3A-t és/vagy P-gp-t indukáló szerek együttes alkalmazása csökkentheti a tipranavir koncentrációit és terápiás hatását (az érintett szerek listáját és a részleteket lásd lent). Az Aptivus együttadása olyan szerekkel, amelyek gátolják a P-gp-t, növelhetik a tipranavir plazmakoncentrációit.

Az antiretrovirális és nem antiretrovirális gyógyszerek közötti ismert és elméletileg lehetséges kölcsönhatások az alábbi táblázatban kerülnek felsorolásra:

*Az interakciók táblázatos áttekintése*

Az Aptivus és egyéb gyógyszerek együttes alkalmazásakor létrejövő kölcsönhatások az alábbi táblázatban találhatóak (jelölések: “↑”növekedés, “↓” csökkenés, “↔” nincs változás, naponta egyszer, naponta kétszer).

Amennyiben nincs másképp meghatározva, az alább felsorolt vizsgálatokban az Aptivus/ritonavir ajánlott adagjait (vagyis naponta kétszer 500/200 mg-ot) alkalmazták. Azonban néhány farmakokinetikai kölcsönhatás-vizsgálatot nem ezzel az ajánlott dózissal végeztek. Mindazonáltal sok ilyen kölcsönhatás-vizsgálat eredménye extrapolálható az ajánlott adagolásra, mivel az alkalmazott dózisok (pl. TPV/ritonavir 500/100 mg, TPV/ritonavir 750/100 mg) a májenzimindukció és -gátlás végleteit reprezentálják és összekapcsolhatók az ajánlott Aptivus/ritonavir dózissal.

A gyógyszerek terápiai terület szerint	A kölcsönhatás és a geometriai átlag változása (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra vonatkozóan
<b>Fertőzésellenes szerek</b>		
<b>Antiretrovirális szerek</b>		
<b>Nukleozid és nukleotid reverz transzkriptáz-gátlók (NRTI-k)</b>		
Mivel a nukleozid és a nukleotid analógoknak nincs jelentős hatásuk a P450 enzimrendszerre, nincs szükség az Aptivus dózisének módosítására, ha az említett szerekkel együtt kerül alkalmazásra.		
<b>Abakavir</b> 300 mg naponta kétszer (TPV/ritonavir 750/100mg naponta kétszer)	Abakavir $C_{max}$ ↓ 46% Abakavir AUC ↓ 36%  A csökkenés klinikai jelentősége nem tisztázott, de az abakavir hatásossága csökkenhet.  A mechanizmus nem ismert.	Az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása abakavirrel nem javasolt, hacsak nem áll rendelkezésre más, a beteg kezelésére alkalmas NRTI. Ilyen esetekben az abakavir dózisének módosítása nem javasolható (lásd 4.4 pont).
<b>Didanozin</b> 200 mg naponta kétszer, ≥ 60 kg (TPV/ritonavir 250/200 mg naponta kétszer) - 125 mg naponta kétszer, < 60 kg  (TPV/ritonavir 750/100 mg naponta kétszer)	Didanozin $C_{max}$ ↓ 43% Didanozin AUC ↓ 33%  Didanozin $C_{max}$ ↓ 24% Didanozin AUC ↔  A didanozinszint csökkenés klinikai jelentőségét nem állapították meg.  A mechanizmus nem ismert.	Az enteroszolvens bevonatú didanozin és az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott Aptivus lágy kapszula adagolása a formulálás következtében fellépő inkompatibilitás elkerülése érdekében legalább két óra különbséggel történjen.
<b>Emtricitabin</b> Nem végeztek gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot	A renális transzporterekkel való potenciális kölcsönhatások nem zárhatók ki teljes mértékben.	Normál vesefunkciójú betegeknél a dózismódosítás nem szükséges. Az emtricitabin ritonavirrel együtt adott Aptivusszal való együttes alkalmazása esetén a vesefunkciót az együttes alkalmazás megkezdése előtt ellenőrizni kell.
<b>Lamivudin</b> 150 mg naponta kétszer (TPV/ritonavir 750/100 mg naponta kétszer)	Klinikailag jelentős kölcsönhatást nem figyeltek meg.	Dózismódosítás nem szükséges.

<p><b>Sztavudin</b> 40 mg naponta kétszer ≥ 60 kg 30 mg naponta kétszer &lt; 60 kg (TPV/ritonavir 750/100 mg naponta kétszer)</p>	<p>Klinikailag jelentős kölcsönhatást nem figyeltek meg.</p>	<p>Dózismódosítás nem szükséges.</p>
<p><b>Zidovudin</b> 300 mg naponta kétszer (TPV/ritonavir 750/100 mg naponta kétszer)</p>	<p>Zidovudin <math>C_{max}</math> ↓ 49% Zidovudin AUC ↓ 36%</p> <p>A csökkenés klinikai jelentősége nem tisztázott, de a zidovudin hatékonyságát csökkentheti.</p> <p>A mechanizmus nem ismert.</p>	<p>Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása zidovudinnal nem javasolt, hacsak nem áll rendelkezésre más, a beteg kezelésére alkalmas NRTI. Ilyen esetekben a zidovudin dózisének módosítása nem javasolható (lásd 4.4 pont).</p>
<p><b>Tenofovir</b> 300 mg naponta egyszer (TPV/ritonavir 750/200 mg naponta kétszer)</p>	<p>Klinikailag jelentős kölcsönhatást nem figyeltek meg.</p>	<p>Dózismódosítás nem szükséges.</p>
<p><b>Nem nukleozid reverz transzkriptáz-inhibitorok (NNRTI):</b></p>		
<p><b>Efavirenz</b> 600 mg naponta egyszer</p>	<p>Klinikailag jelentős kölcsönhatást nem figyeltek meg.</p>	<p>Dózismódosítás nem szükséges.</p>
<p><b>Etravirin</b></p>	<p>Etravirin <math>C_{max}</math> ↓ 71% Etravirin AUC ↓ 76% Etravirin <math>C_{min}</math> ↓ 82%</p> <p>Az etravirin ritonavirrel együtt adott Aptivusszal való együttes alkalmazása az etravirin expozíció csökkenését okozta, ami jelentősen ronthatta az etravirin virológiai válaszát.</p>	<p>A ritonavirrel együtt adott Aptivus együttes alkalmazása etravirinnel nem javasolt</p>
<p><b>Nevirapin</b> Nem végeztek specifikus gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot.</p>	<p>Egy fázis-IIa vizsgálatból származó, HIV-betegekkel kapcsolatosan rendelkezésre álló korlátozott adatok arra utalnak, hogy nem várható jelentős kölcsönhatás a nevirapin és a TPV/ritonavir között. Mi több, a TPV/ritonavir és egy másik NNRTI-vel (efavirenz) végzett vizsgálat sem mutatott ki semmilyen, klinikai jelentőséggel bíró kölcsönhatást (lásd fent).</p>	<p>Dózismódosítás nem szükséges.</p>
<p><b>Rilpivirin</b> Nem végeztek specifikus gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot.</p>	<p>A rilpivirinnel együttadott néhány ritonavirrel felerősített proteáz inhibitor megnövelte a rilpivirin plazmakoncentrációját.</p>	<p>A rilpivirin toxicitás jeleinek szoros monitorozása valamint dózisének módosítása is javasolt a ritonavirrel együtt adott Aptivusszal való együttes alkalmazásakor.</p>

<b>Proteáz-inhibitorok (PI-k)</b>		
A jelenlegi kezelési irányelvek szerint a proteáz-inhibitorokkal történő együttes alkalmazás nem javasolt.		
<b>Amprenavir/ritonavir</b> 600/100 mg naponta kétszer	Amprenavir $C_{max}$ ↓ 39% Amprenavir AUC ↓ 44% Amprenavir $C_{min}$ ↓ 55%  Az amprenavir koncentrációjában megfigyelt csökkenés klinikai jelentősége nem tisztázott.  A mechanizmus nem ismert.	Az alacsony dóziszú ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása amprenavir/ritonavirrel nem javasolt. Ha a kombinációt mindenképpen szükségesnek ítélik, az amprenavir plazmaszintjének monitorozása kifejezetten javasolt (lásd 4.4 pont).
<b>Atazanavir/ritonavir</b> 300/100 mg naponta egyszer (TPV/ritonavir 500/100 mg naponta kétszer)	Atazanavir $C_{max}$ ↓ 57% Atazanavir AUC ↓ 68% Atazanavir $C_{min}$ ↓ 81%  A mechanizmus nem ismert.  Tipranavir $C_{max}$ ↑ 8% Tipranavir AUC ↑ 20% Tipranavir $C_{min}$ ↑ 75%  Az atazanavir/ritonavir gátolja, a tipranavir/r indukálja a CYP 3A4-t.	Az alacsony dóziszú ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása atazanavir/ritonavirrel nem javasolt. Ha mégis szükségesnek ítélik a gyógyszerek együttadását, a tipranavir biztonságosságának szoros monitorozása, és az atazanavir plazmakoncentrációjának rendszeres ellenőrzése feltétlenül szükséges (lásd 4.4 pont).
<b>Lopinavir/ritonavir</b> 400/100 mg naponta kétszer	Lopinavir $C_{max}$ ↓ 47% Lopinavir AUC ↓ 55% Lopinavir $C_{min}$ ↓ 70%  A lopinavir koncentrációjában megfigyelt csökkenés klinikai jelentősége nem tisztázott.  A mechanizmus nem ismert.	Az alacsony dóziszú ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása lopinavir/ritonavirrel nem javasolt. Ha mégis szükségesnek ítélik a kombináció alkalmazását, a lopinavir plazmakoncentrációjának rendszeres ellenőrzése feltétlenül szükséges (lásd 4.4 pont).
<b>Szakvinavir/ritonavir</b> 600/100 mg naponta egyszer	Szakvinavir $C_{max}$ ↓ 70% Szakvinavir AUC ↓ 76% Szakvinavir $C_{min}$ ↓ 82%  A szakvinavir koncentrációjában megfigyelt csökkenés klinikai jelentősége nem tisztázott.  A mechanizmus nem ismert.	Az alacsony dóziszú ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása szakvinavir/ritonavirrel nem javasolt. Ha mégis szükségesnek ítélik a kombináció alkalmazását, a szakvinavir plazmakoncentrációjának rendszeres ellenőrzése feltétlenül szükséges (lásd 4.4 pont).
<b>A felsoroltaktól különböző, egyéb proteázgátlók</b>	Az alacsony dóziszú ritonavirrel együttadott tipranavir és a fent felsorolt proteáz-inhibitorokon kívüli proteáz-inhibitorok közötti kölcsönhatásra vonatkozó adatok jelenleg nem állnak rendelkezésre.	Az alacsony dóziszú ritonavirrel együttadott Aptivus proteáz-inhibitorokkal történő együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont).

<b>Fúziógátlók</b>		
<b>Enfuvirtid</b> Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatot nem végeztek.	Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott tipranavirt enfuvirtiddel, illetve enfuvirtid nélkül alkalmazó vizsgálatokban megfigyelték, hogy a tipranavir dinamikus egyensúlyi állapotú minimális plazmaszintje az enfuvirtidet is kapó betegek esetében 45%-kal volt magasabb az enfuvirtidet nem kapó betegekéhez képest. Az AUC- és $C_{max}$ -értékekre vonatkozó információ nem áll rendelkezésre. Farmakokinetikai kölcsönhatás elvileg nem várható, és interakciókat kontrollós kölcsönhatás-vizsgálatokban sem észleltek.	A megfigyelések klinikai jelentősége, különösen a tipranavir/ritonavir biztonságossági profilja vonatkozásában továbbra sem ismert. Mindemellett a RESIST-vizsgálatból származó klinikai adatok nem utaltak a tipranavir/ritonavir biztonságossági profiljának semmilyen jelentős eltérésére, ha azt enfuvirtiddel kombinálták és ha az enfuvirtid nélkül tipranavir/ritonavirrel kezelt betegekkel hasonlították össze.
<b>Integráz szál traszfer inhibitorok</b>		
<b>Raltegravir</b> 400 mg naponta kétszer	Raltegravir $C_{max}$ ↔ Raltegravir AUC 0-12 ↔ Raltegravir C12: ↓ 45%  A C12 csaknem felére való csökkenése ellenére a kombinációval végzett korábbi vizsgálatok nem igazoltak károsító hatást.  A tipranavir/r hatásmechanizmusa valószínűleg glukoronozil-transzferáz indukció.	Nincs különleges dózismódosítási ajánlás.
<b>Farmakokinetikai hatásfokozók</b>		
<b>Kobicisztát és kobicisztát-tartalmú készítmények</b>	A tipranavir kobicisztáttal való együtt adásakor az expozíciók határozottan alacsonyabbak az alacsony dózisú ritonavirrel felerősített tipranavirrel összehasonlítva.	Az Aptivusszal együttadott ritonavirt nem szabad együtt alkalmazni kobicisztát-tal vagy kobicisztát-tartalmú készítményekkel.
<b>HCV-ellenes szerek</b>		
<b>Boceprevir</b> Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatot nem végeztek	Egy egészséges önkéntesekkel végzett farmakokinetikai vizsgálatban a boceprevir csökkentette a ritonavir-expozícióját és néhány ritonavirrel felerősített proteáz-inhibitorét. A boceprevir-expozíció a ritonavirrel felerősített lopanavir vagy a ritonavirrel felerősített darunavir együtt adásakor csökkent. Ezek a gyógyszer-gyógyszer	A boceprevir együttes alkalmazása Aptivusszal együtt adott ritonavirrel nem javasolt.

	kölcsönhatások az együttes alkalmazásuk során csökkenthetik a HIV-proteáz-inhibitorok és/vagy a boceprevir hatásosságát.	
<b>Telaprevir</b> Gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot nem végeztek	A telaprevir egy P-glikoprotein (P-gp) szubsztrát, és a májban a CYP3A-n keresztül metabolizálódik, de más enzimek is részt vehetnek a metabolizmusában. Amikor Aptivisszal együtadott ritonavirrel alkalmazzák egyidejűleg a telaprevirt, a telaprevir-expozíció csökkenére vagy növekedése várható. A telaprevir heterogén hatást gyakorol a ritonavirrel felerősített proteáz-inhibitorok plazmaszintjére a proteáz-inhibítortól függően. Ebből kifolyólag az Aptivus expozícióra gyakorolt hatásáról nem lehet szabályt felállítani.	A telaprevir együttes alkalmazása Aptivusszal együtt adott ritonavirrel nem javasolt.
<b>Gombaellenes szerek</b>		
<b>Flukonazol</b> 200 mg naponta egyszer (az első napon) majd 100 mg naponta egyszer	Flukonazol ↔  Tipranavir $C_{max}$ ↑ 32% Tipranavir AUC ↑ 50% Tipranavir $C_{min}$ ↑ 69%  A mechanizmus nem ismert.	Dózismódosítás nem szükséges. 200 mg/nap-nál nagyobb adagban történő alkalmazása nem javasolt.
<b>Itrakonazol</b> <b>Ketokonazol</b> Gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot nem végeztek.	Elméleti megfontolások alapján a tipranavir és a vele együttadott alacsony dózisu ritonavir várhatóan növeli az itrakonazol vagy ketokonazol koncentrációit.  Elméleti megfontolások alapján a tipranavir- illetve ritonavir-koncentráció várhatóan megnő az itrakonazzal vagy ketokonazzal történő együttes alkalmazásuk során.	Az itrakonazolt vagy ketokonazolt körültekintéssel kell alkalmazni (200 g/nap-nál nagyobb dózisok nem javasoltak).

<p><b>Vorikonazol</b> Gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatot nem végeztek.</p>	<p>Mivel a vorikonazol metabolizmusában több CYP izoenzim-rendszer vesz részt, az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott tipranavirrel kialakuló kölcsönhatások előrejelzése nehéz.</p>	<p>A vorikonazol alacsony dózisú ritonavirrel történő együttes alkalmazásakor megfigyelt kölcsönhatások alapján (lásd a vorikonazol Alkalmazási előírását) a tipranavir/ritonavir és vorikonazol együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak az előny/kockázat mérlegelése nem igazolja a vorikonazol alkalmazás szükségességét.</p>
<p><b>Köszvényellenes szerek</b></p>		
<p><b>Kolhicin</b> Gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatot nem végeztek</p>	<p>Elméleti megfontolások alapján a kolhicin koncentrációi megnövekedhetnek az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott tipranavirrel illetve alacsony dózisú ritonavirrel való együttes alkalmazása során a tipranavir/ritonavir CYP3A és P-gp gátlása miatt. Mindazonáltal a kolhicin-koncentráció csökkenése nem zárható ki, mivel mind a tipranavir, mind a ritonavir CYP3A és P-gp indukáló hatást mutat.</p> <p>A kolhicin egy CYP3A4 és P-gp szubsztrát (egy intestinalis efflux transzporter).</p>	<p>A kolhicin-dózis csökkenése vagy a kolhicin-kezelés felfüggesztése javasolt a normál vese- vagy májfunkciójú betegeknél, ha ritonavirrel együtt adott Aptivus kezelés szükséges (lásd 4.4 pont) Károsodott vese- vagy májműködésű betegeknél a kolhicin együttes alkalmazása ritonavirrel együtt adott Aptivus-szal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p>

<b>Antibiotikumok</b>		
<p><b>Klaritromicin</b> 500 mg naponta kétszer</p>	<p>Klaritromicin <math>C_{\max}</math> ↔  Klaritromicin AUC ↑ 19%  Klaritromicin <math>C_{\min}</math> ↑ 68%</p> <p>14-OH-klaritromicin <math>C_{\max}</math> ↓ 97%  14-OH-klaritromicin AUC ↓ 97%  14-OH-klaritromicin <math>C_{\min}</math> ↓ 95%</p> <p>Tipranavir <math>C_{\max}</math> ↑ 40%  Tipranavir AUC ↑ 66%  Tipranavir <math>C_{\min}</math> ↑ 100%</p> <p>A tipranavir/r gátolja CYP 3A4-t és a klaritromicin gátolja a Pgp-t (intestinális efflux transporter).</p>	<p>Habár a klaritromicin paraméterek változásai nem tekinthetőek klinikailag jelentősnek, a 14-hidroxi metabolit AUC-csökkenése a <i>Haemophilus influenzae</i> fertőzés elleni kezelésnél figyelembe veendő, ahol a 14-hidroxi metabolit a legaktívabb. A tipranavir <math>C_{\min}</math> ilyen jelentős növekedése klinikai jelentőségű lehet. A naponta kétszer 500 mg-nál nagyobb dózisú klaritromicint szedő betegek esetében a klaritromicin- ill. tipranavir-toxicitás jelei szoros monitorozást igényelnek. A vesekárosodásban szenvedő betegek esetén a klaritromicin adagjának módosítását kell fontolóra venni (lásd a klaritromicin és a ritonavir Alkalmazási előírásait).</p>
<p><b>Rifabutin</b> 150 mg naponta egyszer</p>	<p>Rifabutin <math>C_{\max}</math> ↑ 70%  Rifabutin AUC ↑ 190%  Rifabutin <math>C_{\min}</math> ↑ 114%</p> <p>25-O-dezacetilrifabutin <math>C_{\max}</math> ↑  3,2-szeres  25-O-dezacetilrifabutin AUC ↑  21-szeres  25-O-dezacetilrifabutin <math>C_{\min}</math> ↑  7,8-szeres</p> <p>A tipranavir/r gátolja aCYP 3A4-t.</p> <p>A tipranavir farmakokinetikai paramétereiben klinikailag jelentős változást nem figyeltek meg.</p>	<p>A rifabutin dózisának a szokásos 300 mg/nap-os adagról történő, legalább 75%-kal való csökkentése javasolt (tehát 150 mg minden másnap, vagy hetente háromszor). Ha az Aptivus/ritonavir-kezelésben részesülő betegek rifabutint kapnak, a rifabutin terápiához társuló mellékhatások veszélye miatt szoros monitorozás szükséges. További dóziscsökkentésre is szükség lehet.</p>
<p><b>Rifampicin</b></p>	<p>A proteáz-inhibitorok rifampicinnel történő együttes alkalmazása a proteáz-inhibitorok koncentrációjának lényeges csökkenését okozza. Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott tipranavir rifampicinnel történő együttes alkalmazása a tipranavir szub-optimális szintjei várhatóak, ami a virológiai válasz elmaradásához és rezisztencia kialakulásához vezethet.</p>	<p>Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus rifampicinnel történő együttes alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Alternatív mikobaktérium-ellenes szerek, pl. rifabutin alkalmazását kell megfontolni.</p>



<b>Antimaláriás szerek</b>		
<b>Halofantrin, lumefantrin</b> Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatot nem végeztek.	Elméleti megfontolások alapján az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott tipranavir várhatóan növeli a halofantrin és a lumefantrin koncentrációját.  A tipranavir/r gátolja a CYP 3A4-et.	Metabolikus profiljuk és torsade de pointes-t indukáló hatásuk kockázata miatt a halofantrin és lumefantrin ill. együttes alkalmazása alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus-szal nem javasolt (lásd 4.4 pont).
<b>Görcsgátlók</b>		
<b>Karbamazepin</b> 200 mg naponta kétszer	Össz-karbamazepin* $C_{max}$ ↑ 13% Össz-karbamazepin* AUC ↑ 16% Össz-karbamazepin* $C_{min}$ ↑ 23%  * Össz-karbamazepin = karbamazepin és epoxi-kabamazepin összesen (farmakológialilag mindkettő aktív hatóanyag)  Nem várható, hogy az össz-karbamazepin farmakokinetikai paramétereinek növekedése klinikai jelentőséggel bírna.  Tipranavir $C_{min}$ ↓ 61% (korábbi adatokhoz viszonyítva)  A tipranavir-koncentráció csökkenése hatáscsökkenést eredményezhet. A karbamazepin indukálja a CYP 3A4-et.	A karbamazepint körültekintéssel szabad együtt alkalmazni az alacsony dózisú ritonavirrel együtt alkalmazott Aptivus-szal. A karbamazepin magasabb (> 200 mg) adagjai akár a tipranavir-koncentráció jelentős csökkenését is eredményezhetik (lásd 4.4 pont).
<b>Fenobarbitál</b> <b>Fenitoin</b> Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatot nem végeztek.	A fenobarbitál és a fenitoin indukálja a CYP 3A4-et.	A fenobarbitált és a fenitoint körültekintéssel szabad együtt alkalmazni az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus-szal (lásd 4.4 pont).
<b>Spasmolyticumok</b>		
<b>Tolterodin</b> Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatot nem végeztek.	Elméleti megfontolások alapján az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott tipranavir várhatóan növeli a tolterodin koncentrációját.  A tipranavir/r gátolja a CYP 3A4-et és a CYP 2D6-ot.	Az együttes alkalmazás nem javasolt.

<b>Endotelin receptor antagonisták</b>		
<b>Boszentán</b>	<p>Elméleti megfontolások alapján a bozentán koncentrációi megnövekedhetnek az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott tipranavirrel való együttes alkalmazása során.</p> <p>A tipranavir/r gátolja a CYP3A4-et.</p>	A bozentán és az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott Aptivus együttes alkalmazása nem ajánlott (lásd 4.4 pont).
<b>HMG-CoA reductáz-inhibitorok</b>		
<b>Atorvasztatin</b> 10 mg naponta egyszer	<p>Atorvasztatin <math>C_{max}</math> ↑ 8,6-szeres Atorvasztatin AUC ↑ 9,4-szeres Atorvasztatin <math>C_{min}</math> ↑ 5,2-szeres</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>A tipranavir/ritonavir gátolja a CYP 3A4-et.</p>	Az atorvasztatin együttes alkalmazása alacsony dózisú ritonavirrel együttadottAptivus-szal nem javasolt. Egyéb HGM-CoA reductáz-inhibitorok, pl. pravasztatin, fluvasztatin vagy rozuvasztatin alkalmazását kell megfontolni (lásd még 4.4 pont, valamint a rozuvasztatinra és a pravasztatinra vonatkozó előírásokat). Azokban az esetekben, amikor együttes alkalmazás javasolt, a napi 10 mg-os atorvasztatin adag nem léphető túl. Javasolt a kezelést a legalacsonyabb dózissal kezdeni és gondos klinikai monitorozás szükséges (lásd 4.4 pont).
<b>Rozuvasztatin</b> 10 mg naponta egyszer	<p>Rozuvasztatin <math>C_{max}</math> ↑ 123% Rozuvasztatin AUC ↑ 37% Rozuvasztatin <math>C_{min}</math> ↑ 6%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>A mechanizmus nem ismert.</p>	Az Aptivus és az alacsony dózisú ritonavir kombinációval egyidejűleg alkalmazott rozuvasztatin adagolását a lehető legalacsonyabb dózissal kell kezdeni (5 mg naponta) és a rozuvasztatin Alkalmazási előírásában leírt tünetek gondos klinikai megfigyelése mellett dózisztitrálással kell elérni a célértéket.
<b>Pravasztatin</b> Gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot nem végeztek.	<p>A pravasztatin és rozuvasztatin hasonlóságot mutató eliminációját alapul véve a TPV/ritonavir feltehetően növeli a pravasztatin plazmaszintjét.</p> <p>A mechanizmus nem ismert.</p>	Az Aptivus és az alacsony dózisú ritonavir kombinációval egyidejűleg alkalmazott pravasztatin adagolását a lehető legkisebb dózissal kell kezdeni (10 mg naponta) és a pravasztatin alkalmazási előírásában leírt tünetek gondos klinikai megfigyelése mellett dózisztitrálással elérni a célértéket.

<b>Szimvasztatin, lovasztatin</b> Gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatot nem végeztek.	A HMG-CoA reduktáz-inhibitor szimvasztatin és a lovasztatin metabolizmusa nagymértékben függ a CYP3A enzimtől.	Az Aptivus és az alacsony dózisu ritonavir szimvasztatinnal vagy lovasztatinnal történő együttes alkalmazása a myopathia, köztük a rhabdomyolysis fokozott kockázata miatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).
<b>GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK</b>		
<b>Orbánfü</b> ( <i>Hypericum perforatum</i> ) Gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatot nem végeztek.	A tipranavir plazmaszintje csökkenhet orbánfüvet ( <i>Hypericum perforatum</i> ) tartalmazó gyógynövénykészítmény egyidejű adása esetén. Ezt az orbánfünek a gyógyszereket metabolizáló enzimekre gyakorolt serkentő hatása okozza.	Az orbánfü tartalmú gyógynövénykészítményeket nem szabad az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott Aptivus-szal együtt alkalmazni. Az Aptivus/ritonavir kombináció együttes alkalmazása orbánfüvel várhatóan csökkenti a tipranavir és a ritonavir koncentrációját, és szuboptimális tipranavirszintet eredményezhet, ami a virológiai válasz elmaradásához és esetleg tipranavir-rezisztenciához vezethet.
<b>Inhalációs béta-agonisták</b>		
<b>Szalmeterol</b>	Az alacsony dózisu ritonavirrel együtt adott tipranavir megnövelheti a szalmeterollal összefüggő cardiovascularis nemkívánatos események (pl. QT megnyúlása, palpitiatio és sinus tachycardia) kockázatát.  A tipranavir/r gátolja a CYP3A4-et.	Alacsony dózisu ritonavirrel együtt adott Aptivus-szal való együttes alkalmazása nem ajánlott.
<b>Orális fogamzásgátlók/ösztrógenek</b>		
<b>Etinil-ösztradiol 0,035 mg / Noretinron 1,0 mg</b> naponta egyszer (TPV/ritonavir 750/200 mg naponta kétszer)	Etinil-ösztradiol $C_{max}$ ↓ 52% Etinil-ösztradiol AUC ↓ 43%  A mechanizmus nem ismert  Noretindron $C_{max}$ ↔ Noretindron AUC ↑ 27%  Tipranavir ↔	Az egyidejű alkalmazás az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott Aptivus-szal nem javasolt. Alternatív vagy kiegészítő fogamzásgátló módszert kell alkalmazni, ha az ösztrógen alapú orális fogamzásgátlót együtt adják Aptivus-szal és alacsony dózisu ritonavirrel. Hormonpótló kezelésként ösztrógent alkalmazó betegeknél ellenőrizni kell az ösztrógenhiány okozta klinikai panaszokat és tüneteket (lásd 4.4 és 4.6 pont).

<b>Foszfodiészteráz 5 (PDE5)-inhibitorok</b>		
<p><b>Szildenafil</b> <b>Vardenafil</b> Gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatot nem végeztek.</p>	<p>A tipranavir és az alacsony dózisú ritonavir együtt adva a PDE5-inhibitorokkal várhatóan lényegesen megnöveli a PDE5 koncentrációját, és ezáltal a PDE5-inhibitorral összefüggő mellékhatások, pl. a hypotensio, a látászavarok és a priapismus fokozódását okozhatja.</p> <p>A tipranavir/r gátolja a CYP3A4-et.</p>	<p>Fokozott körütekintést igényel a foszfodiészteráz (PDE5)-inhibitor sildenafil vagy vardenafil felírása az Aptivus-t és alacsony dózisú ritonavirt szedő betegek részére. Az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott Aptivus-szal együtt alkalmazható biztonságos és hatásos dózist még nem állapították meg. Megnöhet a PDE5 inhibitorokkal összefüggő nemkívánatos események (pl. látási zavarok, hypotonia, megnyúlt erectio és syncope) potenciálja. A sildenafil ritonavirrel együtt adott Aptivus-szal való együttes alkalmazása pulmonalis artériás hypertonia esetén ellenjavallt.</p>
<p><b>Tadalafil</b> 10 mg naponta egyszer</p>	<p>első adag Tadalafil <math>C_{max}</math> ↓ 22% első adag Tadalafil AUC ↑ 133%</p> <p>A tipranavir/ritonavir gátolja és indukálja a CYP 3A4-et.</p> <p>Tadalafil dinamikus egyensúlyi állapotú <math>C_{max}</math> ↓ 30% Tadalafil dinamikus egyensúlyi állapotú AUC ↔</p> <p>A tipranavir farmakokinetikai paramétereiben nem figyeltek meg klinikailag jelentős változásokat.</p>	<p>A tadalafilt legalább 7 napos Aptivus/ritonavir adagolást követően javasolt felírni. Az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott Aptivus-szal együtt alkalmazható biztonságos és hatásos dózist még nem állapították meg. Megnöhet a PDE5 inhibitorokkal összefüggő nemkívánatos események (pl. látási zavarok, hypotonia, megnyúlt erectio és syncope) potenciálja.</p>
<b>Kábító fájdalomcsillapítók</b>		
<p><b>Metadon</b> 5 mg naponta egyszer</p>	<p>Metadon <math>C_{max}</math> ↓ 55% Metadon AUC ↓ 53% Metadon <math>C_{min}</math> ↓ 50%</p> <p>R-metadon <math>C_{max}</math> ↓ 46% R-metadon AUC ↓ 48%</p> <p>S-metadon <math>C_{max}</math> ↓ 62% S-metadon AUC ↓ 63%</p> <p>A mechanizmus nem ismert.</p>	<p>A betegnél figyelni kell az ópiát-megvonási szindróma tüneteit. Szükség lehet a metadon dózisének emelésére.</p>

<b>Meperidin</b> Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatot nem végeztek.	A tipranavir az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adva várhatóan csökkenti a meperidin, és növeli a normeperidin-metabolit koncentrációját.	A meperidin dózisának emelése és hosszútávú alkalmazása alacsony dózisú ritonavirrel és az Aptivus-szal a fájdalomcsillapító és központi idegrendszert stimuláló hatással is bíró (pl. görcsök) normeperidin-metabolitszintjének emelkedése miatt nem javasolt.
<b>Buprenorfin/ Naloxon</b>	Buprenorfin ↔  Norbuprenorfin AUC ↓ 79% Norbuprenorfin C <sub>max</sub> ↓ 80% Norbuprenorfin C <sub>min</sub> ↓ 80%	A norbuprenorfin aktív metabolitszintjének csökkenése miatt az Aptivus és az alacsony dózisú ritonavir együttadása buprenorfin/naloxonnal a buprenorfin klinikai hatékonyságának csökkenését eredményezheti. Ezért a betegnél figyelni kell az ópiát-megvonási szindróma tüneteit.
<b>Immunszuppresszánsok</b>		
<b>Ciklosporin</b> <b>Takrolimusz</b> <b>Szirolimusz</b> Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatot nem végeztek.	A ciklosporin, takrolimusz vagy szirolimusz koncentrációi tipranavir és alacsony dózisú ritonavirrel történő együttadásuk esetén az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott tipranavir CYP3A-ra és P-gp-re (P-glikoproteinre) kifejtett ellentmondásos hatása miatt nem jósolhatók meg.	A vérszintek stabilizálásáig ezen gyógyszerek koncentrációjának gyakoribb monitorozása javasolt.
<b>Véralvadásgátlók</b>		
<b>Warfarin</b> 10 mg naponta egyszer	első adag tipranavir/ritonavir S-warfarin C <sub>max</sub> ↔ S-warfarin AUC ↑ 18%  Dinamikus egyensúlyi állapotú tipranavir/ritonavir S-warfarin C <sub>max</sub> ↓ 17% S-warfarin AUC ↓ 12%  A CYP 2C9 gátlódik az első adag tipranavir/ritonavir mellett, míg a dinamikus egyensúlyi állapotú tipranavir/ritonavir mellett a CYP 2C9 indukálódik.	Az Aptivus és alacsony dózisú ritonavir kombináció warfarinnal történő együttes alkalmazása során változhat az INR (International Normalized Ratio) értéke, valamint a véralvadásgátlás (thrombogén hatás), és fokozódhat a vérzés kockázata. A warfarin és a tipranavir együttes alkalmazásakor szoros klinikai és biológiai monitorozás (INR mérések) javasolt.
<b>Antacidumok</b>		
Alumínium és magnézium alapú antacidum	Tipranavir C <sub>max</sub> ↓ 25% Tipranavir AUC ↓ 27%  A mechanizmus nem ismert.	Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus és az antacida alkalmazása között legalább 2 órának kell eltelnie

<b>Protonpumpa-gátlók (PPI-k)</b>		
<b>Omeprazol</b> 40 mg naponta egyszer	<p>Omeprazol <math>C_{max}</math> ↓ 73%</p> <p>Omeprazol AUC ↓ 70%</p> <p>Hasonló hatásokat figyeltek meg az S-enantiomer, az ezomeprazol esetében.</p> <p>A tipranavir/ritonavir indukálja a CYP 2C19-et</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>Az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott Aptivus kombinációját sem az omeprazollal, sem az ezomeprazollal nem javasolt együtt alkalmazni (lásd 4.4 pont). Ha ez elkerülhetetlen, akkor megfontolható mind az omeprazol mind az ezomeprazol adagjának növelése. Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, amelyek azt mutatnák, hogy az omeprazol vagy az ezomeprazol adagjának módosítása közömbösítené a megfigyelt farmakokinetikai kölcsönhatást. Az omeprazol, illetve az ezomeprazol javasolt maximális adagjait lásd a megfelelő Alkalmazási előírásban. A tipranavir/ritonavir adagját nem szükséges módosítani.</p>
<p><b>Lanzoprazol</b></p> <p><b>Pantoprazol</b></p> <p><b>Rabeprazol</b></p> <p>Gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot nem végeztek.</p>	<p>A tipranavir/ritonavir és a protonpumpagátlók metabolikus profilja alapján kölcsönhatás várható. Mivel a tipranavir/ritonavir gátolja a CYP 3A4-et és indukálja a CYP 2C19-et, nehéz előrejelezni a lanzoprazol- és a pantoprazol-koncentrációkat. A rabeprazol plazmakoncentrációja csökkenhet a tipranavir/ritonavir CYP 2C19-re gyakorolt indukáló hatása következtében.</p>	<p>Az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott Aptivus és a protonpumpagátlók együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont). Ha az együttes alkalmazást elkerülhetetlennek ítélik, akkor a gondos klinikai megfigyelés elengedhetetlen.</p>
<b>H<sub>2</sub>-receptor antagonisták</b>		
Gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot nem végeztek.	Nem állnak rendelkezésre adatok a H <sub>2</sub> -receptor antagonisták és a tipranavir, valamint kis adag ritonavir kombinált alkalmazásáról.	A gyomor pH H <sub>2</sub> -receptor antagonisták kezelése miatt esetleg bekövetkező növekedése esetén nem várható a tipranavir plazmakoncentrációjának változása.
<b>Antiarrhythmiaszerek</b>		
<p><b>Amiodaron</b></p> <p><b>Bepriidil</b></p> <p><b>Kinidin</b></p> <p>Gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot nem végeztek.</p>	<p>Elméleti megfontolások alapján az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott tipranavir várhatóan növeli az amiodaron, a bepridil és a kinidin koncentrációját.</p> <p>A tipranavir/ritonavir gátolja a CYP 3A4-t.</p>	<p>Az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása a súlyos és/vagy életet veszélyeztető potenciális hatások veszélye miatt ellenjavallt amiodaronnal, beprilillel vagy kinidinnel (lásd 4.3 pont).</p>

<p><b>Flekaidin</b> <b>Propafenon</b> <b>Metoprolol</b> (szívelégtelenségben alkalmazva) Gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot nem végeztek.</p>	<p>Elméleti megfontolások alapján az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott tipranavir várhatóan növeli a flekaidin, a propafenon és a metoprolol koncentrációját.</p> <p>A tipranavir/ritonavir gátolja a CYP 2D6-ot.</p>	<p>Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása flekaidinnel, propafenonnal és metoprolollal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p>
<p><b>Antihisztaminok</b></p>		
<p><b>Asztemizol</b> <b>Terfenadin</b> Gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot nem végeztek.</p>	<p>Elméleti megfontolások alapján az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott tipranavir várhatóan növeli az asztemizol és a terfenadin koncentrációját.</p> <p>A tipranavir/ritonavir gátolja a CYP 3A4-et.</p>	<p>Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása a súlyos és/vagy életet veszélyeztető potenciális hatások veszélye miatt ellenjavallt asztemizollal és terfenadinnel (lásd 4.3 pont).</p>
<p><b>Ergot alkaloidák</b></p>		
<p><b>Dihidro-ergotamin</b> <b>Ergonovin</b> <b>Ergotamin</b> <b>Metil-ergonovin</b> Gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot nem végeztek.</p>	<p>Elméleti megfontolások alapján az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott tipranavir várhatóan növeli a dihidro-ergotamin, ergonovin, ergotamin és metil-ergonovin koncentrációját.</p> <p>A tipranavir/ritonavir gátolja a CYP 3A4-et.</p>	<p>Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása a súlyos és/vagy életet veszélyeztető potenciális hatások veszélye miatt dihidro-ergotaminnal, ergonovinnal, ergotaminnal és metil-ergonovinnal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p>
<p><b>Gastrointestinalis motilitásra ható szerek</b></p>		
<p><b>Cizaprid</b> Gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot nem végeztek.</p>	<p>Elméleti megfontolások alapján az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott tipranavir várhatóan növeli a cizaprid koncentrációját.</p> <p>A tipranavir/ritonavir gátolja a CYP 3A4-et.</p>	<p>Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása a súlyos és/vagy életet veszélyeztető potenciális hatások veszélye miatt ellenjavallt cizapriddal (lásd 4.3 pont).</p>
<p><b>Antipszichotikumok</b></p>		
<p><b>Pimozid</b> <b>Szertindol</b> <b>Kvetiapin</b> <b>Lurazidon</b> Gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot nem végeztek.</p>	<p>Elméleti megfontolások alapján az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott tipranavir várhatóan növeli a pimozid, a szertindol, a kvetiapin és a lurazidon koncentrációját.</p> <p>A tipranavir/ritonavir gátolja a CYP 3A4-et.</p>	<p>Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása a súlyos és/vagy életet veszélyeztető potenciális hatások, köztük a kóma veszélye miatt pimoziddal, szertindollal, kvetiapinnal vagy lurazidonnal ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p>

<b>Szedatívumok/hipnotikumok</b>		
<p><b>Midazolám</b> 2 mg naponta egyszer (iv.)</p> <p><b>Midazolám</b> 5 mg naponta egyszer (po.)</p>	<p>Első adag tipranavir/ritonavir: Midazolám <math>C_{max}</math> ↔ Midazolám AUC ↑ 5.1-szeres</p> <p>Dinamikus egyensúlyi állapotú tipranavir/ritonavir: Midazolám <math>C_{max}</math> ↓ 13% Midazolám AUC ↑ 181%</p> <p>Első adag tipranavir/ritonavir: Midazolám <math>C_{max}</math> ↑ 5-szörös Midazolám AUC ↑ 27-szeres</p> <p>Dinamikus egyensúlyi állapotú tipranavir/ritonavir Midazolám <math>C_{max}</math> ↑ 3.7-szeres Midazolám AUC ↑ 9.8-szeres</p> <p>A ritonavir a CYP 3A4 erős gátlószere, ami ennek megfelelően kihat az ezen enzim által metabolizált szerekre.</p>	<p>Az Aptivus/ritonavir kombináció és szájon át adott midazolám egyidejű alkalmazása ellenjavallt (lásd 4.3 pont). Aptivus/ritonavir kombináció és parenteralis midazolám egyidejű alkalmazása esetén a légzésdepresszió és/vagy az elhúzódozó szedáció gondos klinikai monitorozása szükséges, továbbá megfontolandó az adagolás módosítása.</p>
<p><b>Triazolám</b> Gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatot nem végeztek.</p>	<p>Elméleti megfontolások alapján az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott tipranavir várhatóan növeli a triazolám koncentrációját.</p> <p>A tipranavir/ritonavir gátolja a CYP 3A4-et.</p>	<p>Az alacsony dózisú ritonavirrel együttadott Aptivus együttes alkalmazása triazolámmal a súlyos és/vagy életet veszélyeztető potenciális hatások veszélye miatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).</p>
<b>Nukleozid-analóg DNS polimeráz inhibitorok</b>		
<p><b>Valaciklovir</b> Naponta egyszer 500 mg.</p>	<p>A valaciklovirnek az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott tipranavirrel való együttes alkalmazásának nincs klinikailag jelentős farmakológiai hatása.</p> <p>Tipranavir: ↔ Valaciklovir: ↔</p>	<p>A valaciklovir dózismódosítás nélkül adható együtt alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott Aptivus-szal.</p>
<b>Alfa-1 adrenoreceptor antagonisták</b>		
<p><b>Alfuzozin</b></p>	<p>Elméleti megfontolások alapján az alfuzozin alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott tipranavirrel való együttes alkalmazása várhatóan növeli az alfuzozin koncentrációját és hypotóniát okozhat.</p> <p>A tipranavir/ritonavir gátolja a CYP 3A4-et.</p>	<p>Az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott Aptivus alfuzozinnal való egyidejű alkalmazása ellenjavallt.</p>





<p><b>Trazodon</b> Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatot csak a ritonavirrel végeztek.</p>	<p>Egy egészséges önkénteseken elvégzett farmakokinetikai vizsgálat során, kis adag ritonavirrel (2×200 mg/nap) végzett kezelés közben a trazodon egyszeri dózisát alkalmazva megemelkedett a trazodon plazmaszintje (2,4-szeresére nőtt az AUC). Ebben a vizsgálatban a trazodon és a ritonavir egyidejű alkalmazásakor émelygést, szédülést, hypotóniát és ájulást figyeltek meg mellékhatásként. Nem ismert azonban, hogy vajon a tipranavir/ritonavir kombináció hatására nagyobb mértékű-e a trazodon-expozíció növekedése.</p>	<p>Ezt a kombinációt körültekintően kell alkalmazni és megfontolandó a trazodon adagjának csökkentése.</p>
<p><b>Bupropion</b> 150 mg naponta kétszer</p>	<p>Bupropion <math>C_{max}</math> ↓ 51% Bupropion AUC ↓ 56%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>A bupropion plazmaszint-csökkenés valószínűleg a ritonavir CYP 2B6- és UGT-aktivitását indukáló hatásának köszönhető.</p>	<p>Ha a bupropionnal való együttadást mindenképpen szükségesnek ítélik, akkor ezt a bupropion hatásosságának szoros monitorozása mellett kell végezni, anélkül, hogy a javasolt dózist meghaladnák, a megfigyelt indukció ellenére.</p>
<p><b>Loperamid</b> 16 mg naponta egyszer</p>	<p>Loperamid <math>C_{max}</math> ↓ 61% Loperamid AUC ↓ 51%</p> <p>A mechanizmus nem ismert.</p> <p>Tipranavir <math>C_{max}</math> ↔ Tipranavir AUC ↔ Tipranavir <math>C_{min}</math> ↓ 26%</p>	<p>Egészséges önkénteseken elvégzett farmakodinámiai gyógyszerkölsönhatás-vizsgálat bebizonyította, hogy a loperamid együtt adva az Aptivus-szal és az alacsony dózisú ritonavirrel nem okoz klinikailag jelentős változást az egyének szén-dioxidra adott légzési reakciójában. A loperamid plazmaszint csökkenésének klinikai jelentősége nem ismert.</p>

<p><b>Flutikazon-propionát</b> Gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatot csak a ritonavirrel végeztek.</p>	<p>Egy klinikai vizsgálatban, amelyben naponta kétszer 100 mg ritonavir kapszulát adtak 50 µg intranazális flutikazon-propionáttal (naponta 4-szer) 7 napon át egészséges önkénteseknek, a flutikazon-propionát plazmaszintjei jelentősen emelkedtek, míg az intrinsic kortizolszintek körülbelül 86%-kal csökkentek (90%-os konfidencia intervallum 82-89%). Jelentősebb hatás várható, ha a flutikazon-propionátot inhalációs úton alkalmazzák. Szisztémás kortikoszteroid hatásokat, köztük Cushing-szindrómát és mellékvese-szuppressziót jelentettek olyan ritonavirt kapó betegeknél, akik a flutikazon-propionátot inhalációs vagy intranazális úton alkalmazták, és ez előfordulhat más, a P450 3A-n keresztül metabolizálódó kortikoszteroid, pl. budezonid esetén is. Nem ismert, hogy a tipranavir/ritonavir kombináció a flutikazon-expozíció nagyobb növekedését idézheti-e elő.</p>	<p>Az Aptivus és az alacsony dózisu ritonavir együttes alkalmazása ezekkel a glukokortikoidokkal nem javasolt, kivéve, ha a kezelés várható haszna felülmúlja a szisztémás kortikoszteroid-szindróma veszélyét (lásd 4.4 pont). Megfontolandó a glukokortikoid dózisának csökkentése, és szorosan kell monitorozni a helyi és szisztémás hatásokat, vagy olyan glukokortikoidra kell váltani, amely nem szubsztárája a CYP 3A4-nek (pl. beklometazon). Ezen felül a glukokortikoid leállítása esetén a dózist fokozatosan, hosszú idő alatt kell lecsökkenteni. A nagy szisztémás flutikazon-expozíciónak a ritonavir plazmaszintekre kifejtett hatásai még nem ismertek.</p>
---	---	---

#### 4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

##### Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

A tipranavir az orális fogamzásgátlók hatását hátrányosan befolyásolja. Ezért a kezelés ideje alatt egy alternatív, hatásos és biztonságos fogamzásgátló módszert kell alkalmazni (lásd 4.5 pont).

##### Terhesség

A tipranavir terhes nőknél történő alkalmazásról nincsen elegendő adat. Állatokon végzett kísérletek reprodukciós toxicitást mutattak (lásd 5.3 pont). Emberek esetén a potenciális veszély nem ismert. Tipranavirt terhesség alatt csak akkor szabad alkalmazni, ha a potenciális előny meghaladja a magzatra gyakorolt potenciális rizikót.

##### Szoptatás

Egyetértésben azzal az ajánlással, hogy a HIV-fertőzött anyák semmi esetre se szoptassák csecsemőiket a születés utáni HIV-átvitel megakadályozása érdekében, az Aptivus-t szedő anyáknak is abba kell hagyniuk a szoptatást.

##### Termékenység

Nincsenek adatok a tipranavir termékenységet befolyásoló hatásairól. A tipranavirrel végzett preklinikai vizsgálatok nem mutattak ki a termékenységet befolyásoló hatást (lásd 5.3 pont).

#### 4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Szédülés, álmoság és fáradtság előfordulását jelentették néhány betegnél, ezért a gépjárművezetéskor és gépek kezelésekor elővigyázatosság szükséges. Amennyiben a betegek fáradtságot, szédülést vagy álmoságot éreznek, tartózkodniuk kell az olyan potenciálisan veszélyes tevékenységektől, mint az autóvezetés vagy a gépek kezelése.

#### 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

##### A biztonságossági profil összefoglalása

Az Aptivus-szal kapcsolatban jelentett leggyakoribb mellékhatások között gastrointestinalis panaszok, például hasmenés és émelygés, valamint hyperlipidaemia fordult elő. A legsúlyosabb mellékhatás a májkárosodás és a májtoxicitás volt. Intracranialis vérzést csak a forgalomba helyezést követően tapasztaltak (lásd 4.4 pont).

Az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott Aptivus-szal kapcsolatban jelentős májkárosodásról szóló jelentések vannak. A fázis-III RESIST-vizsgálatokban a transzamináz emelkedés gyakorisága a Aptivus/ritonavir-karon jelentősen megemelkedett a komparátor karhoz képest. Ezért az Aptivus-szal és alacsony dózisu ritonavirrel kezelt betegek szoros monitorozása szükséges (lásd 4.4 pont).

Jelenleg korlátozott adatok állnak rendelkezésre az Aptivus és az alacsony dózisu ritonavir egyidejűleg hepatitis B-vel vagy C-vel is fertőzött betegeknél történő alkalmazásával kapcsolatban. Az Aptivus ezért csak óvatosan alkalmazható hepatitis B-vel vagy C-vel is fertőzött betegeknél. Az Aptivus csak akkor alkalmazható ebben a betegcsoportban, ha a lehetséges haszon felülmúlja a lehetséges veszélyeket, és ebben az esetben fokozott klinikai és laboratóriumi ellenőrzés szükséges.

##### A mellékhatások táblázatos összefoglalása

A mellékhatásokat azokból a fázis II és III HIV-1 klinikai vizsgálatokból gyűjtötték, melyekben felnőtteket kezeltek napi kétszeri 500 mg tipranavir és 200 mg ritonavir kombinációjával (n=1397). Ezek az alábbiakban szervrendszerek és a következő gyakorisági kategóriák szerint lettek felsorolva: Nagyon gyakori ( $\geq 1/10$ ), gyakori ( $\geq 1/100 - < 1/10$ ), nem gyakori: ( $\geq 1/1000 - 1/100$ ), ritka ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$ )

Az Aptivus klinikai vizsgálatok során és a forgalomba helyezést követően tapasztalt mellékhatásainak táblázatos összefoglalása:

<b><u>Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek</u></b>	
nem gyakori	neutropenia, anaemia, thrombocytopenia
<b><u>Immunrendszeri betegségek és tünetek</u></b>	
nem gyakori	túlérzékenység
<b><u>Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek</u></b>	
gyakori	hypertriglyceridaemia, hyperlipidaemia
nem gyakori	anorexia, étvágycsökkenés, a testsúly csökkenése, hyperamylasemia, hypercholesterinaemia, diabetes mellitus, hyperglykaemia
ritka	dehidráció
<b><u>Pszichiátriai kórképek</u></b>	
nem gyakori	álmatlanság, alvászavar
<b><u>Idegrendszeri betegségek és tünetek</u></b>	
gyakori	fejfájás
nem gyakori	szédülés, peripheriás neuropathia, aluszékonyság
ritka	intracranialis vérzés*
<b><u>Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek</u></b>	
nem gyakori	dyspnoe

<b>Emésztőrendszeri betegségek és tünetek</b>	
nagyon gyakori	hasmenés, hányinger
gyakori	hányás, puffadás, hasi fájdalom, hasi distensio, emésztési zavar
nem gyakori	gastro-oesophagealis reflux betegség, pancreatitis
ritka	emelkedett lipázértékek
<b>Máj- és epebetegségek, illetve tünetek</b>	
nem gyakori	emelkedett májenzimértékek (GPT, GOT), cytolyticus hepatitis, kóros májfunkciós értékek (GPT, GOT), toxikus hepatitis
ritka	májelégtelenség (fatális kimenetelt is beleértve), hepatitis, steatosis hepatis, hyperbilirubinaemia
<b>A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei</b>	
gyakori	bőrkiütés
nem gyakori	pruritus, exanthema
<b>A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei</b>	
nem gyakori	myalgia, izomgörcs
<b>Vese- és húgyúti betegségek és tünetek</b>	
nem gyakori	veseelégtelenség
<b>Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók</b>	
gyakori	fáradtság
nem gyakori	láz, influenzaszerű tünetek, rossz közérzet

\* Információ forrásaként lásd a kiválasztott mellékhatások közt a „Vérzés” részt.

#### A kiválasztott mellékhatások leírása

A következő klinikai biztonságossági jellemzőket (májkárosodás, hyperlipidaemia, vérzéses események, bőrkiütés) észlelték nagyobb gyakorisággal a tipranavir/ritonavirrel kezelt betegeknél az összehasonlító csoportban kezelt betegekhez viszonyítva a RESIST-vizsgálatokban, vagy észlelték gyakrabban a tipranavir/ritonavir alkalmazása során. Ezen megfigyelések klinikai jelentősége nem teljesen ismert.

#### *Májkárosodás*

48 hetes utánkövetés után a 3. vagy 4. fokú GPT és/vagy GOT eltérések gyakorisága nagyobb volt a tipranavir/ritonavir-csoportban a összehasonlító csoport betegeihez viszonyítva (10%, illetve 3,4%). A többváltozós elemzések azt mutatták, hogy a DAIDS Grade 1 feletti kiindulási GPT- vagy GOT-értékek és az egyidejű hepatitis B vagy C fertőzés voltak kockázati tényezői ezeknek az emelkedéseknek. A legtöbb beteg folytatni tudta a tipranavir/ritonavir-kezelést.

#### *Anyagcsere-paraméterek*

A testtömeg valamint a vér lipid- és glükózsint megnövekedhet az antiretroviális kezelés során (lásd 4.4 pont).

#### *Hyperlipidaemia*

A trigliceridszintek 3. vagy 4. fokú emelkedése gyakrabban jelentkezett a tipranavir/ritonavir-karon a komparátor karhoz képest. Ennek gyakorisága a 48. hétnél 25,2% volt a tipranavir-ritonavir-karon, és 15,6% a komparátor karon.

#### *Vérzés*

Ezt a mellékhatást a postmarketing megfigyelések során azonosították, de nem figyelték meg a randomizált, kontrollós klinikai vizsgálatokban (n = 6300).

Úgy tűnt, hogy a RESIST-vizsgálat tipranavir/ritonavirt kapó résztvevőinél nagyobb volt a vérzés kockázata, a 24. hétnél a relatív kockázat 1,98 volt (95% CI=1,03; 3,8). A 48. hétnél a relatív kockázat 1,27-re csökkent (95% CI=0,76; 2,12). A vérzéses eseményekben nem volt törvényszerűség, és nem

volt különbség a kezelési csoportok között az alvadási paraméterekben. Ennek a megfigyelésnek a jelentősége további monitorozás tárgyát képezi.

Halálos és nem halálos kimenetelű intracranialis vérzést (ICH) jelentettek tipranavirt kapó betegeknél, nagy részüknél fennálltak olyan betegségek, vagy kaptak olyan egyéb kezelést, ami okozhatta vagy elősegíthette ezeket az eseményeket. Azonban néhány esetben a tipranavir szerepe nem zárható ki.

Jellemző kóros hematológiai vagy alvadási paramétereket nem figyeltek meg ezeknél a betegeknél általában, vagy az intracranialis vérzés kezelését megelőzően. Ezért az alvadási paraméterek rutinszerű mérése jelenleg nem szükséges az Aptivus-t kapó betegek kezelése során.

Korábban megfigyelték az intracranialis vérzés fokozott kockázatát előrehaladott HIV-betegségben/AIDS-ben szenvedő betegeknél csakúgy, mint az Aptivus-szal végzett klinikai vizsgálatokban kezelt betegeknél.

### *Bőrkiütés*

Egy nőknél végzett gyógyszerkölcsonhatás-vizsgálat az alacsony dózisu ritonavirrel együttadott tipranavir és etinil-ösztadiol/noretindron között a nem súlyos bőrkiütés nagy gyakoriságát igazolta. A RESIST-vizsgálatokban a bőrkiütés kockázata hasonló volt a tipranavir/ritonavir- és a komparátor karok között (sorrendben 16,3% vs. 12,5%; lásd 4.4 pont). A tipranavir klinikai fejlesztési programja során Stevens-Johnson szindrómát vagy toxikus epidermális necrolyst nem észleltek.

### *Laboratóriumi eltérések*

A jelentős (3. vagy 4. fokú) kóros klinikai laboratóriumi értékek, melyeket a fázis-III vizsgálatokban (RESIST-1 és RESIST-2) 48 hét után a tipranavir/ritonavir-karok betegeinek legalább 2%-ánál észleltek, az emelkedett GOT (6,1%), emelkedett GPT (9,7%), emelkedett amiláz (6,0%), emelkedett koleszterinszint (4,2%), emelkedett trigliceridszint (24,9%) és a fehérvérsejtszám csökkenése (5,7%) voltak.

Emelkedett CPK-szintet, myalgia, myositist és ritkán rhabdomyolysist is leírtak a proteáz-inhibitorokkal kapcsolatban, különösen, ha nukleozid reverz transzkriptáz-inhibitorokkal kombinálták őket.

Azon HIV-fertőzött betegeknél, akik a kombinált antiretrovirális terápia (CART) elindításakor súlyos immunhiányos állapotban szenvednek, a tünetmentes vagy reziduális opportunist fertőzésekre gyulladási reakció léphet fel. Autoimmun betegségek (pl. Graves-betegség és autoimmun hepatitis) előfordulását jelentették az immunreaktiváció során; azonban a jelentkezésig eltelt idő rendkívül változó volt, és ezek az események a kezelés elkezdése után több hónappal is előfordulhatnak (lásd 4.4 pont).

A RESIST-vizsgálatokban megfigyelték a herpes simplex és herpes zooster vírusfertőzések kiújulását.

Osteonecrosis esetekről számoltak be, különösen az általánosan ismert rizikófaktorú betegek, az előrehaladott HIV-betegségben szenvedők és a hosszútávú kombinált antiretrovirális terápiában (CART) részesült betegek esetében. Ennek gyakorisága nem ismert (lásd 4.4 pont).

### Gyermekek és serdülők

Egy nyílt, dóziskereső tipranavir plusz ritonavirrel végzett klinikai vizsgálatban (1182.14 vizsgálat) 62, 2 és 12 év közötti gyermek kapott Aptivus belsőleges oldatot. Általánosságban, a gyógyszer-mellékhatások hasonlóak voltak a felnőtteknél észleltekhöz, kivéve a hányást, bőrkiütést és lázat, amelyek gyermekeknél gyakrabban jelentkeztek, mint felnőtteknél. A 48. héten végzett elemzés alapján a leggyakoribb közepesen súlyos vagy súlyos mellékhatások a következőkben kerülnek részletezésre.

**A 2 és 12 év közötti gyermekeknél leggyakrabban észlelt közepesen súlyos és súlyos mellékhatások (legalább 2 gyermeknél észlelték, 1182.14 vizsgálat, 48. heti analízis, teljes analízis):**

<b>Összes kezelt beteg (N)</b>	<b>62</b>
<b>Esemény [N(%)]</b>	
Hasmenés	4 (6,5)
Hányás	3 (4,8)
Hányinger	3 (4,8)
Hasfájás <sup>1</sup>	3 (4,8)
Láz	4 (6,5)
Bőrkiütés <sup>2</sup>	4 (6,5)
Emelkedett gamma GT	4 (6,5)
Emelkedett GPT	2 (3,2)
Anaemia	2 (3,2)

<sup>1</sup> hasi fájdalom (N=1), dysphagia (N=1) és epigastriális diszkomfort (N=1)

<sup>2</sup> A bőrkiütés a következő kifejezéseket foglalja magában: bőrkiütés, gyógyszerkiütés, macularis bőrkiütés, papularis bőrkiütés, erythema, maculo-papularis bőrkiütés, viszkető bőrkiütés és csalánkiütés.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

#### **4.9 Túladagolás**

A tipranavir túladagolásáról nagyon kevés humán tapasztalat áll rendelkezésre, egyedi túladagolási tünetek nem ismertek. Általánosságban a mellékhatások gyakoribb és súlyosabb előfordulása várható a túladagolás következményeként.

Az APTIVUS túladagolásának nincs ismert ellenszere. A túladagolás kezelésének a következőkből kell állnia: általános szupportív intézkedések, beleértve a vitális paraméterek monitorozását és a beteg klinikai állapotának nyomonkövetését. Ha indokolt, a fel nem szívódott tipranavirt hánytatás vagy gyomormosás útján el kell távolítani. Aktív szén is használható a fel nem szívódott szer eltávolításának elősegítésére. Mivel a tipranavir erősen kötődik a fehérjékhez, a dialízis valószínűleg nem segít a szer hatékony eltávolításában.

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: szisztémás antivirális szerek, proteáz-inhibitorok, ATC kód: J05AE09

#### Hatásmechanizmus

A human immunodeficiencia vírus (HIV-1) egy aszpartil-proteázt kódol, mely elengedhetetlen a vírusprotein-prekursorok hasításához és éréséhez. A tipranavir a HIV-1 proteáz nem-peptid típusú gátlója, mely a virális alkotóelemek érésének megakadályozása révén gátolja a vírus szaporodását.

#### Antivirális hatás *in vitro*

A tipranavir a laboratóriumi HIV-1 törzsek és a klinikai izolátumok szaporodását akut T-sejt fertőzés modellekben 50%-os és 90%-os hatékonysági koncentrációkkal (EC<sub>50</sub> és EC<sub>90</sub>), sorrendben 0,03-tól 0,07 µM-ig (18-42 ng/ml) és 0,07-től 0,18 µM-ig (42-108 ng/ml) terjedő koncentrációban gátolja. A tipranavir *in vitro* antivirális aktivitást mutat a HIV-1 vírus M csoportú, nem B altípusú izolátumainak széles csoportjában (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Az O csoport és a HIV-2 izolátumok *in vitro* tipranavir-érzékenysége csökkent, az EC<sub>50</sub>-értékek (sorrendben) 0,164-1,0 µM, ill.

0,233-0,522  $\mu\text{M}$  közé esnek. A fehérjekötődést vizsgáló tanulmányok azt mutatták, hogy a tipranavir antivirális hatása átlagosan 3,75-ször kisebb humán szérumban jelenlétében.

### Rezisztencia

A tipranavirrel szembeni rezisztencia kialakulása *in vitro* lassú és összetett folyamat. Az egyik *in vitro* végzett speciális rezisztencia-kísérletben egy, a tipranavirrel szemben 87-szeres mértékű rezisztenciát mutató HIV-1 izolátumot mutattak ki 9 hónap után, mely 10 mutációt tartalmazott a proteázban, az L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V, valamint a gag poliprotein CA/P2 hasító helyén. A reverz genetikai kísérletek azt mutatták, hogy a proteázban bekövetkező hatszoros mutációra (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) van szükség a legalább 10-szeres, tipranavirrel szembeni rezisztencia kialakulásához, míg a teljes, 10-szeres mutáció 69-szeres rezisztenciát eredményezett. *In vitro*, fordított összefüggés van a tipranavirrel szembeni rezisztencia mértéke és a vírus replikációs képessége között. A tipranavirrel szemben 3-szoros mértékű rezisztenciát mutató rekombináns vírusok a vad HIV-1 törzsek ugyanilyen körülmények között elért vírushozamának legfeljebb 1%-át érték el. A tipranavir-rezisztens vírusok, melyek *in vitro* vad HIV-1 törzsekből származnak, csökkent érzékenységet mutatnak az amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir és a ritonavir proteáz-inhibitorral szemben, de érzékenyek maradnak a szakvinavirra.

A klinikai vizsgálatokból származó kiindulási és kezelés hatására kialakuló genotípusok soklépcsős regressziós analízisei során 16 aminosavat azonosítottak, melyek kapcsolatban vannak a tipranavirrel szembeni csökkent érzékenységgel és/vagy a 48 hetes virális terhelésre adott csökkent válasszal, melyek a következők: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D és 84V. A tipranavirrel szemben legalább 10-szeresen csökkent érzékenységet mutató klinikai izolátumok 8 vagy annál több tipranavirrel kapcsolatos mutációt hordoztak. Fázis-II és -III klinikai vizsgálatokban 276, a kezelés alatt kialakuló genotípusú betegnél a tipranavir-kezelésnél jelentkező mutációk döntően a L33F/I/V, V82T/L és I84V voltak. Általában e három kombinációja szükséges a csökkent érzékenység kialakulásához. A 82-es helyen lévő mutációk két úton jönnek létre: egyrészt előzetesen meglévő 82A mutáció átalakulása 82T-vé, másrészt a vad típus 82V átalakulása 82L-é.

### Keresztrezisztencia

A tipranavir jelentős antivirális hatást (< 4-szeres rezisztencia) tart fenn a legtöbb olyan klinikai HIV-1 izolátummal szemben, amelyeknél a kezelést követően csökkent érzékenység figyelhető meg a jelenleg alkalmazott proteáz-inhibitorokkal szemben, mint pl. az amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir és szakvinavir. Tízszeresnél nagyobb mértékű rezisztencia a tipranavirrel szemben ritkán (a vizsgált izolátumok < 2,5%-ában) fordul elő a peptid típusú proteáz-inhibitorokkal többszörösen kezelt betegekből izolált vírusoknál.

### EKG értékelés

Az alacsony dózisu ritonavirrel együtt adott tipranavir QTcF intervallumra gyakorolt hatását egy olyan vizsgálatban értékelték, melyben 81 egészséges alany 2,5 napig naponta kétszer a következő kezeléseket kapta: tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir szupraterápiás dózisban (750/200 mg) és placebo/ritonavir (-/200 mg). A vizsgálat megkezdése és a placebora történt korrekció után a legnagyobb átlagos QTcF változás 3,2 ms volt (egyoldalas 95%-os felső CI: 5,6 ms) az 500/200 mg-os dózis esetén és 8,3 ms (egyoldalas 95%-os felső CI: 10,8 ms) a szupraterápiás 750/200 mg-os dózis esetén. Tehát az alacsony dózisu ritonavirrel együtt adott tipranavir terápiás dózisa nem eredményezett hosszabb QTc intervallumot, a szupraterápiás dózis viszont megnyújthatja azt.

### Klinikai farmakodinámiai adatok

Ez az indikáció két, vírus-rezisztens proteáz-inhibitorral jelentősen előkezelt felnőtteken végzett fázis III vizsgálat eredményein (az antiretroviális szer előtti átlagszám 12 volt) valamint egy, a többségében már kezelésben részesült, 12-18 év közötti serdülőkorúaknak adott Atrivus farmakokinetikájára, hatásosságára és biztonságosságára irányuló fázis II vizsgálat eredményein alapult.

A következő klinikai adatok a plazma HIV-RNS szintre és a CD4+ sejtek számára kifejtett hatást vizsgáló, folyamatban lévő vizsgálatok (RESIST-1 és RESIST-2) 48-hetes adatainak elemzéséből



származnak. A RESIST-1 és RESIST-2 folyamatban lévő, randomizált, nyílt, multicentrumos, HIV-pozitív, három gyógyszerosztályba tartozó gyógyszerekkel (triple-class) végzett kezelésen átesett betegekkel folytatott vizsgálatok, melyek során az 500 mg tipranavir-kezelést alacsony dózisu, 200 mg ritonavirrel kombinációban alkalmazzák (naponta kétszer) plusz egy optimalizált háttérkezelési sémával (OHS), amit a genotípusos rezisztenciateszt és a beteg anamnézise alapján mindenkinél egyedileg határoznak meg. Az összehasonlító séma ritonavirrel felerősített proteáz-inhibitorból (PI) (szintén egyénileg meghatározott) plusz egy optimalizált háttérkezelési sémából áll. A ritonavirrel felerősített PI-t a szakvinavir, amprenavir, indinavir vagy lopinavir/ritonavir közül választották ki.

Valamennyi beteg legalább két PI-alapú antiretrovirális kezelést kapott és a vizsgálatba való belépéskor a kezelés a PI-alapú antiretrovirális terápiás sémával sikertelen volt. A következő primer proteáz génmutációk közül legalább egynek jelen kellett lennie a vizsgálat megkezdésekor: 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V, ill. 90M, s legfeljebb két mutáció lehetett jelen a 33, 82, 84 ill. 90-es kodonokon.

Nyolc hét után a komparátor karon lévő azon betegek, akik megfeleltek a protokoll által meghatározott kritériumnak, a kezdeti virológiai válasz hiányának, választhatnak, hogy folytatják-e a kezelést, vagy váltanak tipranavir/ritonavirre egy különálló, roll-over vizsgálatban.

Az elsődleges elemzésbe 1483 beteget vontak be, akik átlagos életkora 43 év volt (17-től 80 éves korig), 86% férfi, 75% fehérbőrű, 13% fekete bőrű és 1% ázsiai volt. A tipranavir- és a komparátor karon az átlagos kiindulási CD4+ sejtszám 158 ill. 166 sejt/mm<sup>3</sup> (tartományok: 1-1893, ill. 1-1184 sejt/mm<sup>3</sup>); az átlagos kiindulási HIV-1 plazma RNS-szint 4,79 és 4,80 log<sub>10</sub> kópia/ml volt (tartományok: 2,34-6,52 és 2,01-6,76 log<sub>10</sub> kópia/ml).

A betegek korábban átlagosan 6 NRTI-t, 1 NNRTI-t és 4 PI-t kaptak. A betegek vírusainak 67%-a volt rezisztens, és 22%-a valószínűleg rezisztens az előzetesen kiválasztott komparátor PI-re, mindkét vizsgálatban. Összesen a betegek 10%-a használt korábban enfuvirtidet. A betegek kiindulási HIV-1 izolátumainak közepértéken 16 HIV-1 proteáz génmutációjuk volt, közöttük átlagosan 3 primer proteáz génmutáció, a D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, B82A/F/T/L, I84V és L90M helyen. A 33, 82, 84 és 90-es kodonon lévő mutációk vonatkozásában körülbelül 4%-nál nem volt mutáció, 24% mutáció volt a 82-es (a betegek kevesebb, mint 1%-nak volt mutációja a V82L helyen) és 90-es helyen, 18%-nak volt mutációja a 84-es és 90-es kodonon, és 53%-nak volt legalább egy kulcsfontosságú mutációja a 90-es kodonon. A tipranavir-karon lévő egyik betegnek négy mutációja volt. Ráadásul a résztvevők többségének NRTI- és NNRTI-rezisztenciával összefüggő mutációja is volt. A kiindulási fenotípus érzékenységet 454 kiindulási betegmintában értékelték. Átlagosan felére csökkent a vad típus (WT) érzékenysége a tipranavirrel szemben, 12-ed részére amprenavirral, 55-öd részére az atazanavirral, 41-ed részére az indinavirral, 87-ed részére a lopinavirral, 41-ed részére a nelfinavirral, 195-öd részére a ritonavirrel és 20-ad részére a szakvinavirral szemben.

A kombinált 48-hetes terápiás válasz (a kompozit végpont definíciója: az olyan betegek, akiknél bizonyítottan  $\geq 1$  log az RNS csökkenés a vizsgálat megkezdésekor észlelthez képest, és eközben nincs bizonyíték a kezelés sikertelenségére vonatkozóan) mindkét vizsgálatban 34% volt a tipranavir/ritonavir-karon és 15% a komparátor karon. Az alábbi táblázat a kezelésre adott választ a teljes populációra vonatkozóan mutatja (enfuvirtid alkalmazással bemutatva), a PI genotípusosan rezisztens törzsekkel bíró betegcsoportra történt rétegzése szerint részletezve.

**A kezelésre adott válasz\* 48. hét után (a RESIST-1 és RESIST-2 vizsgálat összesítése a már kezelt betegekénél)**

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

\* az RNS kiinduláshoz viszonyított 1 log csökkenésének és a kezelési sikertelenségre vonatkozó bizonyíték hiányának összetett végpontja

\*\* PI/RTV komparátor: LPV/r 400 mg/100 mg naponta kétszer (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg naponta kétszer (n=23), SQV/r 1000 mg/100 mg naponta kétszer vagy 800 mg/200 mg naponta kétszer (n=162), APV/r 600 mg/100 mg naponta kétszer (n=194)

ENF enfuvirtid; FAS „Full Analysis Set” (teljes analízis módszere); PP „Per Protocol” (protokollonként), APV/rtv Amprenavir/ritonavir; IDV/rtv Indinavir/ritonavir; LPV/rtv Lopinavir/ritonavir; SQV/rtv Szakvinavir/ritonavir

A kezelés sikertelenségéig eltelt, kombinált 48-hetes középido mindkét vizsgálatban 115 nap volt a tipranavir/ritonavir-karon és 0 nap a komparátor karon (a 0. naphoz nem tartozott kezelésre adott válasz).

A kezelés 48 hete alatt azoknak a betegeknek az aránya, akiknek a HIV-1 RNS értékük <400 kópia/ml volt, 30% volt a tipranavir/ritonavir-karon, és 14% a komparátor PI/ritonavir-karon, az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS érték pedig sorrendben 23% illetve 10% volt. Az összes randomizált és kezelt beteg között a HIV-1 RNS kiindulási értékhez képest a 48. hétig végzett utolsó mérés során mért átlagos változás a tipranavirt ritonavirrel együtt kapó betegekénél -0,64 log<sub>10</sub> kópia/ml volt, szemben a PI/ritonavir összehasonlító csoporton mért -0,22 log<sub>10</sub> kópia/ml-rel.

Az összes randomizált és kezelt beteg között a CD4+ sejtszám a kiindulási értékhez képest a 48. hétig végzett utolsó mérés során mért medián változása a tipranavirt ritonavirrel együtt kapó (n=740) betegekénél +23 sejt/mm<sup>3</sup> volt, szemben az összehasonlító PI/ritonavir csoportban (n=727) mért +4 sejt/mm<sup>3</sup>-rel.

A tipranavir és alacsony dózisu ritonavir kombinált terápia hatásosabbnak bizonyult valamennyi hatékonysági paraméterben az összehasonlító proteáz-inhibitor/ritonavir kezeléssel szemben a 48. héten. Nem igazolták, hogy a tipranavir hatásosabb ezeknél a felerősített proteáz-inhibitoroknál ezen proteáz-inhibitorokra érzékeny törzset hordozó betegekénél is. A RESIST adatai azt is mutatják, hogy alacsony dózisu ritonavirrel együtt adva a tipranavirt, jobb terápiás válasz alakul ki a 48. hétre, ha az OBR genotípus alapján rendelkezésre álló antiretrovirális szert (pl. enfuvirtidet) tartalmaz.

Jelen pillanatban nincsenek olyan kontrollált vizsgálatból származó eredmények, melyek a tipranavir-kezelés HIV progressziójára kifejtett hatását vizsgálták volna.

### Gyermekek és serdülők

2 és 18 év közötti HIV-pozitív gyermekgyógyászati betegeken végeztek randomizált, nyílt, multicentrumos vizsgálatot (1182.14 számú). Azokat a betegeket, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a HIV-1 RNS érték legalább 1500 kópia/ml volt, életkor szerint csoportosították (2-6 év, 6-12 év, 12-18 év), és véletlenszerűen a két tipranavir/ritonavir adagolási séma egyikét kapták: 375 mg/m<sup>2</sup> / 150 mg/m<sup>2</sup> dózist, vagy 290 mg/m<sup>2</sup> / 115 mg/m<sup>2</sup> dózist, valamint háttérkezelésként legalább két nem-proteáz-inhibitor antiretrovirális gyógyszert, amit a vizsgálat megkezdésekor végzett genotípus rezisztencia-vizsgálat alapján optimalizáltak. Kezdetben minden beteg Aptivus belsőleges oldatot kapott. Azok a 12 éves vagy ennél idősebb betegek, akik a maximális 500 mg/200 mg dózist kapták naponta kétszer, a vizsgálat 28. napjától Aptivus kapszulára válhattak. A vizsgálat értékelte a farmakokinetikai paramétereket, vizsgálta a biztonságosságot és tolerálhatóságot, valamint a 48 héten át észlelt virológiai és immunológiai választ is értékelte.

A rendelkezésre álló klinikai adatok alapján nem tanácsos az Aptivus belsőleges oldat alkalmazása serdülőkorú és felnőtt betegeken. Kapszulával összehasonlítva magasabb a tipranavir-expozíció ugyanolyan dózisu belsőleges oldat alkalmazásakor (lásd 5.2 pont). Ennek és a belsőleges oldat magas E-vitamin tartalmának következtében a mellékhatások kockázata nagyobb lehet, mint a kapszula gyógyszerformánál (típus, gyakoriság és/vagy súlyosság). 12 évesnél fiatalabb betegek esetén azonban a belsőleges oldat az egyetlen tipranavir kezelési lehetőség, mivel az Aptivus kapszulára nem állnak rendelkezésre biztonságosságra és hatásosságra vonatkozó adatok 12 év alatti gyermekeken. Mivel az Aptivus kapszula és belsőleges oldat nem bioekvivalens, a belsőleges oldatra vonatkozó vizsgálati eredmények nem extrapolálhatók a kapszulára (lásd 5.2 pont). A kapszula gyógyszerformával az 1,33 m<sup>2</sup>-nél kisebb testfelületű betegek esetén megfelelő dózismódosítás nem érhető el. Ezen tényezők arra engednek következtetni, hogy az Aptivus belsőleges oldat esetén az előny a kockázatot csak 2 és 12 év közötti gyermekek esetén haladja meg, akiknél nincs egyéb terápiás lehetőség (lásd 4.1 pont).

Az Aptivus belsőleges oldatot kapó gyermekgyógyászati betegek kiindulási jellemzőit és a 48. héten észlelt legfontosabb hatékonysági eredményeket az alábbi táblázat ismerteti.

### **Az Aptivus belsőleges oldatot kapó 2-12 év közötti betegek jellemzői a vizsgálat megkezdésekor**

<b>Változó</b>	<b>Érték</b>	
A betegek száma	62	
Az életkor középértéke (év)	8,1	
Nem	Férfi %	59,7
Rassz	Fehér %	71,0
	Fekete %	25,8
	Ázsiai %	3,2%
HIV-1 RNS kiinduláskor (log <sub>10</sub> kópia/ml)	Medián (min. – max.)	4,8 (3,3 – 6,0)
	VL > 100000 kópia/ml (%)	37,1
CD4+ kiinduláskor (sejt/mm <sup>3</sup> )	Medián (min. – max.)	600 (24 – 2578)
	% ≤ 200	15,5
CD4+ sejtek aránya kiinduláskor %	Medián (min. – max.)	21,9% (1,5-44,0%)
Korábbi ADI*	C osztály %	48,4%
Kezelési anamnézis	Bármely ARV %	96,8%
	Medián # korábbi NRTI	4
	Medián # korábbi NNRTI	1
	Medián # korábbi PI	1

\* AIDS-et definiáló betegség

## Kulcsfontosságú hatékonysági eredmények a 48. héten az Aptivus belsőleges oldatot kapó 2-12 éves betegeknél

Végpont	Eredmény
A betegek száma	62
Elsődleges hatékonysági végpont: VL < 400 (%)	50,0%
A log <sub>10</sub> HIV-1 RNS vizsgálat megkezdéséhez viszonyított változásának a mediánja (kópia/ml)	-2,06
A CD4+ sejtszám kiinduláshoz mért változásának a mediánja (sejt/mm <sup>3</sup> )	167
A CD4+ sejtek százalékos értékének a kiinduláshoz mért változásának mediánja	5%

### A tipranavir-rezisztencia elemzése már kezelt betegeknél:

A tipranavir/ritonavir kombinációra adott válaszadási arányt a RESIST-vizsgálatokban értékelték a kiindulási tipranavir genotípus és fenotípus szerint. Értékelték a vizsgálat megkezdésekor meglévő fenotípusos tipranavirrel szembeni érzékenység, a primer PI mutációk, a 33, 82, 84 és 90-es kodonon lévő proteáz mutációk, a tipranavir-rezisztenciával kapcsolatos mutációk és a tipranavir/ritonavir kombinációs kezelésre adott válasz közötti kapcsolatot.

Figyelemre méltó, hogy a RESIST-vizsgálatokban lévő betegeknél specifikus mutációs mintájuk volt a vizsgálat megkezdésekor. Legalább egy primer proteáz génmutációjuk volt a 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V vagy 90M kodonokon, és legfeljebb kettő a 33, 82, 84 vagy 90 kodonokon.

A következőket figyelték meg:

#### - *Primer PI-mutációk*

Az elemzést úgy végezték, hogy a vizsgálat megkezdésekor meglévő primer PI-mutációk (bármilyen változás a 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 és 90 proteáz kodonokon) száma szerint értékeljék a virológiai kimenetelt. A válaszadási arány nagyobb volt a tipranavir/ritonavirrel kezelt betegeknél, mint a komparátor PI ritonavirrel megerősített új enfuvirtiddel kezelt betegeknél, vagy az új enfuvirtid nélkül kezelt betegeknél. Azonban az új enfuvirtid nélkül néhány betegnél a 4-8. hét között az antivirális aktivitás csökkenni kezdett.

#### - *Mutációk a 33, 82, 84 és 90 proteáz kodonokon*

Csökkent virológiai választ figyeltek meg azoknál a betegeknél, akiknek a vírustörzsei két vagy több mutációt rejtettek a 33, 82, 84 vagy 90 HIV proteáz kodonokon, és nem kapták az új enfuvirtidet.

#### - *Tipranavir-rezisztenciával kapcsolatos mutációk*

A tipranavir/ritonavir-kezelésre adott virológiai választ a tipranavirrel kapcsolatos mutációs pontszám segítségével értékelték, ami a RESIST-1-ben és RESIST-2-ben résztvevő betegek kiindulási (vizsgálat megkezdése előtti) genotípusán alapul. Ezt a pontszámot (megszámolva azt a 16 aminosavat, ami a csökkent tipranavir-érzékenységgel és/vagy csökkent vírusterhelési válasszal kapcsolatban van: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D és 84V) alkalmazták a kiindulási (vizsgálat megkezdése előtti) vírus proteáz szekvenciákra. Igazolták a tipranavir mutációs pontszám és a tipranavir/ritonavir-kezelésre a 48. héten adott válasz közötti összefüggést.

Ezt a pontszámot a specifikus mutációs beválogatási kritériumokkal bíró, válogatott RESIST-betegpopulációból határozták meg, ezért a nagyobb populációra való extrapoláció óvatosságot igényel.

A 48. héten a tipranavir/ritonavir-kezelést kapó betegek nagyobb százalékánál alakult ki terápiás válasz, mint a komparátor proteáz-inhibitor/ritonavir-kezelés során, a lehetséges genotípusos rezisztencia-mutációk csaknem összes lehetséges kombinációja esetén (lásd az alábbi táblázatot).

**A terápiás választ elérő betegek aránya a 48. héten (amit a vírusterhelésnek a vizsgálat megkezdése előtti értékhez viszonyított  $\geq 1 \log_{10}$  kópia/ml-es csökkenése igazolt) a RESIST-vizsgálatban résztvevő betegeknek, a vizsgálat megkezdése előtti tipranavir mutációs pontszámuknak és az enfuvirtid alkalmazásának megfelelően**

	Új ENF	Új ENF nélkül*
Tipranavir mutációs pontszám **	TPV/r	TPV/r
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
$\geq 5$	47%	13%
Összes beteg	61%	29%

\* Azok a betegek kerültek be, akik nem kaptak ENF-et, és azok is, akiket korábban folyamatosan kezeltek ENF-fel

\*\* A HIV proteáz mutációi az L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D vagy I84V pozícióban  
ENF Enfuvirtid; TPV/r Tipranavir/ritonavir

A legfeljebb a 48. hétig tartó, tartós HIV-1 RNS-csökkenést főleg azoknál a betegeknek figyelték meg, akik tipranavir/ritonavirt és új enfuvirtidet kaptak. Ha a beteg nem kapta az új enfuvirtidet és a tipranavir/ritonavirt, a kezelésre adott válasznak az új enfuvirtid használatával arányos csökkenését figyelték meg 48. héten (lásd az alábbi táblázatot).

**A vírusterhelés átlagos csökkenése a kiindulástól a 48. hétig a RESIST-vizsgálatban résztvevő betegeknek, a vizsgálat megkezdése előtti tipranavir mutációs pontszámuknak és az enfuvirtid alkalmazásának megfelelően**

	Új ENF	Új ENF nélkül*
Tipranavir mutációs pontszám **	TPV/r	TPV/r
0, 1	-2,3	-1,6
2	-2,1	-1,1
3	-2,4	-0,9
4	-1,7	-0,8
$\geq 5$	-1,9	-0,6
Összes beteg	-2,0	-1,0

\* Azok a betegek kerültek be, akik nem kaptak ENF-et, és azok is, akiket korábban folyamatosan kezeltek ENF-fel

\*\* A HIV proteáz mutációi az L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D vagy I84V pozícióban  
ENF Enfuvirtid; TPV/r Tipranavir/ritonavir

#### - *Tipranavir fenotípusos rezisztencia*

A kiindulási (vizsgálat megkezdése előtti), tipranavirrel szembeni fenotípusos rezisztencia változásának mértéke („fold change”) összefüggésben áll a virológiai válasz csökkenésével. Azokat az izolátumokat tekintik érzékenyeknek, amelyeknél a változás a kiindulási értékhez képest kevesebb, mint 3-szoros ( $>0,3$ ), csökkent érzékenységűnek, ha a változás  $\geq 3$ -10-szeres, a 10-szeres változást meghaladó ( $>10$ ) értékénél pedig rezisztenciáról beszélhetünk.

Az egyes mutációk vagy mutációs minták jelentőségére vonatkozó következtetések az újabb adatok tükrében változnak, ezért mindig javasolt a rezisztencia vizsgálati eredmények elemzésének aktuális módszereit figyelembe venni.

## 5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

A hatékony tipranavir-plazmakoncentráció eléréséhez és a napi kétszeri adagolási séma biztosításához alapvető fontosságú a napi kétszeri tipranavir és a kis dóziszú ritonavir egyidejű alkalmazása (lásd 4.2 pont). A ritonavir hatását a máj citokróm P450 CYP3A, az intestinalis P-glikoprotein (P-gp) kiáramlási pumpa és valószínűleg az intestinalis citokróm P450 CYP3A gátlása révén fejt ki. Ahogy az a dózistartomány meghatározására 113 HIV-negatív, egészséges férfi és női önkéntes bevonásával végzett vizsgálatok során bebizonyosodott, a ritonavir növeli a tipranavir  $AUC_{0-12h}$ ,  $C_{max}$  és  $C_{min}$  értékeit, valamint csökkenti a tipranavir clearance-ét. Az 500 mg tipranavirt alacsony dóziszú ritonavirrel (200 mg; naponta kétszer) együtt alkalmazva 29-szeres emelkedést értek el a reggeli, egyensúlyi állapotú minimális plazmakoncentráció mértani középértékeiben, a naponta kétszer alkalmazott 500 mg-os, ritonavir nélkül adott tipranavirrel összehasonlítva.

### Felszívódás

Embereknél a tipranavir felszívódása korlátozott, habár a felszívódás abszolút mértékéről nincsenek adatok. A tipranavir P-gp (P-glikoprotein) szubsztrátum, gyenge P-gp-inhibitor, és úgy tűnik, hogy egyben potens P-gp-induktor is. Az adatok arra utalnak, hogy bár a ritonavir P-gp-inhibitor, az alacsony dóziszú ritonavir és az Aptivus együttes alkalmazása esetén a nettó hatás a javasolt adagolás esetén egyensúlyi állapotban P-gp-indukció. A plazma csúcskoncentráció a dózis beadását követően, a dózis nagyságától függően 1-5 órán belül alakul ki. Ismételt adagolása esetén a tipranavir plazmakoncentrációja alacsonyabb annál, mint ami az egyszeri adagolására vonatkozó adatokból várható lenne, feltehetőleg a májenzimek indukciója miatt. Az egyensúlyi állapot a legtöbb vizsgálati alanynál 7 napos adagolást követően állt be. Az alacsony dóziszú ritonavirrel kombinációban alkalmazott tipranavir egyensúlyi állapotban lineáris farmakokinetikát mutat.

Az 500 mg-os Aptivus kapszula és a 200 mg ritonavir napi kétszeri adása 2-4 héten át, és táplálkozási megszorítás nélkül  $94,8 \pm 22,8 \mu\text{M}$ -os átlagos tipranavir plazma-csúcskoncentrációkat ( $C_{max}$ ) eredményezett nőknél ( $n=14$ ) és  $77,6 \pm 16,6 \mu\text{M}$ -t férfiaknál ( $n=106$ ), ami az alkalmazást követően körülbelül 3 órával volt mérhető. A reggeli dózis előtti átlagos minimális egyensúlyi koncentráció  $41,6 \pm 24,3 \mu\text{M}$  volt nőknél és  $35,6 \pm 16,7 \mu\text{M}$  férfiaknál. A tipranavir  $AUC$  12 óránkénti adagolás esetén átlagosan  $851 \pm 309 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  ( $CL=1,15 \text{ l/h}$ ) volt nőknél és  $710 \pm 207 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  ( $CL=1,27 \text{ l/h}$ ) férfiaknál. Az átlagos felezési idő 5,5 óra (nők) és 6,0 óra (férfiak) volt.

### Táplálék hatása az orális felszívódásra

A táplálék javítja a tipranavir/ritonavir tolerálhatóságát. Ezért az alacsony dóziszú ritonavirrel együttadott Aptivus-t étkezés közben kell bevenni.

Az alacsony dóziszú ritonavirrel alkalmazott tipranavir felszívódása savkötők (antacidumok) jelenlétében csökkent (lásd 4.5 pont).

### Eloszlás

A tipranavir nagymértékben kötődik plazmafehérjékhez ( $> 99,9\%$ ). Tipranavirt ritonavir nélkül kapó egészséges önkéntesektől és HIV-1 pozitív betegektől származó klinikai mintákban a szabad tipranavir átlagos frakciója a plazmában hasonló volt a két csoportban (egészséges önkéntesek  $0,015\% \pm 0,006\%$ ; HIV-pozitív alanyok  $0,019\% \pm 0,076\%$ ). A plazma össztipranavir-szintje ezekben a mintákban  $9-82 \mu\text{M}$  volt. A tipranavir szabad frakciója ebben a koncentrációtartományban függetlenül látszott a teljes koncentrációtól.

A tipranavir humán liquorban ill. ondóban való eloszlására vonatkozóan nem végeztek vizsgálatokat.

### Biotranszformáció

Humán máj mikroszómákkal végzett *in vitro* metabolikus vizsgálatok azt mutatták, hogy a citokróm enzimek közül elsősorban a CYP 3A4 felelős a tipranavir metabolizálásáért.

A tipranavir oralis clearance-e ritonavir hozzáadását követően csökkent, ami arra utalhat, hogy csökken a szer „first pass” clearance-e a tápcsatornában és a májban.

A tipranavir minimális mértékben metabolizálódik alacsony dózisú ritonavir jelenlétében. Egy <sup>14</sup>C-tipranavirrel végzett humán vizsgálatban (500 mg <sup>14</sup>C-tipranavir-200 mg ritonavirrel, naponta kétszer) a változatlan tipranavir volt túlsúlyban, és a teljes plazma radioaktivitás legalább 98,4%-áért volt felelős 3, 8 ill. 12 órával a szer beadását követően. Csak néhány metabolitot találtak a plazmában, és valamennyi csak nyomokban volt jelen (a plazma radioaktivitás legfeljebb 0,2%-a). A székletben a változatlan tipranavir volt felelős a faecalis radioaktivitás többségéért (faecalis radioaktivitás 79,9%-a). A székletben legnagyobb mennyiségben a tipranavir egy hidroxil metabolitja volt jelen, mely a faecalis radioaktivitás 4,9%-át tette ki (a dózis 3,2%-a). A vizeletben a változatlan tipranavirt csak nyomokban lehetett kimutatni (a vizelet-radioaktivitás 0,5%-a). A vizeletben legnagyobb mennyiségben a tipranavir egy glükoronid-konjugált metabolitja volt jelen, mely a vizelet-radioaktivitás 11%-át tette ki (a dózis 0,5%-a).

### Elimináció

500 mg tipranavirt 200 mg ritonavirrel naponta kétszer kapó, egyensúlyi állapotot elért egyéneknél (n=8) <sup>14</sup>C-tipranavir alkalmazása során a legnagyobb radioaktivitás (átlagosan 82,3%) a székletben jelentkezett, míg a vizeletben az alkalmazott radioaktív dózisonak átlagosan csak 4,4%-a jelent meg. Ezen kívül, a legtöbb radioaktív vegyület (56%) a beadást követő 24-96 óra közötti intervallumban ürült ki. A tipranavir/ritonavir effektív átlagos felezési ideje egészséges önkénteseknél (n=67) és HIV-fertőzött felnőtt betegekénél (n=120) megközelítőleg 4,8, ill. 6 óra volt, naponta kétszer 500 mg/200 mg-os dózist alkalmazva, egyensúlyi állapotban, könnyű ételek fogyasztása mellett.

### Különleges betegcsoportok

Bár a jelenleg rendelkezésre álló adatok határozott elemzés végzéséhez korlátozottak, arra utalnak, hogy a farmakokinetikai profil nem változik idős embereknél, és összehasonlítható a különböző rasszok között. Ezzel szemben a RESIST-1 és RESIST-2 vizsgálatok azt mutatták, hogy az egyensúlyi állapotot elért betegekénél a tipranavir minimális plazmakoncentrációja 10-14 órával a szer beadását követően nőknél általában magasabb volt, mint férfiaknál. Négyhetes, 500 mg Aptivus-200 mg ritonavir kombinációval történő, naponta kétszer alkalmazott kezelés után a tipranavir minimális koncentrációja átlagosan 43,9 µM volt nőknél és 31,1 µM férfiaknál. Ez a koncentrációkban észlelt különbség nem teszi szükségessé a dózis módosítását.

### Vesekárosodás

A tipranavir farmakokinetikáját csökkent vesefunkciójú betegekénél nem vizsgálták. Mivel azonban a tipranavir vesén keresztüli kiürülése elhanyagolható, a teljes test-clearance csökkenése a csökkent vesefunkciójú betegekénél nem valószínű.

### Májkárosodás

Egy 9, enyhe májfunkciós zavarban (Child-Pugh A) szenvedő beteget 9 egészségessel összehasonlító tanulmányban a tipranavir és a ritonavir farmakokinetikai diszpozíciója egyszeri és ismételt adagolás kapcsán is megemelkedett a májfunkciós zavarban szenvedő betegekénél, de a klinikai tanulmányokban megfigyelt tartományon belül maradt. Enyhe májfunkciós zavarban szenvedő betegekénél nincs szükség a dózis módosítására, de a betegeket szigorúan ellenőrizni kell (lásd 4.2 és 4.4 pont).

A közepesen súlyos (Child-Pugh B) vagy súlyos (Child-Pugh C) májfunkciós zavar tipranavir, ill. ritonavir többszörös dózisú farmakokinetikájára gyakorolt hatását ezidáig nem vizsgálták. A tipranavir közepesen súlyos vagy súlyos májkárosodás esetén ellenjavallt (lásd 4.2 és 4.3 pont).

### Gyermekek és serdülők

Kimutatták, hogy a belsőleges oldat biohasznosulása jobb, mint a lágy kapszula gyógyszerformáé.

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Toxikológiai állatkísérleteket önmagában a tipranavirrel egereken, patkányokon és kutyákon, illetve a ritonavirrel kombinációban (3,75:1 m/m arányban) patkányokon és kutyákon végeztek. A tipranavir/ritonavir kombinációt használó vizsgálatokban nem találtak semmilyen további toxikológiai hatást az önmagában adott tipranavirrel végzett vizsgálatokban tapasztaltakhoz képest.

A toxikológiailag vizsgált valamennyi fajnál az ismételten adott tipranavir döntően a gastrointestinalis rendszere (hányás, lágy széklet, hasmenés) és a májra (hypertrophia) fejtett ki hatást. A hatások a kezelés leállítását követően megszűntek. További változások közé tartozik a patkányoknál nagy dózisok esetén észlelt vérzés (rágcsáló-specifikus). A patkányoknál megfigyelt vérzés megnyúlt prothrombin idővel (PT) és aktivált parciális thromboplastin idővel (APTT) és bizonyos K-vitamin függő faktorok csökkenésével járt. Patkányoknál a tipranavir és az E-vitamin TPGS (d-alfa-tokoferol polietilén-glikol 1000-szukcinát) formájában, 2,322 NE/m<sup>2</sup> dózis felett történő együttadása jelentősen növelte az aladási paraméterekre, vérzéses eseményekre és a halálózásra gyakorolt hatásokat. A tipranavirrel kutyákon végzett preklinikai vizsgálatokban a koagulációs paraméterekre kifejtett hatást nem észleltek. A tipranavir és E-vitamin együttadását kutyákon nem vizsgálták.

Ezeknek a hatásoknak a többsége az ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban olyan szisztémás expozíciós szinteknél jelentkezett, amelyek megfelelnek vagy alatta vannak a javasolt klinikai dózisok esetén létrejövő humán expozíciós szinteknek.

Humán trombocitákkal végzett *in vitro* vizsgálatokban azt találták, hogy a tipranavir az Aptivus/ritonavir kombinációt kapó betegeknél megfigyelt expozícióhoz hasonló mennyiségben gátolja a trombocita-aggregációt (lásd 4.4 pont) és egy *in vitro* sejtmodellel a tromboxán A<sub>2</sub>-kötődést. Ezeknek a felismeréseknek a klinikai jelentősége nem ismert.

Egy patkányokon tipranavirrel végzett, a javasolt klinikai dózisok esetén létrejövő emberi expozíciónak megfelelő szisztémás expozíciós szintek (AUC) esetén nem figyeltek meg a párázásra vagy fogamzóképessegre kifejtett mellékhatást. Olyan szisztémás gyógyszerexpozíciós szinteket létrehozó anyai adagolás esetén, amely hasonló vagy alatta van a javasolt klinikai dózisok esetén létrejövőnek, a tipranavir nem okozott teratogén hatást. Patkányoknál a klinikai dózisok esetén létrejövő humán expozíció 0,8-szeresének megfelelő tipranavir-expozíció esetén magzati toxicitást (csökkent sternum csontosodás és csökkent testsúly) figyeltek meg. A tipranavirrel patkányokon végzett pre- és postnatalis fejlődési vizsgálatokban az utódok növekedésének gátlását figyelték meg minden, a humán expozíció körülbelül 0,8-szeresének megfelelő anyai toxicitást okozó dózisok esetén.

Az egereken és patkányokon végzett karcinogenitási vizsgálatok ezen fajokra specifikus daganatképző tulajdonságot tártak fel, aminek nem tulajdonítanak klinikai jelentőséget. Az *in vitro* és *in vivo* tesztorozatban nem találtak bizonyítékot a tipranavir genetikai toxicitására vonatkozóan.

## 6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

### 6.1 Segédanyagok felsorolása

Makrogol  
E-vitamin  
Polietilén-glikol-szukcinát  
Tisztított víz  
Propilénglikol  
Kapriilsav/kapriinsav mono/diglicerid származékai  
Szukralóz  
Butter mint (ízesítő)  
Vajkaramella (Butter toffee ízesítő)



Aszkorbinsav

## 6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

## 6.3 Felhasználhatósági időtartam

30 hónap.

Alkalmazás közbeni tárolás: a palack első felbontását követően 60 nap. Javasolt, hogy a beteg írja fel a címkére és/vagy a kartondobozra a palack felbontásának idejét.

## 6.4 Különleges tárolási előírások

15°C alatt nem tárolható. Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!

## 6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Barna színű üvegpalack, két részből álló, műanyag, gyermekbiztonsági zárókupakkal (külső héj nagy sűrűségű polietilén (HDPE), belső réteg polipropilén gyanta, laminált polietilén hab béléssel. Egy csomagban 1db 95 ml belsőleges oldatot tartalmazó palack van, 5 ml-es, átlátszó, polipropilén szájfecskendővel, HDPE fecskendő kupakkal készült, a palack és a fecskendő összeszereléséhez szükséges, átlátszó, LDPE csatlakozó feltéttel.

## 6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az Aptivus bevétele előtt ellenőrizni kell, hogy a belsőleges oldat tiszta-e, vannak-e kristályok vagy egyéb részecskék a palack alján. Kis mennyiségű kristály lehet a palackban, ami a termék hatásosságát és biztonságosságát nem befolyásolja. Ezek a kristályok jellemzően papírvékonyosságú bevonatot képeznek a palack alján, ha a palackot felfordítják. A mérőeszközzel végzett adagolás akkor is pontos, ha ezek a kristályok megfigyelhetők. Ha a palack alján vékony rétegnél több van, vagy bizonytalan a megfigyelhető kristályok mennyisége, a palackot minél hamarabb vissza kell vinni cseréjére. A palack cseréjéig a betegnek folytatnia kell a belsőleges oldat szedését a szokásos dózisban.

A beteget figyelmeztetni kell, hogy figyeljék a kristályok megjelenését.

A pontos dózist a mellékelt szájfecskendővel és a csatlakozó feltét felhasználásával kell kimérni a következők szerint:

1. Nyissa ki a palackot úgy, hogy a kupakot lenyomja és az óramutató járásával ellenkezőleg elfordítja.
2. Vegye le a szájfecskendő hegyét védő kupakot (a kupak nincs a szájfecskendőn, ha első alkalommal használja) és illessze a szájfecskendőt a palack nyakán lévő csatlakozó feltétbe. Ellenőrizze, hogy a szájfecskendő szorosan van-e a helyén.
3. Fordítsa fel a palackot, és óvatosan szívja ki a szükséges Aptivus belsőleges oldat mennyiséget.
4. Azonnal adja be az Aptivus belsőleges oldatot. Az egyszerre kiszívható maximális mennyiség 5 ml (500 mg tipranavirnek megfelelő), ami egy 1,33 m<sup>2</sup>-nél nagyobb testfelületű gyermek maximális egyszeri adagja.
5. Használat után helyezze vissza a szájfecskendőre a kupakot.

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

**7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

**8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/05/315/002

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/  
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

*A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005. október 25.*

*A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. június 19.*

**10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## **II. MELLÉKLET**

- A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT  
FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS  
HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB  
FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER  
BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA  
VONATKOZÓAN**

## **A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

## **B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

## **C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések**

Erre a készítményre az időszakos gyógyszerbiztonsági jelentéseket a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

## **D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## **A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

### **KARTONDOBOZ/KÜLSŐ CSOMAGOLÁS**

#### **1. A GYÓGYSZER NEVE**

Aptivus 250 mg lágy kapszula  
tipranavir

#### **2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

250 mg tipranavir lágy kapszulánként

#### **3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA**

Makrogol-glicerín-éter-ricinoleátot, szorbitot és etanolt tartalmaz (további információért lásd a mellékelt betegájékoztatót).

#### **4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

120 darab lágy kapszula

#### **5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

#### **6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### **7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES**

#### **8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

#### **9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.  
Alkalmazás közbeni tárolás: a tartály első felbontását követően 60 nap (legfeljebb 25°C-on tárolva).  
A tartály felbontásának dátuma:

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/05/315/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Aptivus 250 mg

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC: {szám} [termékkód]

SN: {szám} [sorozatszám]

NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]



## A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### TARTÁLY/KÖZVETLEN CSOMAGOLÁS

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

Aptivus 250 mg lágy kapszula  
tipranavir

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg tipranavir lágy kapszulánként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Makrogol-glicerín-ricinoleátot, szorbitot és etanolt tartalmaz (további információért lásd a mellékelt betegtájékoztatót).

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

120 darab lágy kapszula

#### 5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

#### 6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

#### 9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.  
Alkalmazás közbeni tárolás: a tartály első felbontását követően 60 nap (legfeljebb 25°C-on tárolva).  
A tartály felbontásának dátuma:

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/05/315/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

**A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****KARTONDOBOZ/KÜLSŐ CSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Aptivus 100 mg/ml belsőleges oldat  
tipranavir

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Milliliterenként 100 mg tipranavirt tartalmaz

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

95 ml belsőleges oldat (1 palack)  
Szájfecskendő

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazás.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

15°C alatt nem tárolható! Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!  
A palack első felnyitását követően a készítmény 60 napig használható.  
A palack felbontásának dátuma:

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/05/315/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Aptivus 100 mg/ml

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC: {szám} [termékkód]

SN: {szám} [sorozatszám]

NN: {szám} [nemzeti visszatérítési vagy nemzeti azonosító szám]

**A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK****PALACK/KÖZVETLEN CSOMAGOLÁS****1. A GYÓGYSZER NEVE**

Aptivus 100 mg/ml belsőleges oldat  
tipranavir

**2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE**

Milliliterenként 100 mg tipranavirt tartalmaz

**3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA****4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM**

95 ml

**5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)**

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
Szájon át történő alkalmazásra.

**6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELLYEL SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

**7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES****8. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

15°C alatt nem tárolható! Hűtőszekrényben nem tárolható! Nem fagyasztható!  
A palack első felnyitását követően a készítmény 60 napig használható.  
Az első felbontás dátuma:

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/05/315/002

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Aptivus 250 mg lágy kapszula  
tipranavir

**Mielőtt elkezdni szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag Önnek írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Önéhez hasonlóak.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Aptivus és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Aptivus alkalmazása előtt
3. Hogyan kell szedni az Aptivus-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Aptivus-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

**Ha az Aptivus-t gyermeke számára írják fel, kérjük, a betegtájékoztatóban található információkat tekintse úgy, hogy azok gyermekére vonatkoznak. (Ebben az esetben olvassuk az „Ön” helyett az „Ön gyermeke” kifejezést értse.)**

### **1. Milyen típusú gyógyszer az Aptivus és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az Aptivus hatóanyagként tipranavirt tartalmaz. A proteáz enzim-gátlók csoportjába tartozik, és a Humán Immundeficiencia Vírus (HIV) által okozott fertőzés kezelésére szolgál. Azt a proteáznak nevezett enzimet gátolja, amelyik a HIV szaporodásához szükséges. Amikor az enzim gátlódik, a vírus nem tud a szokásos módon szaporodni, és lelassul a fertőzés folyamata. Az Aptivus-t együtt kell szedni a következő szerek valamelyikével:

- alacsony dóziszú ritonavirrel (ez elősegíti, hogy az Aptivus elég magas koncentrációt érjen el a vérben)
- egyéb, a HIV kezelésére szolgáló gyógyszerekkel. A kezelőorvos Önnel együtt dönt arról, hogy Önnek melyik gyógyszert kell szednie. Ez például a következőktől függ:
  - milyen más gyógyszert kapott már korábban a HIV kezelésére
  - melyik gyógyszerrel szemben ellenálló (rezisztens) az Ön HIV-vírusa. Ha a HIV-vírus ellenálló bizonyos HIV-gyógyszerekkel szemben, ez azt jelenti, hogy nem olyan hatékony vagy egyáltalán nem hat Önnél.

Az Aptivus specifikusan olyan HIV kezelésére alkalmazható, amely ellenálló a legtöbb egyéb proteáz-gátlóval szemben. A kezelés elkezdése előtt kezelőorvosa vért fog venni a HIV rezisztencia vizsgálatára. Ezek a vizsgálatok fogják megerősíteni, hogy az Ön HIV-vírusa ellenálló a legtöbb proteáz-gátlóval szemben. Ezért Önnél az Aptivus-kezelés a megfelelő terápia. Ön nem szedheti az Aptivus-t, ha korábban még sosem kapott retrovírus-ellenes kezelést, vagy más retrovírus-ellenes kezelés is szóba jön Önnél.

Az Aptivus lágy kapszula

- 12 éves vagy 12 év feletti serdülők
- felnőttek kezelésére javallt.



## 2. Tudnivalók az Aptivus alkalmazása előtt

**Az Aptivus-t alacsony dózisú ritonavirrel és más retrovírus-ellenes gyógyszerekkel együtt kell szednie. Ezért fontos, hogy ezeket a gyógyszereket is ismerje. Ezért figyelmesen el kell olvasnia a ritonavir és az egyéb retrovírus-ellenes gyógyszerek betegtájékoztatóit. Ha további kérdései vannak a ritonavirrel vagy az Önnek felírt többi gyógyszerrel kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.**

### Ne alkalmazza az Aptivus-t:

- Ha allergiás a tipranavirre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha Ön mérsékelt vagy súlyos májbetegségben szenved. Kezelőorvosa vért fog venni Öntől, hogy meghatározza, mennyire működik jól az Ön mája (májfunkció). A májfunctiótól függően előfordulhat, hogy az Aptivus-kezelést későbbre halasztják vagy leállítják.
- Ha Ön jelenleg a következő hatóanyagú gyógyszereket szedi:
  - rifampicin (tuberkulózis kezelésére)
  - cizaprid (gyomorproblémák kezelésére)
  - pimozid vagy szertindol (tudathasadás kezelésére)
  - kvetiapin (tudathasadás, bipoláris zavar és súlyos depresszív zavar kezelésére)
  - lurazidon (tudathasadás kezelésére)
  - triazolám vagy midazolám (szájön át). Ezek a gyógyszerek a szorongás és alvászavarok kezelésére szolgálnak.
  - ergotamin-származékok (fejfájás kezelésére)
  - asztemizol vagy terfenadin (allergia vagy szénanátha kezelésére)
  - szimvasztatin vagy lovasztatin (a vér koleszterinszintjének csökkentésére)
  - amiodaron, bepridil, flekaidin, propafenon vagy kinidin (szívbetegségek esetén használatos gyógyszerek)
  - metoprolol (szívelégtelenség kezelésére)
  - alfuzozin és szildenafil (ha egy ritka érbetegség kezelésére használják, amit a tüdőverőerekben kialakult emelkedett vérnyomás jellemez)
  - kolhicin (amikor köszvényes fellángolások kezelésére alkalmazzák vese- vagy májbetegségben szenvedőknél).

Ne szedjen orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó készítményt (depresszió kezelésére szolgáló gyógynövénykészítmény). Ez akadályozhatja az Aptivus megfelelő hatását.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Aptivus szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön a következők bármelyikében szenved:

- A vagy B típusú hemofília (vérzékenység)
- Cukorbetegség
- Májbetegség

Ha Önnek

- magasak a májfunctiós értékei
  - B vagy C típusú májgyulladás van,
- akkor az Aptivus-kezelés alatt fokozott a súlyos és potenciálisan halálos májelégtelenség veszélye. Kezelőorvosa az Aptivus-kezelés előtt és alatt vérvizsgálattal ellenőrzi az Ön májműködését. Amennyiben Ön májbetegségben vagy hepatitiszben szenved, előfordulhat, hogy kezelőorvosa kiegészítő vizsgálatokat is szükségesnek tart. Azonnal orvoshoz kell fordulnia, ha májgyulladás tüneteit észleli. Ezek a következők:

- láz
- általános rossz közérzet
- hányinger (gyomorrontás)
- hányás
- hasi fájdalom
- fáradtság
- sárgaság (a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése).

### Az Aptivus nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést

Önnek tisztában kell lennie azzal, hogy továbbra is kialakulhatnak Önnél a HIV-betegséggel összefüggő fertőzések vagy más betegségek. Ezért állandó kapcsolatban kell maradnia kezelőorvosával. E gyógyszer szedése ellenére Ön továbbra is terjesztheti a HIV-fertőzést, habár hatásos retrovírus-ellenes kezelés ennek kockázatát csökkenti. Beszélje meg kezelőorvosával, hogy milyen óvintézkedések szükségesek mások megfertőzésének elkerülése érdekében.

### Bőrkiütés:

Enyhe vagy közepesen súlyos bőrkiütést, többek között

- csalánkiütést
- lapos vagy kiemelkedő kis piros foltokkal járó bőrkiütést
- napfényérzékenységet

jelentettek 10 Aptivus-t kapó betegből körülbelül 1-nél. Azoknál a betegeknél, akiknél bőrkiütés jelentkezett, a következők is előfordultak:

- ízületi fájdalom vagy ízületi merevség
- szorító érzés a torokban
- a test egészére kiterjedő viszketés.

Előrehaladott HIV-infekcióban (AIDS) szenvedő betegeknél, illetve, akik kórelőzményében opportunist fertőzés szerepel, korábbi fertőzésekből származó gyulladáshoz társuló tünetek jelenhetnek meg nem sokkal a HIV-ellenes kezelés elkezdését követően. Ezen tünetek megjelenését a szervezet immunrendszerében bekövetkező javulásnak tulajdonítják, mely révén képes harcolni a korábban tünetet nem okozó, már meglevő fertőzések ellen. Ha bármilyen fertőzéses tünetet észlel (például láz, megnagyobbodott nyirokcsomók), kérjük, azonnal értesítse kezelőorvosát.

Az opportunist fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer az egészséges testi szöveteket támadja meg) szintén előfordulhatnak, miután elkezdte szedni a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszereket. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha bármilyen fertőzésre utaló tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

Értesítse kezelőorvosát, ha ájulásérzést vagy szabálytalan szívverést tapasztal. Az alacsony dózisu ritonavirrel együtt adott Aptivus változásokat okozhat a szívritmusában és szívének elektromos tevékenységében. Ezek a változások EKG-val (elektrokardiogram) kimutathatók.

Csontrendszeri problémák: Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezője közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magas testtömeg-index. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük, jelezze kezelőorvosának.

### **Gyermekek**

Az Aptivus lágy kapszula 12 év alatti gyermekeknél nem alkalmazható.

### **Idősek**

Ha Ön 65 évesnél idősebb, kezelőorvosa csak gondos mérlegelés után ír fel Önnek Aptivus lágy kapszulát és kezelését szigorúan ellenőrizni fogja. A ritonavirt korlátozott számú 65 éves vagy idősebb betegnél alkalmazták.

### **Egyéb gyógyszerek és az Aptivus**

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is. Ez **nagyon fontos**. Ha Ön bizonyos típusú gyógyszereket együtt szed az Aptivus-szal és a ritonavirrel, erősítheti vagy gyengítheti ezeknek a gyógyszereknek a hatását. Ezeket a hatásokat kölcsönhatásnak

hívják, és súlyos mellékhatásokhoz vezethetnek, vagy megakadályozhatják betegségére megfelelő kezelését.

#### Kölcsönhatás más HIV-gyógyszerekkel:

- etravirin - a HIV-gyógyszerek nem nukleozid transzkriptáz-gátlóknak (NNRTI-knek) is hívott osztályába tartozik. Az etravirin Aptivusszal való együttes szedése nem javasolt.
- abakavir és zidovudin. Ezek a nukleozid reverz transzkriptáz-gátló (NRTI) HIV-gyógyszerek csoportjába tartoznak. Kezelőorvosa csak akkor rendel Önnek abakavirt és zidovudint, ha Ön nem szedhet más NRTI-t.
- didanozin: Ha Ön didanozin bélben oldódó tablettát szed, azt az Aptivus bevétele előtt vagy után legalább 2 órával kell bevennie.
- emtricitabin: Ha Ön emtricitabint szed, akkor az Ön vesefunkcióját ellenőrizni kell az Aptivus-kezelés megkezdése előtt.
- rilpivirin: ha Ön rilpivirint szed, kezelőorvosa szoros megfigyelés alatt fogja tartani az állapotát.
- Proteáz-gátlók (inhibitorok) (PI-k): Az Aptivus szedése nagymértékben csökkentheti az egyéb HIV proteáz-gátlók szintjét a vérben. A proteáz-gátlók, például amprenavir, atazanavir, lopinavir és szakvinavir szintje csökken.  
Ha az Aptivus-t atazanavirral szedi együtt, ez nagyon megemelheti az Aptivus és ritonavir vérszintjét.  
Kezelőorvosa gondosan mérlegeli, hogy Önt Aptivus és ezen proteáz-gátlók kombinációjával kezelje-e.

#### Egyéb gyógyszerek, amelyek az Aptivus-szal kölcsönhatásba léphetnek:

- szájon át szedett fogamzásgátlók/hormonpótló-kezelés (HRT). Ha Ön fogamzásgátló tablettát szed a terhesség megelőzésére, kiegészítő vagy más típusú fogamzásgátló módszert (pl. mechanikus módszert, óvszert) kell alkalmaznia. Általánosságban nem javasolt az Aptivus és ritonavir együttes szedése a szájon át szedhető fogamzásgátlókkal vagy hormonpótlókkal (HRT-vel). Forduljon kezelőorvosához, ha folytatni akarja a fogamzásgátló tablettá vagy HRT szedését. Ha Ön fogamzásgátló tablettát vagy HRT-t szed, nagyobb az esélye bőrkiütés kialakulásának az Aptivus szedése alatt. Ha bőrkiütés jelentkezik, az általában enyhe vagy közepesen súlyos. Forduljon kezelőorvosához, mivel átmenetileg szükség lehet az Aptivus vagy a fogamzásgátló, illetve HRT leállítására
- karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin (epilepszia kezelésére) - Ezek a szerek csökkentik az Aptivus hatékonyságát.
- szildenafil, vardenafil, tadalafil (a merevedés létrehozására és fenntartására szolgáló gyógyszerek). A szildenafil és vardenafil hatása valószínűleg erősödik, ha Aptivus-szal együtt szedik. Nem vehet be tadalafilt, csak ha már legalább 7 napja szedi az Aptivus-t.
- omeprazol, ezomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol (protonpumpa-gátlók, amelyek csökkentik a gyomorsavtermelést)
- metronidazol (fertőzések kezelésére)
- diszulfiram (alkoholfüggőség kezelésére)
- buprenorfin/naloxon (súlyos fájdalom kezelésére szolgáló gyógyszerek)
- ciklosporin, takrolimus, szirolimusz (a szervkilökődés megelőzésére (az immunrendszer működésének elnyomására) szolgáló gyógyszerek)
- warfarin (a trombózis kezelésére és megelőzésére szolgáló gyógyszer)
- digoxin (szívritmuszavarok és szívelégtelenség kezelésére)
- gombaellenes szerek, mint flukonazol, itrakonazol, ketokonazol vagy vorikonazol

#### A következő gyógyszerek nem javasoltak:

- flutikazon (asztma kezelésére)
- atorvasztatin (a vér koleszterinszintjének kezelésére)

- szalmeterol (aszma hosszútávú fenntartó kezelésére és a krónikus obstruktív tüdőbetegségben jelentkező hörgőgörcs megelőzésére)
- boszentán (a tüdő verőereiben kialakuló magas vérnyomás kezelésére)
- halofantrin vagy lumefantrin (malária kezelésére)
- tolterodin (túlműködő hólyag kezelésére; tünete lehet a gyakori vizezés, sürgető vizezés vagy késztetéses inkontinencia)
- boceprevir és telapravir (a C-típusú májgyulladás (hepatítisz) kezelésére)
- kobicisztát és kobicisztát-tartalmú gyógyszerek (a HIV-gyógyszerek hatásosságának növelésére szokták alkalmazni őket).

Az Aptivus csökkentheti bizonyos gyógyszerek hatékonyságát, például:

- metadon, meperidin (petidin), morfin helyettesítőként használva

Lehet, hogy orvosának csökkentenie vagy növelnie kell más gyógyszerek dózisát, amelyeket az Aptivus-szal együtt szed. Ilyenek például:

- rifabutin és klaritromicin (antibiotikumok)
- teofillin (aszma kezelésére)
- dezipramin, trazodon és bupropion (depresszió kezelésére; a bupropiont dohányzásról történő leszoktatáskor is adják)
- midazolám (injekcióban adva); a midazolám egy nyugtató, amelyet a szorongás kezelésére, valamint altatóként használnak
- rozuvasztatin vagy pravasztatin (a vér koleszterinszintjének csökkentésére)
- kolhicin (normál vese- és májműködés esetén köszvényes fellángolások kezelésére szokták alkalmazni).

Ha Ön alumínium- és magnézium-alapú savcsökkentőt szed (emésztési zavar/gasztroözofágális reflux kezelésére), az Aptivus és a savcsökkentők bevétele között legalább 2 órának kell eltelnie.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha a vérlemezék működését gátló gyógyszert, például véralvadásgátló szert (vérhígítót) vagy E-vitamint szed. Előfordulhat, hogy ilyen esetben kezelőorvosa bizonyos óvintézkedések megtételét mérlegeli.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Nem ismert, hogy az Aptivus biztonságosan alkalmazható-e terhesség alatt. Nem szoptathat, mivel a csecsemő megfertőződhet a HIV vírussal az anyatejen keresztül. Lásd még a 2. pont alatt „Szájon át szedett fogamzásgátlók/hormonpótló-kezelés (HRT)”.

Az Aptivus kis mennyiségű alkoholt tartalmaz (lásd *Az Aptivus kapszula etanolt tartalmaz*).

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Aptivus bizonyos mellékhatásai befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (pl. szédülés és álmosság). Ha Önnél ezek előfordulnak, nem vezethet gépjárművet és nem kezelhet gépeket.

### **Az Aptivus kapszula etanolt, makrogol-glicerín-ricinoleátot és szorbitot (E420-at) tartalmaz**

Az Aptivus 7 térfogat% etanolt (alkohol) (legfeljebb 400 mg napi adagonként, 8 ml sörrel, vagy kevesebb, mint 4 ml borral megegyező adag) tartalmaz. Alkoholprobléma esetén a készítmény ártalmas. Terhes vagy szoptató nő, gyermekek és magas rizikófaktorú betegek (pl.: májbetegség vagy epilepszia) esetén ez megfontolandó.

Az Aptivus makrogol-glicerín-ricinoleátot is tartalmaz, ami gyomortáji kellemetlen érzést és hasmenést okozhat.

A gyógyszer szorbitot tartalmaz. Amennyiben kezelőorvosa korábban már figyelmeztette Önt, hogy bizonyos cukrokra érzékeny, keresse fel kezelőorvosát, mielőtt elkezdi szedni ezt a gyógyszert.

### 3. Hogyan kell szedni az Aptivus-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Az Aptivus-t ritonavirrel együtt kell szednie.

A készítmény ajánlott adagja felnőtteknél vagy 12 éves és 12 év feletti serdülőknél:

- 500 mg (két 250 mg kapszula) Aptivus
- 200 mg (két 100 mg kapszula) ritonavirrel együtt alkalmazva, naponta kétszer, étkezés közben.

Szájon át történő alkalmazásra.

Az Aptivus kapszulát étkezés közben kell bevenni.

Ezt a gyógyszert mindig más retrovírus-ellenes gyógyszerekkel kombinációban szedje. Ezen szerek esetén is követnie kell a csomagolásukban levő betegtájékoztatóban szereplő utasításokat.

Az Aptivus-t a kezelőorvos utasításának megfelelő ideig kell alkalmaznia.

#### **Ha az előírtnál több Aptivus-t vett be:**

Mihamarabb tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben az előírt Aptivus dózisonál többet vett be.

#### **Ha elfelejtette bevenni az Aptivus-t**

Ha egy adag Aptivus vagy ritonavir bevitelével több, mint 5 órát késett, várja meg a következő adag Aptivus vagy ritonavir bevitelének eredetileg tervezett idejét, és csak akkor vegye be a következő adagot. Amennyiben egy adag bevétele kevesebb, mint 5 órát késett, akkor a kimaradt adagot azonnal vegye be, a következő ritonavirrel együtt alkalmazott Aptivus adagot pedig az eredetileg tervezett időben alkalmazza.

Ne vegyen be kétszeres adagot az elfelejtett adag pótlására.

#### **Ha idő előtt abbahagyja az Aptivus alkalmazását**

Kimutatták, hogy ha valamennyi adagot a megfelelő időben veszi be:

- az jelentősen növeli a retrovírus-ellenes gyógyszerkombináció hatásosságát
- csökkenti annak az esélyét, hogy a HIV-vírusa ellenállóvá válik a retrovírus-ellenes szerekkel szemben.

Ezért fontos, hogy folytassa az Aptivus készítmény helyes, a fent leírtaknak megfelelő szedését. Csak a kezelőorvos utasítása esetén hagyja abba az Aptivus szedését.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

### 4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-kezelés során előfordulhat testtömeg-növekedés, valamint a vér zsír- és cukorszintjének megemelkedése. Ezek részben a megjavult egészségi állapothoz és az életmódhoz köthetők, a vérzsírok esetében pedig olykor magukhoz a HIV-ellenes gyógyszerekhez. A kezelőorvos vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Nehéz lehet megkülönböztetni, hogy

- mely mellékhatást okozza az Aptivus
- melyet az Ön által szedett egyéb gyógyszerek
- melyek azok, amelyek a HIV-fertőzés szövődményei.

Ezért nagyon fontos, hogy amennyiben az egészségi állapotában változás következik be, tájékoztassa erről kezelőorvosát.

### **Súlyos mellékhatások az Aptivus-kezelés során:**

- Kóros májfunkció
  - májgyulladás és a máj elzsírosodása
  - májelégtelenség. Ez halálhoz vezethet
  - emelkedett bilirubinszintek (a hemoglobin lebomlási terméke)  
Orvoshoz kell fordulnia, ha a következők bármelyikét észleli:
    - étvágytalanság
    - hányinger (rosszullét)
    - hányás és/vagy sárgaság, amelyek májbetegség tünetei lehetnek.
- Vérzés
  - \*Vérzés az agyban. Ez tartós rokkantsághoz vagy halálhoz vezethet, és a klinikai vizsgálatok során előfordult néhány Aptivus-szal kezelt betegnél. Ezen betegek többségénél a vérzésnek más oka is lehetett, például más betegség, vagy egyéb olyan gyógyszer, ami vérzést okozhat.

### **Lehetséges mellékhatások**

#### Nagyon gyakori: 10 beteg közül több, mint egyet érinthet

- hasmenés
- hányinger (gyomorrontás)

#### Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb egyet érint

- hányás
- hasfájás
- puffadás (gyakrabban szélgörcsök)
- fáradtság
- fejfájás
- enyhe bőrkiütések, pl. csalánkiütés, vagy lapos vagy kiemelkedő kis, piros foltok
- a vér lipid (vérzsír) szintjének emelkedése
- diszpepszia (emésztési zavar)

#### Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb egyet érint

- a vörösvértestek és fehérvérsejtek számának csökkenése
- a vérlemezkék számának csökkenése
- allergiás (túlérzékenységi) reakciók
- étvágy csökkenése
- cukorbetegség
- emelkedett vércukorszint
- a koleszterin szintjének emelkedése a vérben
- álmatlanság és egyéb alvászavarok
- álmoság
- szédülés
- zsibbadás és/vagy bizsergés és/vagy fájdalom a lábakban vagy kezekben
- légzési nehézség
- gyomorégés
- hasnyálmirigy-gyulladás
- bőrgyulladás
- viszketés
- izomgörcsök
- izomfájdalom
- vesebetegség
- influenzaszerű tünetek (rossz közérzet)
- láz

- fogyás
- az amiláz (hasnyálmirigy enzim) emelkedett vérszintje
- emelkedett májenzim-aktivitás
- májsejtkárosodással együtt járó hepatítisz (májgyulladás) egy mérgezőanyag hatásának következtében

Ritka: 1000 beteg közül legfeljebb egyet érint

- májelégtelenség (beleértve a halálos kimenetelű eseteket is)
- hepatítisz (májgyulladás)
- a máj elzsírosodása
- a bilirubin (hemoglobin lebomlási termék) emelkedett vérszintje
- kiszáradás
- az arc lesoványodása
- koponyaűri vérzés\* (lásd fentebb)
- a lipáz nevű hasnyálmirigyenzim szintjének emelkedése a vérben

**További információ a retrovirus elleni kombinált kezeléssel összefüggő lehetséges mellékhatásokra vonatkozóan:**

- Vérzés
  - fokozott vérzéshajlam. Ha Ön A vagy B típusú hemofíliában szenved, fokozott vérzéshajlamot észlelhet. Ez a bőrben vagy az ízületekben jelentkezhet. Ha fokozott vérzékenység jelentkezik Önnél, azonnal orvoshoz kell fordulnia.

**Izombetegségek**

A jelentéseken előfordult izomfájdalom, az izmok érzékenysége vagy gyengesége. Ezek különösen akkor fordulnak elő, ha az Aptivus-t vagy más proteáz-gátlót nukleozid analógokkal együtt szedik. Ritkán ezek az izombetegségek súlyosak voltak, beleértve az izomszövet szétesését (rabdomiolízis).

**További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél**

A leggyakoribb mellékhatások általában hasonlóak voltak a felnőtteknél észleltekhöz. Gyermekeknél gyakrabban figyeltek meg hányást, bőrkiütést és lázat, mint felnőtteknél.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

**5. Hogyan kell az Aptivus-t tárolni?**

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A tartályon feltüntetett lejárati idő után (EXP) ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Hűtőszekrényben tárolandó (2°C – 8°C). Felbontás után a tartály tartalmát 60 napon belül fel kell használni (legfeljebb 25°C-on tárolva). Javasoljuk, hogy írja rá a címkére és/vagy a papírdobozra a tartály kibontásának időpontját.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz az Aptivus?**

- A készítmény hatóanyaga a tipranavir. Minden kapszula 250 mg tipranavirt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: makrogol-glicerín-ricinoleát, etanol (alkohol), kaprilsav/kaprinsav mono/diglicerid származékai, propilénglikol, tisztított víz, trometamol és propil-gallát. A kapszulahéj zselatint, vörös vas-oxidot, propilénglikolt, tisztított vizet, szorbit-glicerín keveréket (d-sorbit, 1,4 szorbitán, mannit és glicerín) és titán-dioxidot tartalmaz. A kapszulán lévő fekete tinta propilénglikolt, fekete vas-oxidot, polivinil-acetát-ftalátot, makrogolt és ammónium-hidroxidot tartalmaz.

### **Milyen az Aptivus külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

Az Aptivus kapszulák rózsaszínű, hosszúkás lágy zselatin kapszulák, fekete színű TPV 250 felirattal vannak ellátva. Minden Aptivus kapszula 250 mg tipranavir hatóanyagot tartalmaz. Az Aptivus 120 darab kapszulát tartalmazó tartályban kerül forgalomba.

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

### **Gyártó**

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



A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim 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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

## Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Aptivus 100 mg/ml belsőleges oldat  
tipranavir

**Mielőtt gyermeke elkezdi szedni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert számára fontos információkat tartalmaz.**

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon gyermeke kezelőorvosához vagy gyógyszerészéhez.
- Ezt a gyógyszert az orvos kizárólag gyermekének írta fel. Ne adja át a készítményt másnak, mert számára ártalmas lehet még abban az esetben is, ha a betegsége tünetei az Ön gyermekéhez hasonlóak.
- Ha bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

### **A betegtájékoztató tartalma:**

1. Milyen típusú gyógyszer az Aptivus és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Aptivus gyermekénél történő alkalmazása előtt
3. Hogyan kell szedni az Aptivus-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Aptivus-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### **1. Milyen típusú gyógyszer az Aptivus és milyen betegségek esetén alkalmazható?**

Az Aptivushatóanyagként tipranavirt tartalmaz. A proteáz enzim-gátlók csoportjába tartozik, és a Humán Immundeficiencia Vírus (HIV) által okozott fertőzés kezelésére szolgál. Azt a proteáznak nevezett enzimet gátolja, amelyik a HIV szaporodásához szükséges. Amikor az enzim gátlódik, a vírus nem tud a szokásos módon szaporodni, és lelassul a fertőzés folyamata. Az Aptivus-t gyermekének együtt kell szednie a következő szerek valamelyikével:

- alacsony dóziszú ritonavirrel (ez elősegíti, hogy az Aptivus elég magas koncentrációt érjen el a vérben gyermekénél)
- egyéb, a HIV kezelésére szolgáló gyógyszerekkel. Gyermeke kezelőorvosa Önnel együtt dönt arról, hogy gyermekének melyik másik gyógyszert kell szednie. Ez például a következőktől függ:
  - milyen más gyógyszert kapott már korábban gyermeke a HIV kezelésére
  - melyik gyógyszerrel szemben ellenálló (rezisztens) az Ön gyermekét megfertőző HIV-vírus. Ha a HIV-vírus ellenálló bizonyos HIV-gyógyszerekkel szemben, ez azt jelenti, hogy a gyógyszer nem olyan hatékony vagy egyáltalán nem hat gyermekénél.

Az Aptivus specifikusan olyan HIV kezelésére alkalmazható, amely ellenálló a legtöbb egyéb proteáz-gátlóval szemben. A kezelés elkezdése előtt gyermeke kezelőorvosa vért fog venni a HIV rezisztencia vizsgálatára. Ezek a vizsgálatok fogják megerősíteni, hogy a gyermeke vérében levő HIV-vírus ellenálló a legtöbb proteáz-gátlóval szemben. Gyermeke nem szedheti az Aptivus-t, ha korábban még sosem kapott retrovírus-ellenes kezelést, vagy más retrovírus-ellenes kezelés is szóba jön nála.

Az Aptivus belsőleges oldat

- 2 és 12 év közötti gyermekek kezelésére javallt.

## 2. Tudnivalók az Aptivus gyermekénél történő alkalmazása előtt

**Az Aptivus-t alacsony dózisú ritonavirrel és más retrovírus-ellenes gyógyszerekkel kell együtt szednie gyermekének. Ezért fontos, hogy ezeket a gyógyszereket is ismerje. Ezért figyelmesen el kell olvasnia a ritonavir és az egyéb retrovírus-ellenes gyógyszerek betegtájékoztatóit. Ha további kérdései vannak a ritonavirrel vagy az Ön gyermekének felírt többi gyógyszerrel kapcsolatban, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.**

### Ne alkalmazza az Aptivus-t:

- Ha gyermeke allergiás a tipranavirra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- Ha gyermeke mérsékelt vagy súlyos májbetegségben szenved. Gyermeke kezelőorvosa vért fog venni gyermekétől, hogy meghatározza, mennyire működik jól gyermeke mája (májfunkció). Gyermeke májfunctióitól függően előfordulhat, hogy az Aptivus-kezelést későbbre halasztják vagy leállítják.
- Ha az Ön gyermeke jelenleg a következő hatóanyagú gyógyszereket szedi:
  - rifampicin (tuberkulózis kezelésére)
  - cizaprid (gyomorproblémák kezelésére)
  - pimozid vagy szertindol (tudathasadás kezelésére)
  - kvetiapin (tudathasadás, bipoláris zavar és súlyos depresszív zavar kezelésére)
  - lurazidon (tudathasadás kezelésére)
  - triazolám vagy midazolám (szájon át). Ezek a gyógyszerek a szorongás és alvászavarok kezelésére szolgálnak.
  - ergotamin-származékok (fejfájás kezelésére)
  - asztemizol vagy terfenadin (allergia vagy szénanátha kezelésére)
  - szimvasztatin vagy lovasztatin (a vér koleszterinszintjének csökkentésére)
  - amiodaron, bepridil, flekaidin, propafenon vagy kinidin (szívbetegségek esetén használatos gyógyszerek)
  - metoprolol (szívelégtelenség kezelésére)
  - alfuzozin és szildenafil (ha egy ritka érbetegség kezelésére használják, amit a tüdőverőerekben kialakult emelkedett vérnyomás jellemez)
  - kolhicin (amikor köszvényes fellángolások kezelésére alkalmazzák vese- vagy májbetegségben szenvedőknél).

Gyermeke ne szedjen orbáncfűvet (*Hypericum perforatum*) tartalmazó készítményt (depresszió kezelésére szolgáló gyógynövénykészítmény). Ez akadályozhatja az Aptivus megfelelő hatását.

### Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Aptivus szedése előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha gyermeke a következők bármelyikében szenved:

- A vagy B típusú hemofília (vérzékenység)
- Cukorbetegség
- Májbetegség

Ha gyermekének

- magasak a májfunctiók értékei
  - B vagy C típusú májgyulladás van,
- akkor az Aptivus-kezelés alatt fokozott a súlyos és potenciálisan halálos májelégtelenség veszélye. Gyermeke kezelőorvosa az Aptivus-kezelés előtt és alatt vérvizsgálattal ellenőrzi gyermeke májműködését. Amennyiben az Ön gyermeke májbetegségben vagy hepatitiszben szenved, előfordulhat, hogy kezelőorvosa kiegészítő vizsgálatokat is szükségesnek tart nála. Azonnal gyermeke kezelőorvosához kell fordulnia, ha májgyulladás tüneteit észleli. Ezek a következők:
- láz
  - általános rossz közérzet
  - hányinger (gyomorrontás)
  - hányás
  - hasi fájdalom
  - fáradtság
  - sárgaság (a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése)

### Az Aptivus nem gyógyítja meg a HIV-fertőzést

Önnek tisztában kell lennie azzal, hogy továbbra is kialakulhatnak gyermekénél a HIV-betegséggel összefüggő fertőzések vagy más betegségek. Ezért állandó kapcsolatban kell maradnia gyermeke kezelőorvosával. E gyógyszer szedése ellenére az Ön gyermeke továbbra is terjesztheti a HIV-fertőzést, habár hatásos retrovírus-ellenes kezelés ennek kockázatát csökkenti. Beszélje meg gyermeke kezelőorvosával, hogy milyen óvintézkedések szükségesek mások megfertőzésének elkerülése érdekében.

### Bőrkiütés:

Enyhe vagy közepesen súlyos bőrkiütést, többek között:

- csalánkiütést
- lapos vagy kiemelkedő kis piros foltokkal járó bőrkiütést
- napfényérzékenységet

jelentettek 10 Aptivus-t kapó betegből körülbelül 1-nél. Azoknál a betegeknél, akiknél bőrkiütés jelentkezett, a következők is előfordultak:

- ízületi fájdalom vagy ízületi merevség
- szorító érzés a torokban
- a test egészére kiterjedő viszketés.

Előrehaladott HIV-infekcióban (AIDS) szenvedő betegeknél, illetve, akik kórelőzményében opportunist fertőzés szerepel, korábbi fertőzésekkel szembe forduló gyulladáshoz vezető tünetek jelenhetnek meg, nem sokkal a HIV-ellenes kezelés elkezdését követően. Ezen tünetek megjelenését a szervezet immunrendszerében bekövetkező javulásnak tulajdonítják, mely révén képes harcolni a korábban tünetet nem okozó, már meglevő fertőzések ellen. Ha bármilyen fertőzéses tünetet észlel (például láz, megnagyobbodott nyirokcsomók), kérjük, azonnal értesítse gyermeke kezelőorvosát.

Az opportunist fertőzéseken kívül autoimmun betegségek (olyan állapotok, amikor az immunrendszer az egészséges testi szöveteket támadja meg) szintén előfordulhatnak, miután elkezdte szedni a HIV-fertőzés kezelésére szolgáló gyógyszereket. Az autoimmun betegségek hónapokkal a kezelés elkezdését követően is jelentkezhetnek. Ha bármilyen fertőzésre utaló tünetet, vagy egyéb tünetet, pl. izomgyengeséget, a kezekben és a lábokban kezdődő, majd a törzs felé terjedő gyengeséget, szívdobogásérzést, remegést vagy hiperaktivitást észlel, azonnal forduljon kezelőorvosához, hogy a szükséges kezelést elkezdhesse.

Értesítse a gyermekorvost, ha gyermeke ájulásérzést vagy szabálytalan szívverést tapasztal. Az alacsony dózisu ritonavirrel együtt adott Aptivus változásokat okozhat gyermeke szívritmusában és szívének elektromos tevékenységében. Ezek a változások EKG-val (elektrokardiogram) kimutathatók.

Csontrendszeri problémák: Kombinált antiretrovirális terápiában részesülő betegeknél egy csontrendszeri betegség, az úgynevezett oszteonekrózis (a csontszövet elhalása a csontok vérellátásának megszűnése miatt) alakulhat ki. A betegség kialakulásának számos rizikótényezője közé tartozik többek között a kombinált antiretrovirális kezelés időtartama, a kortikoszteroidok használata, az alkoholfogyasztás, a súlyos immunszuppresszió és a magas testtömeg-index. Az oszteonekrózis tünetei: ízületi merevség, ízületi fájdalom (különösen a csípő, a térd és a váll környékén) és mozgási nehézség. Ha ezen tünetek bármelyikét tapasztalja, kérjük jelezze gyermeke kezelőorvosának.

### Gyermekek és serdülők

Az Aptivus 2 év alatti gyermekeknél és 12 éves vagy annál idősebb serdülőknél nem alkalmazható.

Az Aptivus belsőleges oldat E-vitamint tartalmaz. Gyermeke ne szedjen további E-vitamin kiegészítést.

### Egyéb gyógyszerek és az Aptivus

Feltétlenül tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről, beleértve a vény nélkül kapható készítményeket is.

Ez **nagyon fontos**. Ha az Ön gyermeke bizonyos típusú gyógyszereket együtt szed az Aptivus-szal és a ritonavirrel, ez erősítheti vagy gyengítheti ezeknek a gyógyszereknek a hatását. Ezeket a hatásokat

kölcsönhatásnak hívják, és súlyos mellékhatásokhoz vezethetnek, vagy megakadályozhatják gyermeke betegségének megfelelő kezelését.

#### Kölcsönhatás más HIV-gyógyszerekkel:

- etravirin - a HIV-gyógyszerek nem nukleozid traszkriptáz-gátlóknak (NNRTI-knek) is hívott osztályába tartozik. Az etravirin Aptivusszal való együttes szedése nem javasolt.
- abakavir és zidovudin. Ezek a nukleozid reverz transzkriptáz-gátló (NRTI) HIV-gyógyszerek csoportjába tartoznak. Gyermekeének kezelőorvosa csak akkor rendel gyermekeének abakavirt és zidovudint, ha nem szedhet más NRTI-t.
- didanozin: Ha gyermeke a didanozin bélben oldódó tablettát szedi, azt az Aptivus bevétele előtt vagy után legalább 2 órával kell bevennie.
- emtricitabin: Ha az Ön gyermeke emtricitabint szed, akkor gyermeke vesefunkcióját ellenőrizni kell az Aptivus-kezelés megkezdése előtt.
- rilpivirin: ha Ön rilpivirint szed, kezelőorvosa szoros megfigyelés alatt fogja tartani az állapotát.
- Proteáz-gátlók (inhibitorok) (PI-k): Az Aptivus szedése nagymértékben csökkentheti az egyéb HIV proteáz-gátlók szintjét a vérben. A proteáz-gátlók, például az amprenavir, atazanavir, lopinavir és szakvinavir szintje csökken.  
Ha az Aptivus-t atazanavirral szedi együtt gyermeke, ez nagyon megemelheti az Aptivus és ritonavir vérszintjét.  
Gyermekeének kezelőorvosa gondosan mérlegeli, hogy Aptivus és ezen proteáz-gátlók kombinációjával kezelje-e az Ön gyermekét.

#### Egyéb gyógyszerek, amelyek az Aptivus-szal kölcsönhatásba léphetnek:

- szájon át szedett fogamzásgátlók/hormonpótló-kezelés (HRT). Ha gyermeke fogamzásgátló tablettát szed a terhesség megelőzésére, kiegészítő vagy más típusú fogamzásgátló módszert (pl. mechanikus módszert, óvszert) kell alkalmaznia. Általánosságban nem javasolt az Aptivus és ritonavir együttes szedése a szájon át szedhető fogamzásgátlókkal vagy hormonpótlókkal (HRT-vel). Forduljon gyermeke kezelőorvosához, ha gyermeke folytatni akarja a fogamzásgátló tablettát vagy HRT szedését. Ha az Ön gyermeke fogamzásgátló tablettát vagy HRT-t szed, nagyobb az esélye bőrkiütés kialakulásának az Aptivus szedése alatt. Ha bőrkiütés jelentkezik, az általában enyhe vagy közepesen súlyos. Forduljon gyermeke kezelőorvosához, mivel átmenetileg szükség lehet gyermekénél az Aptivus vagy a fogamzásgátló, illetve HRT leállítására.
- karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin (epilepszia kezelésére). Ezek a szerek csökkentik az Aptivus hatékonyságát.
- szildenafil, vardenafil, tadalafil (a merevedés létrehozására és fenntartására szolgáló gyógyszerek). A szildenafil és vardenafil hatása valószínűleg erősödik, ha Aptivus-szal együtt szedik. Nem vehet be gyermeke tadalafil, csak ha már legalább 7 napja szedi az Aptivus-t.
- omeprazol, ezomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (protonpumpa-gátlók, amelyek csökkentik a gyomorsavtermelést)
- metronidazol (fertőzések kezelésére)
- diszulfiram (alkoholfüggőség kezelésére)
- buprenorfin/naloxon (súlyos fájdalom kezelésére szolgáló gyógyszerek)
- ciklosporin, takrolimusz, szirolimusz (a szervkilökődés megelőzésére (az immunrendszer működésének elnyomására) szolgáló gyógyszerek)
- warfarin (a trombózis kezelésére és megelőzésére szolgáló gyógyszer)
- digoxin (szívritmuszavarok és szívelégtelenség kezelésére)
- gombaellenes szerek, mint flukonazol, itrakonazol, ketokonazol vagy vorikonazol

#### A következő gyógyszerek nem javasoltak:

- flutikazon (asztma kezelésére)
- atorvasztatin (a vér koleszterinszintjének kezelésére)

- szalmeterol (aszma hosszútávú fenntartó kezelésére és a krónikus obstruktív tüdőbetegségben jelentkező hörgőgörcs megelőzésére)
- boszentán (a tüdő verőereiben kialakuló magasvérnyomás kezelésére)
- halofantrin vagy lumefantrin (malária kezelésére)
- tolterodin (túlműködő hólyag kezelésére; tünete lehet a gyakori vizezés, sürgető vizezés vagy késztetéses inkontinencia)
- boceprevir és telapravir (a C-típusú májgyulladás (hepatítisz) kezelésére)
- kobicisztát és kobicisztát-tartalmú gyógyszerek (a HIV-gyógyszerek hatásosságának növelésére szokták alkalmazni őket)

Az Aptivus csökkentheti bizonyos gyógyszerek hatékonyságát, például:

- metadon, meperidin (petidin), morfin helyettesítésként használva

Lehet, hogy gyermeke kezelőorvosának csökkentenie vagy növelnie kell más gyógyszerek dózísát, amelyeket az Aptivus-szal együtt szed gyermeke. Ilyenek például:

- rifabutin és klaritromicin (antibiotikumok)
- teofillin (aszma kezelésére)
- dezipramin, trazodon és bupropion (depresszió kezelésére, a bupropiont dohányzásról történő leszoktatáskor is adják)
- midazolám (injekcióban adva); a midazolám egy nyugtató, amelyet a szorongás kezelésére, valamint altatóként használnak
- rozuvasztatin vagy pravasztatin (a vér koleszterinszintjének csökkentésére)
- kolhicin (normál vese- és májműködés esetén köszvényes fellángolások kezelésére szokták alkalmazni).

Ha az Ön gyermeke alumínium- és magnézium-alapú savcsökkentő folyadékot szed (emésztési zavar/gasztroozofágális reflux kezelésére), az Aptivus és a savcsökkentők bevétele között legalább 2 órának kell eltelnie.

Tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, ha gyermeke a vérlemezkék működését gátló gyógyszert, például alvadásgátló szert (vérhígítót) vagy E-vitamint szed. Előfordulhat, hogy ilyen esetben gyermeke kezelőorvosa bizonyos óvintézkedések megtételét mérlegeli.

### **Terhesség, szoptatás és termékenység**

Ha az Ön gyermeke terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll nála a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen gyermeke kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Nem ismert, hogy az Aptivus biztonságosan alkalmazható-e terhesség alatt. Gyermeke nem szoptathat, mivel a csecsemő megfertőződhet a HIV vírussal az anyatejen keresztül. Lásd még a 2. pont alatt „Szájon át szedett fogamzásgátlók/hormonpótló-kezelés (HRT)”.

### **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

Az Aptivus bizonyos mellékhatásai befolyásolhatják a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (pl. szédülés és álmosság). Ha gyermekénél ezek előfordulnak, nem vezethet gépjárművet és nem kezelhet gépeket.

## **3. Hogyan kell szedni az Aptivus-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa által elmondottaknak megfelelően alkalmazza gyermekénél. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát vagy a gyógyszerészt. Az Aptivus-t gyermekének a ritonavirrel együtt kell szednie.

Az Aptivus belsőleg oldatot étkezés közben kell bevenni.

A 2 és 12 év közötti gyermekeknek szükséges adagot a kezelőorvos számítja ki. Ez a gyermek m<sup>2</sup>-ben számított testfelületén alapul. A gyermekek adagja a napi kétszer 5 ml-t (500 mg) nem haladhatja meg. Bizonyosodjon meg róla, hogy gyermeke kezelőorvosa világosan megmondta Önnek a gyermekének

szükséges megfelelő adagot. A megfelelő adagot a mellékelt mérőfecskendő és adagolófeltét segítségével kell kimérnie a következők szerint:

1. Ellenőrizze, hogy a belsőleges oldat átlátszó (lásd lent).
2. Nyissa ki a palackot úgy, hogy a kupakot lenyomja és az óramutató járásával ellenkezőleg elfordítja.
3. Vegye le a szájfecskendő hegyét védő kupakot (a kupak nincs a szájfecskendőn, ha első alkalommal használja).
4. Illessze a fecskendőt a palack nyakán lévő adagoló feltétbe. Ellenőrizze, hogy a fecskendő szorosan van-e a helyén. Az egyszerre kiszívható maximális mennyiség 5 ml (ami 500 mg tipranavirnak felel meg), ami egy 1,33 m<sup>2</sup>-nél nagyobb testfelületű gyermek maximális egyszeri adagja.
5. Fordítsa fel a palackot, és óvatosan szívja ki a szükséges Aptivus belsőleges oldat mennyiséget.
6. Óvatosan nyomja az Aptivus belsőleges oldatot a gyermek szájába.
7. Használat után helyezze vissza a szájfecskendőre a kupakot.

Az Aptivus bevétele előtt ellenőrizni kell, hogy a belsőleges oldat tiszta-e. Kristályok lehetnek a palack alján papírvékony réteg formájában, ha a palackot fejjel lefelé tárolják. Lehetnek egyéb részecskék is a palack alján. Kis mennyiségű kristály jelenléte nem befolyásolja a gyógyszer erősségét vagy biztonságosságát.

Minél hamarabb vissza kell vinnie gyermeke kezelőorvosához a palackot cserére:

- ha több mint egy vékony rétegnyi kristály van a palack alján, vagy
- ha nem biztos benne, hogy mennyi kristályt lát, vagy
- ha bármilyen más részecske látható a palackban.

A palack cseréjéig gyermekének folytatnia kell az Aptivus belsőleges oldat szedését a szokásos dózisban.

Az Aptivus készítményt mindig más retrovírus-ellenes gyógyszerekkel kombinációban kell szednie gyermekének. Ezen szerek esetén is követnie kell a csomagolásukban levő betegájékoztatóban szereplő utasításokat.

Az Aptivus-t gyermeke kezelőorvosa utasításának megfelelő ideig kell alkalmazni. 12 éves korban Aptivus-kezelés esetén gyermekének a belsőleges oldatról át kell állnia a kapszulával történő kezelésre.

### **Ha az előírtnál több Aptivus-t vett be gyermeke**

Mihamarabb tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát, amennyiben az előírt Aptivus dózisonál többet vett be.

### **Ha gyermeke elfelejtette bevenni az Aptivus-t**

Ha gyermeke egy adag Aptivus vagy ritonavir bevitelével több, mint 5 órát késett, várja meg a következő Aptivus vagy ritonavir bevitelének eredetileg tervezett idejét, és csak akkor adja be neki a következő adagot. Amennyiben egy adag bevétele kevesebb, mint 5 órát késett, akkor a kimaradt adagot azonnal adja be, a következő ritonavirrel együtt alkalmazott Aptivus adagot pedig az eredetileg tervezett időben alkalmazza.

Ne adjon be kétszeres adagot az elfelejtett adag pótlására.

### **Ha idő előtt abbahagyja gyermeke az Aptivus alkalmazását**

Kimutatták, hogy ha valamennyi adagot megfelelő időben veszi be gyermeke:

- az jelentősen növeli a retrovírus-ellenes gyógyszerkombináció hatásosságát
- csökkenti annak az esélyét, hogy HIV-vírusa ellenállóvá válik a retrovírus-ellenes szerekkel szemben.

Ezért fontos, hogy gyermeke folytassa az Aptivus készítmény helyes, a fent leírtaknak megfelelő szedését. Csak az orvos utasítása esetén hagyja abba gyermeke az Aptivus szedését.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg gyermeke kezelőorvosát vagy a gyógyszerészt.



#### 4. Lehetséges mellékhatások

A HIV-kezelés során előfordulhat testtömeg-növekedés, valamint a vér zsír- és cukorszintjének megemelkedése. Ezek részben a megjavult egészségi állapothoz és az életmódhoz köthetők, a vérsírok esetében pedig olykor magukhoz a HIV-ellenes gyógyszerekhez. A gyermeke kezelőorvosa vizsgálni fogja ezeket a változásokat.

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. Nehéz lehet megkülönböztetni, hogy

- mely mellékhatást okozza az Aptivus
- melyet a gyermeke által szedett egyéb gyógyszerek
- melyek azok, amelyek a HIV-fertőzés szövődményei.

Ezért nagyon fontos, hogy amennyiben gyermeke egészségi állapotában változás következik be, tájékoztassa erről gyermeke kezelőorvosát.

#### Súlyos mellékhatások az Aptivus-kezelés során:

- kóros májfunkció
  - májgyulladás és a máj elzsírosodása (100 beteg közül kevesebb, mint 1 embert érint)
  - májelégtelenség. Ez halálhoz vezethet.
  - emelkedett bilirubinszintek

Önnek gyermeke kezelőorvosához kell fordulnia, ha a következők bármelyikét észleli:

  - étvágytalanság
  - hányinger (rosszullét)
  - hányás és/vagy sárgaság, amelyek májbetegség tünetei lehetnek.
- Vérzés
  - \*Vérzés az agyban. Ez tartós rokkantsághoz vagy halálhoz vezethet, és a klinikai vizsgálatok során előfordult néhány Aptivus-szal kezelt betegnél. Ezen betegek többségénél a vérzésnek más oka is lehetett, például más betegség vagy egyéb olyan gyógyszer, ami vérzést okozhat.

#### Lehetséges mellékhatások

Nagyon gyakori: 10 beteg közül több, mint egyet érinthet

- hasmenés
- hányinger (gyomorrontás)

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb egyet érint

- hányás
- hasfájás
- puffadás (gyakrabban szélgörcsök)
- fáradtság
- fejfájás
- enyhe bőrkiütések, pl. csalánkiütés, vagy lapos vagy kiemelkedő kis, piros foltok
- a vér lipid (vérsír) szintjének emelkedése
- diszpepszia (emésztési zavar)

Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb egyet érint

- a vörösvértestek és fehérvérsejtek számának csökkenése
- a vérlemezkék számának csökkenése
- allergiás (túlérzékenységi) reakciók
- étvágy csökkenés
- cukorbetegség

- emelkedett vércukorszint
- a koleszterin szintjének emelkedése a vérben
- álmatlanság és egyéb alvászavarok
- álmoság
- szédülés
- zsibbadás és/vagy bizsergés és/vagy fájdalom a lábakban vagy kezekben
- légzési nehézség
- gyomorégés
- hasnyálmirigy-gyulladás
- bőrgyulladás
- viszketés
- izomgörcsök
- izomfájdalom
- vesebetegség
- influenzaszerű tünetek (rossz közérzet)
- láz
- fogyás
- az amiláz (hasnyálmirigy enzim) emelkedett vérszintje
- emelkedett májenzim-aktivitás
- májsejtkárosodással együtt járó hepatitisz (májgyulladás) egy mérgezőanyag hatásának következtében.

Ritka: 1000 beteg közül legfeljebb egyet érint

- májelégtelenség (beleértve a halálos kimenetelű eseteket is)
- hepatitisz (májgyulladás)
- a máj elzsírosodása
- a bilirubin (hemoglobin lebomlási termék) emelkedett vérszintje
- kiszáradás (amikor a test víztartalma nem elegendő)
- az arc lesaványodása
- koponyaűri vérzés\* (lásd fentebb)
- a hasnyálmirigy lipáz enzimjének emelkedett szintje a vérben

**További információ a retrovirus elleni kombinált kezeléssel összefüggő lehetséges mellékhatásokról**

- Vérzés
  - fokozott vérzéshajlam. Ha gyermeke A vagy B típusú hemofiliában szenved, fokozott vérzéshajlamot észlelhet. Ez a bőrben vagy az ízületekben jelentkezhet. Ha fokozott vérzékenység jelentkezik gyermekénél, azonnal orvoshoz kell fordulnia.

**Izombetegségek**

A jelentésekben előfordult izomfájdalom, az izmok érzékenysége vagy gyengesége. Ezek különösen akkor fordulnak elő, ha az Aptivus-t vagy más proteáz-gátlót nukleozid analógokkal együtt szedik. Ritkán ezek az izombetegségek súlyosak voltak, beleértve az izomszövet szétesését (rabdomiolízis).

**További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél**

A leggyakoribb mellékhatások általában hasonlóak voltak a felnőtteknél észleltekhöz. Gyermekeknél gyakrabban figyeltek meg hányást, bőrkiütést és lázat, mint felnőtteknél.

**Mellékhatások bejelentése**

Ha gyermekénél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa gyermeke kezelőorvosát vagy gyógyszerészét.

Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik.

A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell az Aptivus-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

A palackon feltüntetett lejárati idő után (EXP) ne szedje a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

15°C alatt nem tárolható! Hűtőszekrényben nem tárolható és nem fagyasztható! Felbontás után a palack tartalmát 60 napon belül fel kell használni! Javasoljuk, hogy írja rá a címkére és/vagy a papírdobozra a palack felbontásának időpontját. A palackot tartsa a dobozában!

Ha a palackban egy vékony rétegnél több kristályt észlel:

- gyermekének adja be a következő adagot
- vigye vissza minél hamarabb a palackot gyógyszerészéhez vagy gyermeke kezelőorvosához, hogy kicseréljék.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg gyógyszerészét, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszerével. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

## 6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

### Mit tartalmaz az Aptivus?

- A készítmény hatóanyaga a tipranavir. Egy milliliter oldat 100 mg tipranavirt tartalmaz.
- Egyéb összetevők: makrogol, E-vitamin, polietilén glikol szukcinát, tisztított víz, propilén glikol, kaprilsav/kaprinsav mono/diglicerid származékai, szukralóz, aszkorbinsav, menta (Butter Mint) és vajkaramella (Butter Toffee) ízesítők.

### Milyen az Aptivus külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Aptivus belsőleges oldat tiszta, sárgás folyadék.

Az Aptivus belsőleges oldat 95 ml belsőleges oldatot tartalmazó, barna színű üvegpalackban kerül forgalomba. Az adagoláshoz mellékelve van egy 5 ml-es fecskendő és egy csatlakozó feltét.

### A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

### Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

**België/Belgique/Belgien**

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Lietuva**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Magyarország**

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

**Malta**

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

**Nederland**

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

**Norge**

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

**Österreich**

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

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim 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

**A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.