

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

1. HEITI LYFS

Aptivus 250 mg mjúk hylki

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert mjúkt hylki inniheldur 250 mg tipranavir.

Hjálparefni með þekkta verkun: Hvert mjúkt hylki inniheldur 100,0 mg etanól, 455,0 mg makrógólglýcerólrícínóleat og 12,6 mg sorbitól

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mjúkt hylki.

Bleik, ílöng mjúk gelatínhylki með áprentuðu „TPV 250“ í svörtu.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, er ætlað til samsettrar andretróveirumeðferðar við HIV-1 sýkingu hjá fullorðnum og unglungum 12 ára eða eldri sem áður hafa verið í viðamikilli meðferð og eru með ónæma veirustofna gegn mörgum próteasahemlum. Aptivus á aðeins að nota sem hluta af virkri samsettri andretróveirumeðferð hjá sjúklingum þegar aðrir meðferðarkostir eru ekki til.

Þegar ákveðið er að hefja meðferð með Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, skal íhuga vandlega meðferðarsögu hvers sjúklings um sig og stökkbreytingamynstur sem tengjast mismunandi lyfjum. Hafa skal arfgerðar- eða svipgerðarpróf (þegar hægt er) og meðferðarsögu til leiðbeiningar við notkun Aptivus. Þegar meðferð er hafin skal taka tillit til allra stökkbreytinga sem geta dregið úr veirusvörun við Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Aptivus verður að nota með litlum skammti af ritonaviri til að bæta lyfjahvörfin og í samsetningu með öðrum andretróveirulyfjum. Því verður að fletta upp í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ritonavir áður en meðferð með Aptivus er hafin (einkum varðandi frábendingar, varúð og aukaverkanir).

Aptivus skal ávísað af lækni sem hefur reynslu af meðferð HIV-1 sýkinga.

Skammtar

Fullorðnir og unglungar (frá 12 -18 ára)

Ráðlagður skammtur af Aptivus er 500 mg, samhliða 200 mg af ritonaviri (lágskammta ritonavir), tvisvar sinnum á sólarhring (sjá varúðarráðstafanir hjá unglungum kafla 4.4).

Ekki er ráðlegt að nota lægri skammta af ritonaviri en 200 mg tvisvar á dag vegna þess að það getur haft áhrif á árangur af samsettu meðferðinni.

Vegna þess að takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir núna varðandi virkni og öryggi hjá unglungum (sjá kafla 5.1) er náð eftirlit með veirusvörun og þoli hjá þessum sjúklingahópi sérstaklega áskilið.

Skammtur gleymist

Upplýsa á sjúklinga um nauðsyn þess að taka Aptivus og ritonavir á hverjum degi eins og ávísað er. Ef skammtur gleymist í meira en 5 klst. á að gefa sjúklingum fyrirsmæli um að bíða og taka síðan næsta skammt af Aptivus og ritonaviri á venjulegum tíma. Ef skammtur gleymist í innan við 5 klst. á að gefa sjúklingnum fyrirsmæli um að taka skammtinn strax og síðan að taka næsta skammt af Aptivus og ritonaviri á venjulegum tíma.

Aldraðir

Í klínískum rannsóknum á Aptivus var ekki nægjanlegur fjöldi þátttakenda 65 ára og eldri til að ákvarða hvort svörun hjá þessum aldurshópi er öðruvísi en hjá yngri sjúklingum (sjá kafla 5.2). Almenn skal gæta varúðar við gjöf Aptivus og eftirlit hjá öldruðum og hafa í huga aukna tíðni skerðingar á lifrar-, nýrna- og hjartastarfsemi og samhliða sjúkdóma eða aðra meðferð (sjá kafla 4.4).

Skert lifrarstarfsemi

Tipranavir umbrotar í lifrinni. Skert lifrarstarfsemi getur því valdið aukinni þéttni tipranavirs og skert öryggi lyfsins. Því skal gæta varúðar við notkun Aptivus og auka tíðni eftirlits hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class A). Notkun Aptivus handa sjúklingum með í meðallagi eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi er ekki ráðlögð (Child-Pugh Class B eða C) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Aptivus hylkja hjá börnum á aldrinum 2 til 12 ára. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í kafla 5.1. og 5.2 en ekki er hægt að ráðleggja ákveðna skammta á grundvelli þeirra.

Einnig er ekki hægt að ná nægjanlegri skammtaaðlögun með Aptivus hylkjum fyrir börn yngri en 12 ára. Hægt er að fá Aptivus mixtúru, lausn fyrir börn á aldrinum 2 til 12 ára (vinsamlega lesið viðeigandi SmPC fyrir frekari upplýsingar).

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Aptivus hjá börnum yngri en 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Aptivus mjúk hylki, gefin ásamt lágskammti af ritonaviri, skal taka með mat (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.

Notkun handa sjúklingum með í meðallagi eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B eða C).

Ekki má nota rifampicin samhliða samsettri meðferð með Aptivus og ritonaviri í lágum skömmtum (sjá kafla 4.5).

Náttúrulyf sem innihalda jóhannesarjurt (St John's wort (*Hypericum perforatum*)) vegna hættu á að plasmabéttni minnki og að dragi úr áhrifum tipranavirs (sjá kafla 4.5).

Notkun Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða virkum efnum þar sem úthreinsun ræðst að miklu leyti af CYP3A og hækkuð plasmabéttni tengist alvarlegum og/eða lífshættulegum aukaverkunum. Þessi virku efni eru m.a: lyf við hjartsláttartruflunum (svo sem amiodaron, bepridil,

kinidin), ofnæmislyf (svo sem astemizol, terfenadin), ergotafleiður (svo sem tvíhýdróergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin), lyf sem hafa áhrif á maga- og þarmahreyfingar (svo sem cisaprid), geðrofslyf (svo sem pimozid, sertindol, quetiapín, lúrasídon), róandi-/svefnlyf (svo sem midazolam gefið með inntöku og triazolam) og HMG-CoA redúktasahemlar (svo sem simvastatin og lovastatin) (sjá kafla 4.5). Ennfremur notkun alfa-1 adrenviðtaka hemilsins alfuzosin, og sildenafilis þegar það er notað við lungnaháþrýstingi. Auk þess notkun Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða lyfjum þar sem úthreinsun ræðst að miklu leyti af CYP2D6, svo sem lyfin flecainid og propafenon við hjartsláttartruflunum og metoprolol, notað við hjartabilun (sjá kafla 4.5).

Samhliðanotkun colchicins og Aptivus/ritonavirs hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Aptivus verður að nota með litlum skammti af ritonaviri til að tryggja lyfhrif þess (sjá kafla 4.2). Ef tipranavir er ekki notað á réttan hátt samhliða ritonaviri leiðir það til lækkunar plasmaþéttni tipranavirs, sem getur orðið ónóg til að ná fram ákjósanlegum veirueyðandi áhrifum. Leiðbeina skal sjúklingum með þetta.

Aptivus er hvorki lækning við HIV-1 sýkingu né alnæmi. Sjúklingar, sem nota Aptivus eða eru í einhverri annarri andretróveirumeðferð, geta áfram fengið tækifærissýkingar eða aðra fylgikvilla HIV-1 sýkingar.

Þrátt fyrir sýnt hafi verið fram á að veiruhamlandi virkni með andretróveirumeðferð minnki verulega smithættu við kynlíf, er ekki hægt að útiloka að einhver áhætta sé til staðar. Gera skal varúðarráðstafanir til að hindra smit samkvæmt leiðbeiningum í hverju landi fyrir sig.

Skipt frá Aptivus hylkjum í mixtúru

Aptivus hylki eru ekki jafngild með tilliti til virkni við mixtúruna. Útsetning fyrir tipranaviri er meiri við notkun sömu skammta af mixtúrunni borið saman við hylkin. Einnig er samsetning mixtúrunnar ólík hylkjunum og er mikið innihald af E vítamíni þar sérstaklega eftirtektarvert. Báðir þessir þættir geta stuðlað að aukinni hættu á aukaverkunum (tegund, tíðni og/eða alvarleika). Þess vegna á ekki að láta sjúklinga skipta frá Aptivus hylkjum í Aptivus mixtúru (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skipt frá Aptivus mixtúru í hylkin

Aptivus mixtúra er ekki jafngild með tilliti til virkni við mixtúruna. Útsetning fyrir tipranaviri er minni við notkun sömu skammta af hylkjunum borið saman við mixtúruna. Hins vegar ætti að láta börn sem verða 12 ára og hafa áður verið meðhöndluð með Aptivus mixtúru skipta í hylki, sérstaklega vegna hagstæðari öryggisupplýsinga varðandi hylkin. Aðgæta þarf að skiptin frá mixtúrunni í Aptivus hylkin gætu orðið til minni útsetningar fyrir tipranaviri. Þess vegna er mælt með því að náði eftirlit sé viðhaft með veirusvörun andretróveirumeðferðar hjá sjúklingum sem skipta frá Aptivus mixtúru í hylkin við 12 ára aldur (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Liffrarsjúkdómar

Ekki má nota Aptivus handa sjúklingum með í meðallagi eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class B eða C). Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirliggjandi nú sem stendur um notkun Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, hjá sjúklingum sem einnig eru með lifrabólgu B eða C. Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C, sem eru í samsettri andretróveirumeðferð, eru í aukinni hættu að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir. Aðeins skal nota Aptivus hjá þessum sjúklingahópi ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en möguleg áhætta og þá með þéttara klínisku eftirliti og blóðrannsóknnum. Í tilvikum um samhliða veirueyðandi meðferð við lifrabólgu B og C er einnig vísað til víðeigandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau lyf.

Fylgjast skal náið með sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class A).

Hjá sjúklingum sem fyrir eru með skerta lifrarstarfsemi, þar með talda langvinna virka lifrabólgu, er aukin tíðni óeðlilegrar lifrarstarfsemi meðan á samsettri meðferð stendur og skal fylgjast með þeim á

hefðbundinn hátt. Meðferð með Aptivus samhliða ritonaviri skal hætt ef fram koma merki um að lifrarstarfsemi hafi versnað hjá sjúklingum sem fyrir eru með lifrarsjúkdóm.

Notkun Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, hefur verið tengd tilkynningum um lifrabólgu og lifrabilun (hepatic decompensation) þar með eru talin nokkur dauðsföll. Þetta hefur venjulega komið fram hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm, sem nota mörg lyf samhliða. Gæta skal varúðar þegar Aptivus er notað handa sjúklingum með óeðlilega starfsemi lifrarsíma eða með sögu um lifrabólgu. Íhuga skal aukið eftirlit með ALAT/ASAT hjá þessum sjúklingum.

Ekki skal hefja meðferð með Aptivus hjá sjúklingum sem eru með ASAT eða ALAT gildi > 5 -föld eðlileg efri mörk (ULN (Upper Limit Normal)) áður en meðferð hefst og ekki fyrir en ASAT/ALAT hafa náð stöðugum upphafsgildum við < 5 -föld eðlileg efri mörk (ULN) nema hugsanlegur ávinningur réttlæti mögulega áhættu.

Hætta skal Aptivus meðferð hjá sjúklingum ef ASAT eða ALAT gildi verða > 10 -föld eðlileg efri mörk (ULN) eða ef þeir fá einkenni um klíniska lifrabólgu meðan á meðferð stendur. Ef önnur ástæða er staðfest (t.d. bráð lifrabólga A, B eða C veira, gallblöðrusjúkdómur, önnur lyfjameðferð) má íhuga að freista þess að hefja Aptivus meðferð að nýju þegar ASAT/ALAT gildi hafa aftur náð grunnildum sjúklingsins.

Eftirlit með lifrarstarfsemi

Gera skal víðeigandi rannsóknir á lifrarstarfsemi áður en meðferð er hafin, eftir tvær vikur, fjórar vikur og síðan fjórðu hverja viku fram í 24. viku og á átta til tólf vikna fresti eftir það. Aukið eftirlit er æskilegt (þ.e. áður en meðferð er hafin, aðra hvora viku fyrstu þrjá mánuði meðferðar, síðan mánaðarlega fram í 48. viku og upp frá því á átta til tólf vikna fresti) þegar Aptivus og lítill skammtur af ritonaviri er notaður handa sjúklingum með hækkuð gildi ASAT og ALAT, vægt skerta lifrarstarfsemi, langvarandi lifrabólgu B eða C eða undirliggjandi lifrarsjúkdóm.

Meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa verið meðhöndlaðir áður

Í rannsókn á fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu áður verið í andretroveirumeðferð var tipranavir 500 mg samhliða ritonaviri 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring, samanborið við lopinavir/ritonavir, tengt miklum fjölda tilvika verulegrar hækkunar á transaminasa (gráðu 3 og 4) án þess að aukin verkun kæmi fram (tilhneiging til minni verkunar). Rannsókninni var hætt eftir 60 vikur, fyrir en áætlað hafði verið.

Því á ekki að nota tipranavir samhliða ritonaviri hjá sjúklingum sem ekki hafa verið meðhöndlaðir áður (sjá kafla 4.2).

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem úthreinsun tipranavirs um nýru er óveruleg er ekki búist við hækkaðri plasmabéttni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Dreyrasýki

Skýrt hefur verið frá auknum blæðingum, þar með töldum sjálfsprottnum margúl undir húð og liðblæðingu, hjá sjúklingum með dreyrasýki af gerð A og B sem meðhöndlaðir eru með próteasa-hemlum. Sumir sjúklingar fengu aukaskammt af blóðstorkubætti VIII. Í fleiri en helmingi þeirra tilvika, sem skýrt var frá, var meðferð með próteasa-hemli haldið áfram eða hafin að nýju ef meðferð hafði verið stöðvuð. Talið er að um orsakasamband sé að ræða þó að verkunarháttur hafi ekki verið skýrður. Sjúklingar með dreyrasýki skulu því upplýstir um möguleika á auknum blæðingum.

Blæðingar

Þátttakendur í RESIST rannsóknum sem notuðu Aptivus samhliða ritonaviri voru í aukinni hættu á að fá blæðingar. Eftir 24 vikur var hlutfallsleg áhætta 1,98 (95% CI = 1,03; 3,80). Eftir 48 vikur minnkaði hlutfallsleg áhætta í 1,27 (95% CI=0,76, 2,12). Ekkert mynstur var fyrir þessar blæðingar og enginn munur var á storkumælikvörðum á milli meðferðarhópa. Verið er að fylgjast með frekari þýðingu þessara niðurstaðna.

Greint hefur verið frá innankúpublæðingum, bæði banvænum og ekki banvænum, hjá sjúklingum í meðferð með Aptivus. Margir þeirra voru með aðra sjúkdóma eða notuðu samhliða önnur lyf sem vera má að hafi orsakað eða átt þátt í þessum tilvikum. Samt sem áður er í sumum tilfellum ekki hægt að útiloka að Aptivus hafi átt hlut að máli. Ekki hefur komið fram neitt mynstur afbrigðilegrar blóðmyndar eða storkumælikvarða, hvorki hjá sjúklingum almennt, né sem undanfari innankúpublæðingar. Eins og sakir standa er því ekki ástæða til reglulegra mælinga á storkumælikvörðum hjá sjúklingum sem eru í meðferð með Aptivus.

Áður hefur verið greint frá aukinni hættu á innankúpublæðingu hjá sjúklingum með langt genginn HIV sjúkdóm/alnæmi, eins og þeim sem fengu meðferð með Aptivus í klínískum rannsóknum.

Í *in vitro* tilraunum kom í ljós að tipranavir hamlaði samloðun blóðflagna manna við samsvarandi þéttni og sést hjá sjúklingum sem fá Aptivus samhliða ritonaviri.

Samhliða gjöf með E-vítamíni eykur blæðingaráhrif tipranavirs í rottum (sjá kafla 5.3).

Aptivus gefið samhliða lágskammta ritonaviri á að nota með varúð handa sjúklingum sem hugsanlega eru í aukinni blæðingarhættu vegna áverka, skurðaðgerðar eða annarra sjúkdóma, og þeim sem nota lyf sem vitað er að auka blæðingarhættu svo sem lyf sem hindra samloðun blóðflagna og segavarnarlyf eða þeim sem nota E-vítamín sem fæðubótarefni. Vegna þess hve takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir úr klínískum rannsóknum um notkun E-vítamíns er samhliða notkun á E-vítamíni í stærri skömmtum en 1.200 a.e. á dag fyrir fullorðna ekki ráðlögð.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um neina sérstaka meðferð. Í klínískum rannsóknum kom meiri aukning á blóðfitu fram með tipranaviri/ritonaviri en með sambera (aðrir próteasa hemlar). Vísað er til samþykktra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveirumeðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að samsett andretróveirumeðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytomegaloveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mykobaktería og pneumocystis lungnabólgu. Meta skal öll bólgueinkenni og hefja meðferð þegar þarf. Auk þess hefur orðið vart endurvirkjunar á áblæstri og ristli í klínískum rannsóknum á Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri.

Greint hefur verið frá sjálfsnæmissjúkdómum (t.d. Graves sjúkdómi og sjálfsofnæmis lifrabólgu) í tengslum við endurvirkjun ónæmiskerfis. Tími sem greint hefur verið frá að liðið hafi fram að því að slíkt kom fram er hins vegar breytilegur og þessi tilvik geta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð hefst.

Útbrot

Væg til í meðallagi slæm útbrot, þar með talin útbrot vegna ofsakláða, dröfnuörðuútbrot (maculopopular rash) og ljósnæmi hafa komið fram hjá einstaklingum sem fá Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri. Í viku 48 í III. stigs rannsóknum komu fram ýmis konar útbrot hjá 15,5% karla og 20,5% kvenna sem fengu Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri. Auk þess fengu 33% þátttakanda útbrot í einni rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum kvensjálfbóðaliðum sem fengu stakan skammt af ethinyl estradiol og síðan Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri. Útbrot samhliða liðverkjum eða stifleika, herpingi í hálsi eða útbreiddum kláða hafa komið fram bæði hjá konum og körlum sem nota Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri. Í klínískum rannsóknum hjá börnum hefur

tíðni útbrot (af öllum stigum, af öllum orsökum) yfir 48 vikur meðferðar verið hærri en hjá fullorðnum sjúklingum.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita lækniástoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Milliverkanir

Milliverkanaferill tipranavirs, samhliða lágskammta ritonaviri, er flókinn. Verkunarhætti og hugsanlegri verkun sem á þátt í milliverkanaferli fyrir tipranavir er lýst í kafla 4.5.

Abacavir og zidovudin

Notkun Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, ásamt zidovudini eða abacaviri leiðir til marktækrar lækkunar á plasmabéttni þessara bakritahemla (NRTI). Því er ekki mælt með samhliða notkun zidovudins eða abacavirs og Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, nema engir aðrir bakritahemlar sem henta til meðferðar á sjúklingnum séu fáanlegir (sjá kafla 4.5).

Próteasahemlar

Notkun Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða próteasahemlunum amprenaviri, lopinaviri eða saquinaviri (hver um sig notaður samhliða lágskammta ritonaviri) í tvíefldri meðferðaráætlun (dual booster regimen), leiðir til marktækrar lækkunar á plasmabéttni þessara próteasahemla. Þegar Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, var notað samhliða atazanaviri kom fram marktæk lækkun á plasmabéttni atazanavirs og greinileg aukning á béttni tipranavirs og ritonavirs (sjá kafla 4.5). Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi sem stendur um milliverkanir tipranavirs, samhliða lágskammta ritonaviri, og próteasahemla annarra en þeirra sem taldir eru hér að framan. Því er ekki mælt með notkun tipranavirs, ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða próteasahemlum.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku og estrogen

Þar sem þéttni etinyl estradiols minnkar er ekki mælt með notkun Aptivus samhliða lágskammta ritonaviri. Þegar getnaðarvarnarlyf, sem inniheldur estrogen, er notað samhliða Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, skal nota aðra tegund eða gera viðbótarráðstafanir til getnaðarvarnar (sjá kafla 4.5). Fylgjast skal með merkjum um estrogenskort hjá sjúklingum sem nota estrogen sem uppbótarmeðferð með hormónum. Konur sem nota estrogen geta verið í meiri hættu á að fá útbrot sem ekki eru alvarleg.

Krampalyf

Gæta skal varúðar þegar carbamazepini, fenobarbitali og fenytoini er ávísað. Hjá sjúklingum sem nota þessi lyf samhliða getur Aptivus haft minni verkun vegna lægri plasmabéttni tipranavirs.

Halofantrine, lumefantrin

Ekki er mælt með samhliða notkun halofantrins og lumefantrins og Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, vegna umbrotamynsturs þeirra og eðlislægri hættu á því að valda „torsades de pointes“.

Disulfiram/metronidazol

Aptivus mjúk hylki innihalda alkóhól (7% etanól, þ.e. 100 mg í hverju hylki eða allt að 200 mg í hverjum skammti) sem getur valdið disulfiramlíkum áhrifum þegar það er notað samhliða disulfirami eða öðrum lyfjum sem hafa þessi áhrif (t.d. metronidazoli).

Fluticason

Samhliða notkun tipranavirs, ásamt lágskammta ritonaviri, og fluticasons eða annarra sykurstera sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur meðferðarinnar vegi meira en hætta á almennum barksteraáhrifum, þar með talið Cushing heilkenni og nýrnahettubæling (sjá kafla 4.5).

Atorvastatin

Tipranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, eykur plasmabéttni atorvastatins (sjá kafla 4.5). Samsetningin er ekki ráðlögð. Íhuga skal notkun annarra HMG-CoA redúktasahemla svo sem pravastatin, fluvastatin eða rosuvastatin (sjá kafla 4.5). Ef sérstök þörf er hins vegar fyrir að meðhöndla sjúkling með atorvastatini á að byrja með lægsta skammt og nákvæmt eftirlit er nauðsynlegt.

Omeprazol og aðrir prótónpumpuhemlar

Samhliða notkun Aptivus ásamt ritonaviri með omeprazoli, esomeprazoli eða öðrum prótónpumpuhemlum er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Colchicin

Við samhliða notkun hjá sjúklingum með eðlilega nýrna- og lifrarstarfsemi er ráðlagt að minnka skammta colchicins eða gera hlé á colchicin meðferð (sjá kafla 4.5).

Salmeterol

Samhliða notkun salmeterols og Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Bosentan

Vegna töluverðra eiturverkana bosentans á lifur og hugsanlegrar aukningar á eiturverkunum á lifur í tengslum við notkun með Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, er ekki mælt með þessari samsetningu.

Viðvörðun varðandi ákveðin innihaldsefni

Þar sem Aptivus inniheldur lítið eitt af sorbitóli eiga sjúklingar með sjaldgæfa, arfgenga sjúkdóminn frúktósaþol ekki að nota þetta lyf.

Aptivus inniheldur makróglýcerólricínóleat sem getur valdið magaþægindum og niðurgangi.

Þetta lyf inniheldur 7% (rúmmálshlutfall) af etanóli, þ.e. allt að 400 mg í sólarhringskammti sem samsvarar 8 ml af bjór eða minna en 4 ml af léttvíni. Skaðlegt áfengissjúklingum.

Taka þarf tillit til þess hjá þunguðum konum og konum með barn á brjósti, börnum og áhættuhópum eins og sjúklingum með lifrarsjúkdóm eða flogaveiki.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanaferill Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, er flókinn og sérstakrar athygli er þörf einkum í samsetningum með öðrum andretróveirulyfjum.

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Umbrot tipranavirs

Tipranavir er hvarfefni, örvi og hemill cytochrom P450 CYP3A. Þegar það er gefið samhliða ritonaviri í ráðlögðum skömmtum (sjá kafla 4.2) verður hrein hömlun P450 CYP3A. Notkun Aptivus og lítills skammts af ritonaviri samhliða lyfjum, sem aðallega umbrotna fyrir tilstilli CYP3A getur valdið breytingu á plasmabéttni tipranavirs eða hinna lyfjanna sem getur breytt lyfhrifum þeirra og óæskilegum verkunum (sjá lista og upplýsingar um umrædd efni hér aftar). Upplýsingar um lyf, sem ekki má nota samhliða, einkum vegna umfangs milliverkana sem búast má við og hugsanlegra hættu á alvarlegum aukaverkunum eru í þessum kafla og þau eru talin upp í kafla 4.3.

Fjölyfjarannsókn var gerð hjá 16 heilbrigðum sjálfboðaliðum með tipranavir 500 mg ásamt ritonaviri 200 mg hylki tvisvar sinnum á sólarhring gefnu í 10 daga til að meta hrein áhrif á virkni CYP 1A2 (koffein), 2C9 (warfarin) og 2D6 (dextrometorfan) í lifur, CYP 3A4 (midazolam) bæði í þörmum og lifur og P-glýcórpróteins (P-gp) (digoxin). Við jafnvægi var marktæk örvun á CYP 1A2 og CYP 2C9 var lítills háttar örvað. Öflug hömlun sást á virkni CYP 2D6 og á virkni CYP 3A4 bæði í lifur og þörmum. P-gp virkni er marktækt hamin eftir fyrsta skammt en það var lítills háttar örvun við jafnvægi. Úr þessari rannsókn komu gagnlegar ábendingar sem koma fram hér á eftir.

Rannsóknir á lifrarfrymisneti (microsomes) manna benda til þess að tipranavir sé hemill CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 og CYP 2D6. Hugsanleg hrein áhrif tipranavirs ásamt ritonaviri á CYP 2D6 er hömlun þar sem ritonavir er einnig CYP 2D6 hemill. Hrein áhrif tipranavirs ásamt ritonaviri *in vivo* á CYP 1A2, CYP 2C9 og CYP2C19 benda til, skv. bráðabirgðarannsókn, að tipranavir ásamt ritonaviri geti haft örvunaráhrif á CYP1A2 og í minna mæli á CYP2C9 og P-gp eftir nokkurra daga meðferð. Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi sem segja til um hvort tipranavir hamli eða örvi glúkúrónósýl transferasa.

In vitro rannsóknir hafa sýnt að tipranavir er hvarfefni sem og hemill P-gp.

Erfitt er að segja fyrir um hrein áhrif Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, á aðgengi eftir inntöku og plasmabéttni lyfja sem eru tvíþætt hvarfefni CYP3A og P-gp. Hrein áhrif munu vera breytileg og háð hlutfallslegri sækni efnanna, sem eru notuð samhliða, í CYP3A og P-gp og umfangi umbrota/úthreinsunar í þörmum við fyrstu umferð.

Samhliða notkun Aptivus og efna sem örva CYP3A og/eða P-gp getur minnkað þéttni tipranavirs og dregið úr lyfhrifum þess (sjá lista og upplýsingar um hugsanleg efni hér aftar). Samhliða notkun Aptivus og lyfja sem hamla P-gp getur hækkað plasmabéttni tipranavirs.

Þekktar og fræðilegar milliverkanir við valin andretróveirulyf og önnur lyf eru taldar upp í töflunni hér á eftir.

Milliverkanatafla

Milliverkanir milli Aptivus og lyfja sem gefin eru samhliða eru taldar upp í töflunni hér á eftir (aukning er sýnd sem „↑“, minnkun sem „↓“, engin breyting sem „↔“). Rannsóknir sem lýst er hér á eftir hafa, nema annað sé tekið fram, verið gerðar með ráðlögðum skömmtum af Aptivus/r (þ.e. 500/200 mg tvisvar á sólarhring). Hins vegar voru sumar milliverkanarannsóknir með tilliti til lyfjahvarfa ekki framkvæmdar með ráðlögðum skömmtum. Þrátt fyrir það er hægt að framreikna niðurstöður margra þessarra milliverkanarannsókna í ráðlagða skammta vegna þess að skammtarnir sem voru notaðir (t.d. TPV/r 500/100mg, TPV/r 750/200mg) sýndu mjög mikla örvun og hömlun á lifrarensímum og sýndu fram á ráðlagða skammta af Aptivus/r.

Lyf eftir verkunarsviði	Milliverkun Breyting á margfeldismeðaltali (%)	Ráðleggingar varðandi samhliða notkun
Lyf gegn sýkingum		
Andretróveirulyf		
Núkleósíð og núkleótíðbakritahemlar (NRTI)		
Þar sem núkleósíð og núkleótíðvirk lyf hafa ekki marktæk áhrif á P450 ensímkerfið er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum Aptivus þegar það er notað samhliða þessum lyfjum.		
Abacavir 300 mg tvisvar á sólarhring (TPV/r 750/100 mg tvisvar á sólarhring)	Abacavir C_{max} ↓ 46% Abacavir AUC ↓ 36% Klínísk þýðing þessara lækkana hefur ekki verið metin en þær geta dregið úr verkun abacavirs. Verkunarmáti óþekktur.	Samhliða notkun Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri er ekki ráðlögð með abacaviri nema engir aðrir fáanlegir bakritahemlar (NRTI) henti til meðferðar á sjúklingnum. Í slíkum tilvikum er ekki hægt að mæla með skammtabreytingum á abacaviri (sjá kafla 4.4).
Didanosin 200 mg tvisvar á sólarhring, ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg tvisvar á sólarhring) – 125 mg tvisvar á sólarhring, < 60 kg (TPV/r 750/100 mg tvisvar á sólarhring)	Didanosin C_{max} ↓ 43% Didanosin AUC ↓ 33% Didanosin C_{max} ↓ 24% Didanosin AUC ↔ Ekki hefur verið sýnt fram á	Milli inntöku sýruhjúpaðs didanosins og Aptivus mjúkra hykja, samhliða lágskammta ritonaviri, eiga að liða minnst 2 klst. til að forðast ósamrýmanleika.

	klíníská þýðingu þess að gildi didanosins lækka. Verkunarmáti óþekktur.	
Emtricitabin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum	Ekki er hægt að útiloka mögulegar millverkanir við flutningsprótein í nýrum.	Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Við samhliða notkun emtricitabins og Aptivus/ritonavir skal meta nýrnastarfsemi áður en samhliða gjöf hefst.
Lamivudin 150 mg tvisvar á sólarhring (TPV/r 750/100 mg tvisvar á sólarhring)	Engar klínískt marktækar milliverkanir komu fram.	Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum.
Stavudin 40 mg tvisvar á sólarhring ≥ 60 kg 30 mg tvisvar á sólarhring < 60 kg (TPV/r 750/100 mg tvisvar á sólarhring)	Engar klínískt marktækar milliverkanir komu fram.	Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum.
Zidovudin 300 mg tvisvar á sólarhring (TPV/r 750/100 mg tvisvar á sólarhring)	Zidovudin C_{max} ↓ 49% Zidovudin AUC ↓ 36% Klínísk þýðing þessara lækkana hefur ekki verið metin en þær geta dregið úr verkun zidovudins. Verkunarmáti óþekktur.	Samhliða notkun Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri er ekki ráðlögð með zidovudini nema engir aðrir fáanlegir bakritahemlar (NRTI) henti til meðferðar á sjúklingnum. Í slíkum tilvikum er ekki hægt að mæla með skammtabreytingum á zidovudini (sjá kafla 4.4).
Tenofovir 300 mg einu sinni á sólarhring (TPV/r 750/200 mg tvisvar á sólarhring)	Engar klínískt marktækar milliverkanir hafa komið fram.	Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum.
Bakritahemlar sem ekki eru nukleósíð (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg einu sinni á sólarhring	Engar klínískt marktækar milliverkanir hafa komið fram.	Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum.
Etravirin	Etravirin C_{max} ↓ 71% Etravirin AUC ↓ 76% Etravirin C_{min} ↓ 82% Samhliða notkun Aptivus/ritonavir dró úr útsetningu fyrir etravirini sem getur minnkað verulega veirufraðilega svörun við etravirini.	Samhliða gjöf etravirins og Aptivus/ritonavirs er ekki ráðlögð.
Nevirapin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Þau takmörkuðu gögn sem liggja fyrir úr IIa stigs rannsókn á HIV smituðum sjúklingum gefa til kynna að ekki sé von á neinni marktækri milliverkun milli nevirapins og TPV/r. Þar að auki sýndi rannsókn á TPV/r og öðrum NNRTI (efavirenz) ekki neinar	Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum.

	milliverkanir með klíniska þýðingu (sjá fyrir ofan).	
Rilpivirin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum	Samhliða notkun rilpivirins og nokkurra ritonavir-efttra próteasahemla hefur sýnt fram á aukna plasmabéttni rilpivirins.	Fylgjast skal náið með rilpivirini með tilliti til eiturverkana og hugsanlega er einnig mælt með að aðlaga skammta rilpivirins þegar það er gefið samhliða Aptivus/ritonaviri.
Próteasahemlar (PI)		
<u>Samkvæmt núgildandi leiðbeiningum um meðferð er samsett meðferð með próteasa hemlum yfirleitt ekki ráðlögð.</u>		
Amprenavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar á sólarhring	Amprenavir C_{max} ↓ 39% Amprenavir AUC ↓ 44% Amprenavir C_{min} ↓ 55% Ekki hefur verið sýnt fram á klíniska þýðingu þess að gildi amprenavirs lækka. Verkunarmáti óþekktur.	Notkun Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða amprenaviri/ritonaviri, er ekki ráðlögð. Sé samsetning lyfjanna engu að síður talin nauðsynleg, er eindregið ráðlagt að fylgjast með plasmagildum amprenavirs (sjá kafla 4.4).
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg einu sinni á sólarhring (TPV/r 500/100 mg tvisvar á sólarhring)	Atazanavir C_{max} ↓ 57% Atazanavir AUC ↓ 68% Atazanavir C_{min} ↓ 81% Verkunarmáti óþekktur. Tipranavir C_{max} ↑ 8% Tipranavir AUC ↑ 20% Tipranavir C_{min} ↑ 75% Hömlun á CYP 3A4 vegna atazanavir/ritonavir og örvun vegna tipranavirs/r.	Notkun Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða atazanaviri/ritonaviri, er ekki ráðlögð. Sé samsetning lyfjanna engu að síður talin nauðsynleg, er eindregið mælt með því að viðhaft sé náið eftirlit með öryggi tipranavirs og fylgst sé með plasmabéttni atazanavirs (sjá kafla 4.4).
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tvisvar á sólarhring	Lopinavir C_{max} ↓ 47% Lopinavir AUC ↓ 55% Lopinavir C_{min} ↓ 70% Ekki hefur verið sýnt fram á klíniska þýðingu þess að gildi lopinavirs lækka. Verkunarmáti óþekktur.	Notkun Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða lopinaviri/ritonaviri, er ekki ráðlögð. Sé samsetning lyfjanna engu að síður talin nauðsynleg, er eindregið ráðlagt að fylgjast með plasmagildum lopinavirs (sjá kafla 4.4).
Saquinavir/ritonavir 600/100 mg einu sinni á sólarhring	Saquinavir C_{max} ↓ 70% Saquinavir AUC ↓ 76% Saquinavir C_{min} ↓ 82% Ekki hefur verið sýnt fram á klíniska þýðingu þess að gildi saquinavirs lækka. Verkunarmáti óþekktur.	Notkun Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða saquinaviri/ritonaviri, er ekki ráðlögð. Sé samsetning lyfjanna engu að síður talin nauðsynleg, er eindregið ráðlagt að fylgjast með plasmagildum saquinavirs (sjá kafla 4.4).
Próteasahemlar aðrir en þeir sem taldir eru hér að framan	Sem stendur eru engar upplýsingar fyrirbyggjandi um milliverkanir tipranavirs, samhliða lágskammta ritonaviri, við aðra próteasahemla en þá sem taldir eru upp hér að framan.	Ekki mælt með notkun þeirra ásamt Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri (sjá kafla 4.4).

Samrunahemlar		
Enfuvirtid Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Í rannsóknum þar sem tipranavir gefið samhliða lágskammta ritonaviri var notað með eða án enfuvirtids hefur komið fram að plasmalágþéttni tipranavirs við jafnvægi hjá sjúklingum sem fengu enfuvirtid var 45% hærri miðað við sjúklinga sem ekki fengu enfuvirtid. Engar upplýsingar liggja fyrir um gildin AUC og C_{max} . Lyfjahvarfamilliverkun er í eðli sínu ólíkleg og milliverkunin hefur ekki verið staðfest í samanburðarrannsókn á milliverkunum.	Klínísk áhrif þessara niðurstaðna, sérstaklega varðandi öryggi tipranavirs ásamt ritonaviri, eru áfram óþekkt. Hins vegar bentu klínísk gögn úr RESIST rannsóknunum ekki til neinna marktækra breytinga á öryggi tipranavirsásamt ritonaviri notað samhliða enfuvirtidi samanborið við sjúklinga sem fengu tipranavir ásamt ritonaviri án enfuvirtids.
Hemlar á flutning við samþættingu strengja (Integrase strand transfer inhibitors)		
Raltegravir 400 mg tvisvar á sólarhring	Raltegravir C_{max} ↔ Raltegravir AUC 0-12 ↔ Raltegravir C12: ↓ 45% Þrátt fyrir næstum helmingss minnkun C12, komu í eldri rannsóknum með þessari samsetningu ekki fram neinar vísbendingar um ófullnægjandi niðurstöður Verkunarmátinn er talin vera örvun á glúkúrónósýltransferasa af völdum tipranavirs/r	Ekki er mælt með neinni sérstakri skammtaaðlögun.
Lyf sem hefur jákvæð áhrif á lyfjahvörf		
Cobicistat og lyf sem innihalda cobicistat	Við samhliða gjöf er útsetning fyrir tipraniviri og cobicistati greinilega minni samanborið við útsetningu fyrir tipraniviri þegar það er elft með lágskammta ritonaviri.	Aptivus/ritonavir ætti ekki að gefa samhliða cobicistati eða lyfjum sem innihalda cobicistat.
Lyf við lifrabólgu C (HCV lyf)		
Boceprevir Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Í lyfjahvarfarannsókn á heilbrigðum sjálfbóðaliðum minnkaði útsetning fyrir ritonaviri og nokkrum ritonavir-eftum próteasahemlum. Útsetning fyrir boceprevir minnkaði þegar það var gefið samhliða ritonavir-eftu lopinarviri eða ritonavir-eftu darunaviri. Þessar lyfjamilliverkanir geta dregið úr virkni HIV próteasahemla og/eða boceprevirs þegar þau eru gefin samhliða.	Samhliða notkun boceprevirs og Aptivus/ritonavirs er ekki ráðlögð.
Telaprevir Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Telaprevir er umbrotið í lifrur af CYP3A og er hvarfefni P-glykópróteins (P-gp) en önnur ensím gætu komið að umbrotinu. Þegar Aptivus/ritonavir er gefið samhliða telapreviri má búast við	Samhliða notkun telaprevirs og Aptivus/ritonavirs er ekki ráðlögð.

	<p>minnkaðri eða aukinni útsetningu fyrir telapreviri. Áhrif telaprevirs á þéttni ritonavir-eflds próteasahemla í plasma eru misleit, háð próteasahemlunum. Því er ekki hægt að útiloka áhrif á útsetningu fyrir Aptivus.</p>	
Sveppalyf		
<p>Fluconazol 200 mg einu sinni á sólarhring (dagur 1) síðan 100 mg einu sinni á sólarhring</p>	<p>Fluconazol ↔</p> <p>Tipranavir C_{max} ↑ 32%</p> <p>Tipranavir AUC ↑ 50%</p> <p>Tipranavir C_{min} ↑ 69%</p> <p>Verkunarmáti óþekktur.</p>	<p>Ekki er mælt með breyttum skömmtum. Fluconazol skammtar > 200 mg/sólarhring eru ekki ráðlagðir.</p>
<p>Itraconazol Ketoconazol Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.</p>	<p>Fræðilega er búist við að tipranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, auki þéttni itraconazols eða ketoconazols.</p> <p>Fræðilega er búist við að þéttni tipranavirs eða ritonavirs geti aukist við samhliða gjöf itraconazols eða ketoconazols.</p>	<p>Gæta skal varúðar við notkun itraconazols eða ketoconazols (skammtar > 200 mg/sólarhring eru ekki ráðlagðir).</p>
<p>Voriconazol Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.</p>	<p>Þar sem mörg CYP ísóensímkerfi tengjast umbrotum voriconazols er erfitt að segja fyrir um milliverkanir við tipranavir, samhliða lágskammta ritonaviri.</p>	<p>Ef litið er til þekktra milliverkana voriconazols við lágskammta ritonaviri (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir voriconazol) á að forðast að gefa tipranavir/r og voriconazol saman nema mat á ávinningi/áhættu fyrir sjúklinginn réttlæti notkun voriconazols.</p>
Lyf við þvagsýrugigt		
<p>Colchicin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.</p>	<p>Fræðilega má búast við að þéttni colchicins geti aukist við samhliða gjöf tipranavirs og lágskammta ritonavirs, vegna hömlunar CYP3A og P-gp fyrir tilstilli tipranavirs/ritonavirs. Hinsvegar er ekki hægt að útiloka minnkaða þéttni colchicins þar sem bæði tipranavir og ritonavir virkja CYP3A og P-gp.</p> <p>Colchicin er hvarfefni CYP3A4 og P-gp (flutningsprótein í þörmum).</p>	<p>Mælt er með því að minnka skammta colchicins eða gera hlé á colchicin meðferð hjá sjúklingum með eðlilega nýrna- eða lifrarstarfsemi ef þörf er á meðferð með Aptivus/ritonaviri (sjá kafla 4.4).</p> <p>Ekki má nota colchicin og Aptivus/ritonavir samhliða hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.</p>
Sýklalyf		
<p>Clarithromycin 500 mg tvisvar á sólarhring</p>	<p>Clarithromycin C_{max} ↔</p> <p>Clarithromycin AUC ↑ 19%</p> <p>Clarithromycin C_{min} ↑ 68%</p> <p>14-OH-clarithromycin C_{max} ↓ 97%</p> <p>14-OH-clarithromycin AUC ↓ 97%</p> <p>14-OH-clarithromycin C_{min} ↓ 95%</p> <p>Tipranavir C_{max} ↑ 40%</p> <p>Tipranavir AUC ↑ 66%</p>	<p>Þó að þessar breytingar á mælistærðum clarithromycins séu ekki taldar hafa klíníska þýðingu skal hafa lækkun á AUC 14-OH umbrotsefnisins í huga við meðferð á sýkingum af völdum <i>Haemophilus influenzae</i> en þar er 14-OH umbrotsefnið virkast. Þessi hækkun á C_{min} tipranavirs getur haft</p>

	<p>Tipranavir C_{\min} ↑ 100%</p> <p>CYP 3A4 hömlun vegna tipranavirs/r og P-gp (flutningsprótein í þörmum) hömlun vegna clarithromycins.</p>	<p>klíníská þýðingu. Fylgjast skal náðið með sjúklingum sem nota clarithromycin í stærrri skömmtum en 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring hvað varðar vísbendingar um eitruverkanir af völdum clarithromycins og tipranavirs. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi skal íhuga minnkun skammta clarithromycins (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir clarithromycin og ritonavir).</p>
<p>Rifabutin 150 mg einu sinni á sólarhring</p>	<p>Rifabutin C_{\max} ↑ 70%</p> <p>Rifabutin AUC ↑ 190%</p> <p>Rifabutin C_{\min} ↑ 114%</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin C_{\max} ↑ 3,2 falt</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin AUC ↑ 21 falt</p> <p>25-O-desacetyl-rifabutin C_{\min} ↑ 7,8 falt</p> <p>Hömlun CYP 3A4 vegna tipranavirs/r</p> <p>Engar klínískt mikilvægar breytingar sjást varðandi lyfjahvarfagildi tipranavirs.</p>	<p>Mælt er með að minnka skammta rifabutins um allt að 75% af venjulegum 300 mg/sólarhrings-skammti (þ.e. 150 mg annan hvern dag eða þrisvar í viku). Fylgjast skal náðið með sjúklingum sem fá rifabutin ásamt Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, með tilliti til aukaverkana sem tengjast rifabutin meðferð. Frekari skammtaminnkun getur verið nauðsynleg.</p>
<p>Rifampicin</p>	<p>Samhliða notkun próteasahemla með rifampicin veldur talsverðri lækkun á þéttni próteasahemils. Þegar um er að ræða gjöf tipranavirs samhliða lágskammta ritonaviri, má búast við að samhliða notkun með rifampicini hafi í för með sér of lág gildi fyrir tipranavir sem getur leitt til þess að veirufræðileg svörun hverfur og ónæmi gegn tipranaviri getur myndast.</p>	<p>Ekki má nota rifampicin samhliða samsettri meðferð með Aptivus og lágskammta ritonaviri (sjá kafla 4.3). Íhuga skal notkun annarra lyfja gegn mycobakteríum, svo sem rifabutin.</p>
<p>Lyf gegn malaríu</p>		
<p>Halofantrin Lumefantrin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.</p>	<p>Fræðilega er búist við að tipranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, auki þéttni halofantrins eða lumefantrins.</p> <p>Hömlun CYP 3A4 vegna tipranavirs/r</p>	<p>Vegna umbrotsleiða þeirra og tilhneingingu þeirra til að valda ákveðnum hjartsláttartruflunum (torsades de pointes), er notkun halofantrins og lumefantrins með Aptivus, gefið samhliða lágskammta ritonaviri, ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).</p>
<p>Krampalyf</p>		
<p>Carbamazepin 200 mg tvisvar á sólarhring</p>	<p>Carbamazepin samtals* C_{\max} ↑ 13%</p> <p>Carbamazepin samtals* AUC ↑ 16%</p> <p>Carbamazepin samtals* C_{\min} ↑ 23%</p> <p>*Carbamazepin samtals = samtals</p>	<p>Carbamazepin á að nota með varúð með Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri. Stærri skammtar af carbamazepini (> 200 mg) geta valdið enn frekari lækkun á plasmabéttni tipranavirs. (sjá kafla</p>

	<p>magn af carbamazepini og epoxy-carbamazepini (bæði eru lyfjafræðilega virk efni).</p> <p>Aukning á heildarlyfjahvarfagildum carbamazepins er ekki talin hafa klínískar afleiðingar.</p> <p>Tipranavir C_{\min} ↓ 61 % (borið saman við fyrirliggjandi gögn)</p> <p>Minnkun á þéttni tipranavirs getur leitt til minnkaðrar verkunar.</p> <p>Carbamazepin örvar CYP3A4.</p>	4.4).
<p>Phenobarbital Phenytoin</p> <p>Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.</p>	Phenobarbital og phenytoin örva CYP3A4.	Phenobarbital og phenytoin á að nota með varúð með Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri (sjá kafla 4.4).
Krampaleysandi lyf		
<p>Tolterodin</p> <p>Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.</p>	<p>Fræðilega er búist við að tipranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, auki þéttni tolterodins.</p> <p>Hömlun á CYP 3A4 og CYP 2D6 vegna tipranavirs/r</p>	Samhliða notkun er ekki ráðlögð.
Endóthelín-blokkar		
<p>Bosentan</p>	<p>Fræðilega er búist við að þéttni bosentan geti hækkað, þegar það er gefið ásamt tipranaviri samhliða lágskammta ritonaviri.</p> <p>Hömlun CYP 3A4 vegna tipranavirs/r</p>	Ekki er mælt með notkun bosentans ásamt Aptivus samhliða lágskammta ritonaviri (sjá kafla 4.4).
HMG CoA redúktasahemlar		
<p>Atorvastatin 10 mg einu sinni á sólarhring</p>	<p>Atorvastatin C_{\max} ↑ 8,6 falt Atorvastatin AUC ↑ 9,4 falt Atorvastatin C_{\min} ↑ 5,2 falt</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Hömlun CYP 3A4 vegna tipranavirs/r</p>	Notkun atorvastatins ásamt Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, er ekki ráðlögð. Íhuga skal notkun annarra HMG-CoA redúktasahemla svo sem pravastatins, fluvastatins eða rosuvastatins (sjá einnig kafla 4.4 og ráðleggingar fyrir rosuvastatin og pravastatin). Þegar samhliða notkun er nauðsynleg, skal sólarhringsskammtur atorvastatins ekki vera hærri en 10 mg. Ráðlagt er að byrja með lægsta skammt og nákvæmt klínískt eftirlit er nauðsynlegt (sjá kafla 4.4).
<p>Rosuvastatin 10 mg einu sinni á sólarhring</p>	<p>Rosuvastatin C_{\max} ↑ 123% Rosuvastatin AUC ↑ 37% Rosuvastatin C_{\min} ↑ 6%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Verkunarmáti óþekktur.</p>	Notkun Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, og rosuvastatins á að hefja með lægsta skammti (5 mg/sólarhring) af rosuvastatini, títrað að meðferðarsvörum ásamt nákvæmu klínísku eftirliti með einkennum

		tengdum rosuvastatini eins og kemur fram í áletrunum fyrir rosuvastatin.
Pravastatin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Vegna svipaðs útskilnaðar hjá pravastatini og rosuvastatini gæti TPV/r aukið plasmabéttni pravastatins. Verkunarmáti óþekktur.	Notkun Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, og pravastatins á að hefja með lægsta skammti (10 mg/sólarhring) af pravastatini, títrað að meðferðarsvörun ásamt nákvæmu klínísku eftirliti með einkennum tengdum pravastatini eins og kemur fram í áletrunum fyrir pravastatin.
Simvastatin Lovastatin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Umbrot HMG-CoA redúktasahemlanna simvastatins og lovastatins ráðast að miklu leyti af CYP3A.	Hvorki má nota simvastatin né lovastatin ásamt Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, vegna aukinnar hættu á vöðvakvilla, þar með talið rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.3).
NÁTTÚRULYF		
Jóhannesarjurt (St. John's wort, <i>Hypericum perforatum</i>) Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Plasmabéttni tipranavirs getur lækkað við samhliða notkun nátturulyfsins jóhannesarjurtar (St. John's wort, <i>Hypericum perforatum</i>). Þetta er vegna þess að jóhannesarjurtin örvar ensím sem umbrjóta lyfið.	Ekki má nota náttúrulyf sem innihalda jóhannesarjurt samhliða Aptivus, gefið samhliða lágskammta ritonaviri. Samhliða notkun Aptivus ásamt ritonaviri með jóhannesarjurt er líkleg til að valda verulegri lækkun á þéttni tipranavirs og ritonavirs og getur haft í för með sér of lág gildi fyrir tipranavir sem getur leitt til þess að veirufræðileg svörun hverfur og ónæmi gegn tipranaviri getur myndast.
Beta örvar til innöndunar		
Salmeterol	Samhliða notkun með tipranaviri, ásamt lágskammta ritonaviri, getur valdið aukinni hættu á aukaverkunum á hjarta og æðar sem tengjast salmeteroli, þ.m.t. lengingu á QT-bili, hjartsláttarónotum og sínus hraðslætti. Hömlun CYP 3A4 vegna tipranavirs/r.	Ekki er mælt með notkun samhliða Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri.
Getnaðarvarnarlyf til inntöku / Estrogen		
Etinyl estradiol 0,035 mg / Noretindron 1,0 mg einu sinni á sólarhring (TPV/r 750/200 mg tvisvar á sólarhring)	Etinyl estradiol C_{max} ↓ 52% Etinyl estradiol AUC ↓ 43% Verkunarmáti óþekktur. Noretindron C_{max} ↔ Noretindron AUC ↑ 27% Tipranavir ↔	Notkun ásamt Aptivus, gefið með lágskammta ritonaviri, er ekki ráðlögð. Nota skal viðbótar eða aðra getnaðarvörn þegar getnaðarvarnarlyf til inntöku, sem inniheldur estrogen, er notað samhliða Aptivus og litlum skammti af ritonaviri. Fylgjast skal með sjúklingum sem nota estrogen sem uppbótarmeðferð með hormónum hvað varðar merki um estrogenskort (sjá kafla 4.4 og 4.6).

Fosfódiesterasa 5 (PDE5) hemlar		
<p>Sildenafil Vardenafil Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.</p>	<p>Búist er við að samhliða notkun tipranavirs, ásamt lágskammta ritonaviri, og fosfódiesterasa (PDE5) hemla hækki þéttni PDE5 verulega og geti leitt til fjölgunar aukaverkana af völdum PDE5 hemla, þar með talinn lágþrýstingur, sjónbreytingar og langvarandi stinning (priapism).</p> <p>Hömlun CYP 3A4 vegna tipranavirs/r.</p>	<p>Gæta skal sérstakrar varúðar þegar ávísað er PDE5 hemlunum sildenafili eða vardenafilí handa sjúklingum sem nota Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri. Ekki hefur verið ákvarðaður öruggur og virkur skammtur við notkun með Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri. Aukinn möguleiki er á aukaverkunum sem tengjast hömlun á PDE5 (sem eru m.a. sjóntruflanir, lágþrýstingur, langvarandi stinning og yfirlíð). Ekki á að nota Aptivus/ritonavir samhliða sildenafil, þegar það er notað við lungnaháþrýstingi.</p>
<p>Tadalafil 10 mg einu sinni á sólarhring</p>	<p>Tadalafil við fyrsta skammt C_{max} ↓22% Tadalafil við fyrsta skammt AUC ↑ 133%</p> <p>CYP 3A4 hömlun og örvun vegna tipranavirs/r</p> <p>Tadalafil við jafnvægi C_{max} ↓ 30% Tadalafil við jafnvægi AUC ↔</p> <p>Engar klínískt mikilvægar breytingar sjást varðandi lyfjahvarfagildi tipranavirs.</p>	<p>Mælt er með því að ávísa tadalafilí ekki fyrir en að minnsta kosti 7 dögum eftir að byrjað er að gefa Aptivus ásamt ritonaviri. Ekki hefur verið ákvarðaður öruggur og virkur skammtur við notkun með Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri. Aukinn möguleiki er á aukaverkunum sem tengjast hömlun á PDE5 (sem eru m.a. sjóntruflanir, lágþrýstingur, langvarandi stinning og yfirlíð).</p>
Sterk verkjalyf		
<p>Metadon 5 mg einu sinni á sólarhring</p>	<p>Metadon C_{max} ↓ 55% Metadon AUC ↓ 53% Metadon C_{min} ↓ 50%</p> <p>R-metadon C_{max} ↓ 46% R-metadon AUC ↓ 48%</p> <p>S-metadon C_{max} ↓ 62% S-metadon AUC ↓ 63%</p> <p>Verkunarmáti óþekktur.</p>	<p>Fylgjast á með sjúklingum hvað varðar fráhrarfseinkenni ópíata. Verið getur að þurfi að stækka skammta metadons.</p>
<p>Meperidin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.</p>	<p>Búist er við að tipranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, lækki þéttni petidins og auki þéttni umbrotsefnisins norpetidins.</p>	<p>Hvorki er mælt með skammtastækkun né langtímanotkun meperidins samhliða Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, vegna aukinnar þéttni umbrotsefnisins norpetidins sem hefur bæði verkjastillandi og örvandi áhrif á miðtaugakerfið (t.d. krampar).</p>

Buprenorfin/Naloxon	Buprenorfin ↔ Norbuprenorfin AUC ↓ 79% Norbuprenorfin C _{max} ↓ 80% Norbuprenorfin C _{min} ↓ 80%	Notkun buprenorfins/naloxons ásamt Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri getur valdið minni klínískri verkun buprenorfins vegna lækkunar á gildum virka umbrotsefnisins norbuprenorfins. Því skal fylgjast með sjúklingum hvað varðar fráhrarfseinkenni óþíata.
Ónæmisbælandi lyf		
Ciclosporin Tacrolimus Sirolimus Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Ekki er hægt að segja fyrir um þéttni ciclosporins, tacrolimus og sirolimus við notkun ásamt tipranaviri, samhliða lágskammta ritonaviri, vegna truflandi áhrifa tipranavirs, samhliða lágskammta ritonaviri, á CYP 3A og P-gp.	Mælt er með tíðu eftirliti með þéttni þessarra lyfja þar til blóðgildi eru orðin stöðug.
Blóðþynningarlyf		
Warfarin 10 mg einu sinni á sólarhring	Fyrsti skammtur tipranavirs/r: S-warfarin C _{max} ↔ S-warfarin AUC ↑ 18% Við jafnvægi tipranavirs/r: S-warfarin C _{max} ↓ 17% S-warfarin AUC ↓ 12% Hömlun CYP 2C9 við fyrsta skammt af tipranaviri/r, síðan örvun CYP 2C9 við jafnvægi tipranavirs/r	Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, getur við notkun með warfarini, haft áhrif á INR-gildi (International Normalised Ratio) og getur haft áhrif á segavörn (segamyndandi áhrif) eða aukið hættu á blæðingum. Mælt er með nánu eftirliti með klínísku ástandi sjúklingins sem og líffræðilegu (INR mæling) þegar warfarin og tipranavir eru notuð samhliða.
Sýrubindandi lyf		
Sýrubindandi lyf sem inniheldur ál og magnesíum, einu sinni á sólarhring	Tipranavir C _{max} ↓ 25% Tipranavir AUC ↓ 27% Verkunarmáti óþekktur.	Skammta Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, og sýrubindandi lyfs skal gefa með að minnsta kosti 2 klst. millibili.
Prótónpumpuheimlar (PPI)		
Omeprazol 40 mg einu sinni á sólarhring	Omeprazol C _{max} ↓ 73% Omeprazol AUC ↓ 70% Svipuð áhrif sáust fyrir S-handhverfuna, esomeprazol. Örvun CYP 2C19 vegna tipranavirs/r Tipranavir ↔	Samhliða meðferð með Aptivus, gefið ásamt lágskammta ritonaviri, og omeprazoli eða esomeprazoli er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Ef ekki er hægt að komast hjá notkun omeprazols eða esomeprazols má íhuga hækkun skammta miðað við klínísku svörun við meðferð. Engar upplýsingar liggja fyrir sem benda til þess að aðlögun skammta omeprazols eða esomeprazols komi í veg fyrir þessa milliverkun á lyfjahvörfum. Ráðlagða hámarksskammta fyrir omeprazol og esomeprazol er að finna í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir hvort lyf um sig. Ekki er þörf á að aðlaga skammta fyrir tipranavir ásamt ritonaviri.

<p>Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.</p>	<p>Miðað við umbrotsleiðir típranavirs/r og prótónpumpuþemla má búast við milliverkunum. Af völdum hömlunar CYP3A4 og örvunar CYP2C19 vegna típranavirs/r, er eftir að spá fyrir um plasmabéttni lansoprazols og pantoprazols. Plasmabéttni rabeprazols gæti minnkað af völdum örvunar CYP2C19 vegna típranavirs /r.</p>	<p>Samhliða meðferð með Aptivus, gefið ásamt lágskammta ritonaviri, og prótónpumpuþemlum er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun þar að viðhafa nákvæmt klínískt eftirlit.</p>
<p>H2-viðtakablokkar</p>		
<p>Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.</p>	<p>Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um H2-viðtakablokka í samsettri meðferð með típranaviri og lágskammta ritonaviri.</p>	<p>Ekki er talið að hækkun á sýrustigi í maga sem getur fylgt meðferð með H2-viðtakablokkum hafi áhrif á plasmabéttni típranavirs.</p>
<p>Lyf við hjartsláttartruflunum</p>		
<p>Amiodaron Bepriðil Kinidín Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.</p>	<p>Fræðilega er búist við að típranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, auki þéttni amiodarons, bepridils and kinidíns. Hömlun CYP 3A4 vegna típranavirs/r</p>	<p>Notkun Aptivus, gefið ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða amiodaroni, bepridili eða kinidíni er ekki ráðlögð vegna mögulegra alvarlegra og/eða lífshættulegra aukaverkana (sjá kafla 4.3).</p>
<p>Flecainid Propafenon Metoprolol (gefið við hjartabilun) Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.</p>	<p>Fræðilega er búist við að típranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, auki þéttni flecainíds, propafenons og metoprolols. Hömlun CYP 2D6 vegna típranavirs/r</p>	<p>Notkun Aptivus, gefið ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða flecainídi, propafenoni eða metoprololi er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.3).</p>
<p>Ofnæmislyf</p>		
<p>Astemizol Terfenadin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.</p>	<p>Fræðilega er búist við að típranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, auki þéttni astemizols og terfenadíns. Hömlun CYP 3A4 vegna típranavirs/r</p>	<p>Notkun Aptivus, gefið ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða astemizoli eða terfenadíni er ekki ráðlögð vegna mögulegra alvarlegra og/eða lífshættulegra aukaverkana (sjá kafla 4.3).</p>
<p>Ergotafleiður</p>		
<p>Dihydroergotamin Ergonovin Ergotamin Metylergonovin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.</p>	<p>Fræðilega er búist við að típranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, auki þéttni dihydroergotamíns, ergonovíns, ergotamíns og methylergonovíns. Hömlun CYP 3A4 vegna típranavirs/r</p>	<p>Notkun Aptivus, gefið ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða dihydroergotamíni, ergonovíni, ergotamíni eða methylergonovíni er ekki ráðlögð vegna mögulegra alvarlegra og/eða lífshættulegra aukaverkana (sjá kafla 4.3).</p>
<p>Lyf sem hafa áhrif á þarmahreyfingar</p>		
<p>Cisaprid Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.</p>	<p>Fræðilega er búist við að típranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, auki þéttni cisapríds. Hömlun CYP 3A4 vegna típranavirs/r</p>	<p>Notkun Aptivus, gefið ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða cisaprídi er ekki ráðlögð vegna mögulegra alvarlegra og/eða lífshættulegra aukaverkana (sjá kafla 4.3).</p>

Geðrofslyf		
Pimozid Sertindol Quetiapín Lúrasídón Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Fræðilega er búist við að tipranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, auki þéttni pimozids, sertindols, quetiapíns og lúrasídóns. Hömlun CYP 3A4 vegna tipranavirs/r	Notkun Aptivus, gefið ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða pimozidi, sertindoli, quetiapíni eða lúrasídóni er ekki ráðlögð vegna mögulegra alvarlegra og/eða lífshættulegra aukaverkana, þ.m.t. dá (sjá kafla 4.3).
Róandi lyf/svefnlyf		
Midazolam 2 mg einu sinni á sólarhring (í bláæð)	Fyrsti skammtur tipranavirs/r: Midazolam C_{max} ↔ Midazolam AUC ↑ 5,1 falt Jafnvægi tipranavirs/r: Midazolam C_{max} ↓ 13% Midazolam AUC ↑ 181%	Ekki má nota Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, og midazolam til inntöku samhliða (sjá kafla 4.3). Ef Aptivus ásamt ritonaviri er gefið ásamt midazolami til inndælingar skal viðhafa nákvæmt eftirlit með klínísku ástandi hvað varðar öndunarbælingu og/eða langvarandi róandi áhrif og íhuga breytingu á skömmtum.
Midazolam 5 mg einu sinni á sólarhring (til inntöku)	Fyrsti skammtur tipranavirs /r Midazolam C_{max} ↑ 5,0 falt Midazolam AUC ↑ 27 falt Jafnvægi tipranavirs /r Midazolam C_{max} ↑ 3,7 falt Midazolam AUC ↑ 9,8 falt Ritonavir er öflugur CYP3A4 hemill og mun því hafa áhrif á efni sem umbrotna fyrir tilstilli þessa ensíms.	
Triazolam Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Fræðilega er búist við að tipranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, auki þéttni triazolams. Hömlun CYP 3A4 vegna tipranavirs /r	Notkun Aptivus, gefið ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða triazolami er ekki ráðlögð vegna mögulegra alvarlegra og/eða lífshættulegra aukaverkana (sjá kafla 4.3).
Núkleósíð hliðstæðu DNA pólýmerasahemlar		
Valaciclovir 500 mg stakur skammtur	Samhliða gjöf valaciclovirs með tipranaviri ásamt lágskammta ritonaviri tengdist ekki klínískt mikilvægum áhrifum á lyfjahvörf. Tipranavir: ↔ Valaciclovir: ↔	Valaciclovir og Aptivus ásamt lágskammta ritonaviri má gefa saman án þess að aðlaga skammta
Alfa 1-adrenviðtakahemill		
Alfuzosin	Fræðilega er búist við að samhliða notkun tipranavirs ásamt lágskammta ritonaviri með alfuzosini geti hækkað þéttni alfuzosins og valdið lágþrýstingi. Hömlun CYP 3A4 vegna tipranavirs/r	Notkun Aptivus ásamt lágskammta ritonaviri samhliða alfuzosini er ekki ráðlögð.

Önnur lyf		
<p>Teophyllin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.</p>	<p>Byggt á upplýsingum úr fjöllyfjarannsókninni þar sem AUC fyrir koffein (CYP1A2 hvarfefni) minnkaði um 43%, er búst við að tipranavir samhliða ritonaviri, lækki þéttni teophyllins.</p> <p>Hömlun CYP 1A2 vegna tipranavirs/r</p>	<p>Fylgjast skal með plasmabéttni teophyllins fyrstu tvær vikurnar sem það er notað samhliða Aptivus, gefið samhliða lágskammta ritonaviri, og stækka skammta teophyllins eins og þurfa þykir.</p>
<p>Desipramin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.</p>	<p>Búist er við að tipranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, auki þéttni desipramins.</p> <p>Hömlun CYP 2D6 vegna tipranavirs/r</p>	<p>Mælt er með skammtaminnkun og að fylgst sé með þéttni desipramins.</p>
<p>Digoxin 0,25 mg einu sinni á sólarhring, í bláæð</p> <p>Digoxin 0,25 mg einu sinni á sólarhring, til inntöku</p>	<p>Fyrsti skammtur tipranavirs/r Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC ↔</p> <p>Jafnvægi tipranavirs/r Digoxin C_{max} ↓ 20% Digoxin AUC ↔</p> <p>Fyrsti skammtur tipranavirs/r Digoxin C_{max} ↑ 93% Digoxin AUC ↑ 91%</p> <p>Tímabundin hömlun P-gp vegna tipranavirs /r, síðan örvun P-gp vegna tipranavirs /r við jafnvægi</p> <p>Jafnvægi tipranavirs /r Digoxin C_{max} ↓ 38% Digoxin AUC ↔</p>	<p>Ráðlagt er að fylgjast með digoxinþéttni í sermi þar til jafnvægi er náð.</p>
<p>Trazodon Rannsókn á milliverkunum aðeins framkvæmd með ritonaviri.</p>	<p>Í lyfjahvarfarannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum hafði samhliða notkun lítilla skammta af ritonaviri (200 mg tvisvar sinnum á sólarhring) með stökum skammti af trazodoni í för með sér aukna plasmabéttni trazodons (2,4-föld stækkun á AUC). Aukaverkanirnar ógleði, sundl, lágþrýstingur og yfirlið sáust við samhliða gjöf trazodons og ritonavirs í þessari rannsókn. Hins vegar er ekki vitað hvort samsetning tipranavirs ásamt ritonaviri geti valdið því að útsetning fyrir trazodoni verði meiri.</p>	<p>Gæta skal varúðar við samhliða notkun þessara lyfja og íhuga minni skammta af trazodoni.</p>

<p>Bupropion 150 mg tvisvar á sólarhring</p>	<p>Bupropion C_{max} ↓ 51% Bupropion AUC ↓ 56%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Lækkun á plasmagildum bupropions er líklega vegna örvunar CYP2B6 og UGT virkni vegna RTV</p>	<p>Ef samhliða notkun með bupropioni er metin óhjákvæmileg, á að viðhafa náð klínískt eftirlit með virkni burpopions, án þess að nota hærri skammt en ráðlagður er, þrátt fyrir þessa örvun.</p>
<p>Loperamid 16 mg einu sinni á sólarhring</p>	<p>Loperamid C_{max} ↓ 61% Loperamid AUC ↓ 51%</p> <p>Verkunarmáti óþekktur.</p> <p>Tipranavir C_{max} ↔ Tipranavir AUC ↔ Tipranavir C_{min} ↓ 26%</p>	<p>Í rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum kom í ljós að notkun loperamids og Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, veldur ekki klínískt marktækri breytingu á öndunarsvörun við koldíoxíði. Ekki er vitað hvaða klíníska þýðingu lækkun þétni loperamids í plasma hefur.</p>
<p>Fluticasone propionate Rannsókn á milliverkunum aðeins framkvæmd með ritonaviri.</p>	<p>Í klínískri rannsókn á heilbrigðum einstaklingum þar sem 100 mg hylki af ritonaviri voru gefin tvisvar sinnum á sólarhring samhliða 50 µg af fluticason própíónati sem gefið var í nef (fjórum sinnum á sólarhring) í 7 daga, hækkuðu plasmagildi fluticason própíónats marktækt en eðlislæg gildi cortisols lækkuðu aftur á móti um u.þ.b. 86% (90% CI 82 - 89%). Búast má við meiri áhrifum þegar fluticason própíónat er andað að sér. Skýrt hefur verið frá almennum (systemic) barksteraáhrifum, þar með talið Cushing heilkenni og nýrnahettubæling, hjá sjúklingum sem fá ritonavir og fluticason própíónat til innöndunar eða í nef. Þetta gæti einnig gerst þegar aðrir barksterar, sem umbrotna fyrir tilstilli P450 3A ferli, eru notaðir, t.d. budesonid. Ekki er vitað hvort samsetningin tipranavir ásamt ritonaviri gæti valdið meiri aukningu á útsetningu fyrir fluticason.</p>	<p>Ekki er mælt með samhliða notkun Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, og þessara sykurstera nema hugsanlegur ávinningur meðferðarinnar vegi meira en hættan á almennum barksteraáhrifum (sjá kafla 4.4). Íhuga skal skammtaminnkun sykursterans og fylgjast vel með staðbundnum og almennum áhrifum eða skipta yfir í sykurstera sem er ekki hvarfefni fyrir CYP3A4 (t.d. beclometason). Ennfremur getur þurft að minnka skammta smám saman á löngum tíma ef notkun sykurstera er hætt. Áhrif af hárrí almennri útsetningu fluticasons á plasmagildi ritonavirs eru ekki þekkt ennþá.</p>

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Tipranavir hefur neikvæðar milliverkanir við getnaðarvarnarlyf til inntöku. Því á að nota aðra, árangursríka og örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun tipranavirs á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki

þekkt. Tipranavir á aðeins að nota á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur réttlætir mögulega hættu fyrir föstrið.

Brjóstagjöf

Í samræmi við ráðleggingar um að HIV-sýktar mæður megi ekki hafa barn sitt á brjósti án nokkurra undantekninga, til að forðast hættu á HIV smiti eftir fæðingu (postnatal), eiga mæður sem nota Aptivus að hætta brjóstagjöf.

Frjósemi

Klínískar upplýsingar um frjósemi eru ekki fyrirbyggjandi fyrir tipranavir. Forklínískar rannsóknir með tipranaviri sýndu engar eiturverkanir á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Greint hefur verið frá sundli, svefnhöfuga og þreytu hjá sumum sjúklingum. Því skal mæla með að varúðar sé gætt við akstur og notkun véla. Ef sjúklingar finna fyrir þreytu, sundli eða svefnhöfuga skulu þeir forðast athafnir sem gætu reynst hættulegar, svo sem aka eða stjórna vélum.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggisupplýsingar

Meðal algengustu aukaverkananna sem skráðar hafa verið fyrir Aptivus eru óþægindi í meltingarvegi eins og niðurgangur og ógleði sem og aukið magn blóðfitu. Alvarlegustu aukaverkanirnar eru skert lifrarstarfsemi og lifrareiðranir. Innankúpublæðing (Intracranial haemorrhage (ICH)) kom einungis fram eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.4).

Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, hefur verið tengt marktækum lifrareiðrunum sem skýrt hefur verið frá. Í III. stigs RESIST rannsóknum var tíðni transamínasahækkunar marktækt aukin í tipranavir samhliða ritonaviri hlutanum samanborið við viðmiðunarhlutann. Því er nauðsynlegt að fylgjast vel með sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri (sjá kafla 4.4).

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi sem stendur um notkun Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, hjá sjúklingum sem einnig eru með lifrabólgu B eða C. Því skal gæta varúðar við notkun Aptivus hjá sjúklingum sem einnig eru með lifrabólgu B eða C. Aðeins skal nota Aptivus hjá þessum sjúklingahópi ef hugsanlegur ávinningur vegur meira en möguleg áhætta og þá með þéttara klínísku eftirliti og blóðrannsóknum.

Töfluyfirlit yfir aukaverkanir

Mat aukaverkana út frá klínískum gögnum sem byggja á reynslu allra klínískra fasa II og III rannsókna á HIV-1 hjá fullorðnum sem meðhöndlaðir voru með 500 mg af tipranaviri samhliða 200 mg af ritronavir tvisvar á sólarhring (n = 1.397) og eru taldar upp hér fyrir neðan eftir lífæraflokki og raðað í tíðniflokka samkvæmt eftirfarandi skilgeiningu:

Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Töfluyfirlit yfir aukaverkanir tengdar notkun Aptivus sem byggja á niðurstöðum úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu:

Blóð og eitlar	
sjaldgæfar	daufkyrningafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð
Önæmiskerfi	
sjaldgæfar	ofnæmi

Efnaskipti og næring	
algengar	hækkun þriglyseríða í blóði, blóðfituhækkun
sjaldgæfar	lystarleysi, minnkuð matarlyst, þyngdartap, hækkun amýlasa í blóði, kólesterólhækkun í blóði, sykursýki, blóðsykurshækkun
mjög sjaldgæfar	þurrkur
Geðræn vandamál	
sjaldgæfar	svefnleysi, svefntruflanir
Taugakerfi	
algengar	<u>höfuðverkur</u>
sjaldgæfar	sundl, úttaugakvilli, svefnþrunging
mjög sjaldgæfar	innankúpublæðing*
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
sjaldgæfar	mæði
Meltingarfæri	
mjög algengar	niðurgangur, ógleði
algengar	uppköst, vindgangur, kviðverkur, uppþemba, meltingartruflun
sjaldgæfar	vélindabakflæði, brisbólga
mjög sjaldgæfar	lípasa-hækkun
Lifur og gall	
sjaldgæfar	hækkun lifrarendíma (ALAT, ASAT), frumueyðandi lifrabólga (cytolytic hepatitis), óeðlilegar niðurstöður á rannsóknum á lifrarástærsemi (ALAT, ASAT), eitrunarlifrabólga
mjög sjaldgæfar	lifrabílung (sem hefur leitt til dauða), lifrabólga, fitulífur, hækkun gallrauða í blóði
Húð og undirhúð	
algengar	útbrot
sjaldgæfar	kláði, roðapöt
Stoðkerfi og stoðvefur	
sjaldgæfar	vöðvaverkur, vöðvakrampar
Nýru og þvaggfæri	
sjaldgæfar	nýrnabilun
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
algengar	þreyta
sjaldgæfar	hiti, inflúensulík veikindi, vanlíðan

* Sjá frekari upplýsingar í kaflanum Lýsing á völdum aukaverkunarum „Blæðingar“

Lýsing á völdum aukaverkunum

Eftirtalin atriði um klínískt öryggi (lifrareiturverkun, blóðfituhækkun, blæðingar, útbrot) komu oftast fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með tipranaviri samhliða ritonaviri í samanburði við sjúklinga sem meðhöndlaðir voru í viðmiðunarhópnum í RESIST rannsóknunum eða hafa komið fram við notkun tipranavirs samhliða ritonaviri. Ekki hefur verið að fullu kannað hvaða klíníska þýðingu þessar niðurstöður hafa.

Lifrareiturverkun

Eftir 48 vikna eftirfylgni var tíðni 3. eða 4. gráðu frávik á ALAT og/eða ASAT hærri hjá sjúklingum sem notuðu tipranavir samhliða ritonaviri samanborið við sjúklinga í viðmiðunarhópi (10% og 3,4%, talið í sömu röð). Fjölpáttagreining sýndi að upphafsgildi ALAT eða ASAT hærri en DAIDS gráðu 1 og samtímis sýking af lifrabólga B eða C voru áhættuþættir fyrir þessum hækkunum. Flestir sjúklinganna gátu haldið áfram meðferð með tipranaviri samhliða ritonaviri.

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Blóðfituhækkun

Hækkun þriglýceríða af gráðu 3 og 4 komu oftast fram hjá hópnum sem fékk tipranavir samhliða ritonaviri samanborið við viðmiðunarhópinn. Á 48. viku var þetta hlutfall 25,2% hjá sjúklingum í hópnum sem fékk tipranavir samhliða ritonaviri og 15,6% hjá viðmiðunarhópnum.

Blæðingar

Þessi aukaverkun kom fram eftir markaðssetningu lyfsins og kom ekki fram í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum (n=6300). Þátttakendur í RESIST rannsóknum sem notuðu tipranavir samhliðaritonaviri voru í aukinni hættu á að fá blæðingar. Eftir 24 vikur var hlutfallsleg áhætta 1,98 (95% CI = 1,03; 3,80). Eftir 48 vikur hafði hlutfallsleg áhætta minnkað í 1,27 (95% CI=0,76, 2,12). Ekkert mynstur var fyrir þessar blæðingar og enginn munur var á storkumælikvörðum á milli meðferðarhópa. Verið er að fylgjast með frekari þýðingu þessara niðurstaðna.

Greint hefur verið frá innankúpublæðingum, bæði banvænum og ekki banvænum, hjá sjúklingum í meðferð með tipranaviri. Margir þeirra voru með aðra sjúkdóma eða notuðu samhliða önnur lyf sem vera má að hafi orsakað eða átt þátt í þessum tilvikum. Samt sem áður er í sumum tilfellum ekki hægt að útiloka að tipranavir hafi átt hlut að máli. Ekki hefur komið fram neitt mynstur afbrigðilegrar blóðmyndar eða storkumælikvarða, hvorki hjá sjúklingum almennt, né sem undanfari innankúpublæðingar. Eins og sakir standa er því ekki ástæða til reglulegra mælinga á storkumælikvörðum hjá sjúklingum sem eru í meðferð með Aptivus.

Áður hefur verið greint frá aukinni hættu á innankúpublæðingu hjá sjúklingum með langt genginn HIV sjúkdóm/alnæmi, eins og þeim sem fengu meðferð með Aptivus í klínískum rannsóknum.

Útbrot

Í rannsókn á konum á milliverkunum milli tipranavirs, samhliða lágskammta ritonaviri, og etinyl estradiols/noretindrons kom fram há tíðni útbrot sem ekki voru alvarleg. Í RESIST rannsóknunum var hættan á útbrotum svipuð hjá hópnum sem fékk tipranavir samhliða ritonaviri og viðmiðunarhópnum (16,3% á móti 12,5%, talið í sömu röð, sjá kafla 4.4). Hvorki hefur verið skýrt frá tilviki um Stevens-Johnson heilkenni né eitrunardreplosi húðþekju (toxic epidermal necrolysis) í klínísku þróunarferli fyrir tipranavir.

Frávik í rannsóknarniðurstöðum

Tíðni greinilegra frávik í rannsóknarniðurstöðum (gráðu 3 eða 4) sem greint var frá hjá að minnsta kosti 2% sjúklinga í tipranavir samhliða ritonaviri hluta III. stigs rannsókna (RESIST-1 og RESIST-2) eftir 48 vikur var hækkað ASAT (6,1%), hækkað ALAT (9,7%), hækkun amýlasa (6,0%), hækkun kólesteróls (4,2%), hækkun þriglýceríða (24,9%) og minnkaður fjöldi hvíttra blóðkorna (5,7%).

Greint hefur verið frá auknu CPK, vöðvaverkjum, vöðvaþrota og mjög sjaldan rákvöðvalýsu við notkun próteasahemla, einkum í samsetningum með núkelósið bakritahemlum.

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveiru-meðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra. Einnig hefur verið greint frá sjálfsnæmissjúkdómum (eins og Graves sjúkdómi og sjálfsofnæmis lifrabólgu). Tími sem greint hefur verið frá að liðið hafi fram að því að slíkt kom fram er hins vegar breytilegur og þessi tilvik geta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð hefst (sjá kafla 4.4). Endurvirkjun áblásturs- og ristilveirusýkinga kom fram í RESIST rannsóknunum.

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andretróveirumeðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Börn

Í opinni rannsókn til ákvörðunar á skömmtum á tipranaviri með ritonaviri (rannsókn 1182.14) fengu 28 börn sem voru 12 ára eða eldri Aptivus hylki. Almennu voru aukaverkanir svipaðar og sjást hjá fullorðnum, undantekningar voru uppköst, útbrot og hiti sem var oftast greint frá hjá börnum en fullorðnum. Algengustu aukaverkanir sem voru tilkynntar í 48. viku greiningunni og voru í meðallagi alvarlegar eða mjög alvarlegar eru taldar upp hér á eftir.

Algengustu aukaverkanir sem voru tilkynntar og voru í meðallagi alvarlegar eða mjög alvarlegar hjá börnum á aldrinum 12 til 18 ára sem fengu Aptivus hylki (tilkynnt hjá 2 eða fleiri börnum, rannsókn 1182.42, 48. viku greining, heildargreining).

Allir sjúklingar meðhöndlaðir (N)	28
Tilvik [N(%)]	
Uppköst	3 (10,7)
Ógleði	2 (7,1)
Kviðverkir ¹	2 (7,1)
Útbrot ²	3 (10,7)
Svefnleysi	2 (7,1)
ALAT hækkad	4 (14,3)

¹ Þar með talið kviðverkir (N=1) og meltingartruflanir (N=1).

² Útbrot felur í sér eina eða fleira af nánari skilgreiningu útbrot, lyfjaúþot, dröfnuútbrot, örðuútbrot, roðaðot, dröfnuörðuútbrot, útbrot með kláða og ofsakláði.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Mjög takmörkuð reynsla er af ofskömmun hjá mönnum. Engin sértæk einkenni ofskömmunar eru þekkt. Almennu getur ofskömmun haft í för með sér aukna tíðni og meiri alvarleika aukaverkana.

Ekkert móteitur er þekkt við tipranavir ofskömmun. Meðferð við ofskömmun á að vera fólgin í almennri stuðningsmeðferð, þar með talið eftirlit með lífsmörkum, og skal fylgjast með klínísku ástandi sjúklingsins. Ef við á skal fjarlægja tipranavir, sem ekki hefur frásogast, með því að koma af stað uppköstum eða með magaskolun. Einnig er hægt að gefa lyfjakol til að fjarlægja efni sem ekki hefur frásogast. Þar sem tipranavir er mikið próteinbundið er ólíklegt að himnuskilun sé gagnleg til að fjarlægja lyfið að einhverju marki.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til almennrar verkunar, próteasahemlar, ATC-flokkur: J05A E09.

Verkunarháttur

HIV-1 (human immunodeficiency virus) umritar aspartýlpróteasa sem er nauðsynlegur fyrir klofning og myndun forefna veirupróteins. Tipranavir er hemill, sem ekki er peptíð, HIV-1 próteasa og hemur veiruafrítun með því að koma í veg fyrir myndun veiruagna.

Veirueyðandi virkni *in vitro*

Tipranavir hemur afritun rannsóknarstofustofns HIV-1 og klínískra stofna í bráðum líkönum (acute models) T-frumu sýkingar með 50% og 90% verkunarþéttni (effective concentrations (EC_{50} og EC_{90})) á bilinu frá 0,03 til 0,07 μM (18 - 42 ng/ml) og 0,07 til 0,18 μM (42 - 108 ng/ml), talið í sömu röð. Tipranavir hefur veirueyðandi virkni *in vitro* gegn breiðum hópi óhjúpaðra (non-clade) B einangraðra stofna HIV-1 veiru af flokki M (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Flokkur O og HIV-2 einangraðir stofnar hafa skert næmi *in vitro* fyrir tipranaviri með EC_{50} gildi á bilinu 0,164-1 μM og 0,233-0,522 μM , talið í sömu röð. Rannsóknir á próteinbindingu hafa sýnt að veirueyðandi virkni tipranavirs minnkar að meðaltali 3,75-falt við aðstæður þegar sermi manna er til staðar.

Ónæmi

Myndun ónæmis fyrir tipranaviri *in vitro* er hægt og flókið. Í einni sérstakri *in vitro* ónæmistilraun var HIV-1 einangraður stofn, með 87-falt ónæmi fyrir tipranaviri, sem hafði þróast eftir 9 mánuði og bar 10 stökkbreytingar á próteasanum: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V svo og stökkbreytingu á CA/P2 klofningsstað á gag fjölpróteininu. Afturvirk erfðafræðileg tilraun sýndi að til staðar þurfa að vera 6 stökkbreytingar á próteasanum (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) til að veita > 10-falt ónæmi fyrir tipranaviri enda þótt arfgerð með öllum 10 stökkbreytingunum veitti > 69-falt ónæmi fyrir tipranaviri. *In vitro* er öfugt samband milli stigs ónæmis fyrir tipranaviri og getu veira til að afrita. Raðbrigða veirur sem sýna ≥ 3 -falt ónæmi fyrir tipranaviri vaxa á minna en 1% þess hraða sem villigerð HIV-1 tegund gerir við sömu aðstæður. Veirur, sem eru ónæmar fyrir tipranaviri og koma fram *in vitro* frá villigerð HIV-1 tegund, eru minna næmar fyrir próteasahemlunum amprenaviri, atazanaviri, indinaviri, lopinaviri, nelfinaviri og ritonaviri en halda næmi sínu fyrir saquinaviri.

Í röð margþættra aðhvarfsgreininga, sem gerðar voru í áföngum, á upphafsgildum og arfgerðum sem komu fram í meðferð úr öllum klínísku rannsóknum, hafa 16 aminosýrur verið tengdar við minnkað næmi fyrir tipranaviri og/eða skerta 48 vikna veirumagns svörun: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D og 84V. Klínískir stofnar sem sýndu ≥ 10 -falt minna næmi fyrir tipranaviri báru 8 eða fleiri tipranavir-tengdar stökkbreytingar. Í II. og III. stigs klínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á hjá 276 sjúklingum með arfgerðir, sem komu fram í meðferð, að helstu stökkbreytingar sem koma fram við tipranavir meðferð eru L33F/I/V, V82T/L og I84V. Venjulega þarf samsetningu allra þessara þriggja stökkbreytinga til að skerða næmi. Stökkbreytingar við stöðu 82 verða eftir tveimur ferlum: önnur frá stökkbreytingu sem fyrir er við 82A sem beinist að (e. selecting to) 82T og hin frá villigerð 82V sem beinist að 82L.

Krossónæmi

Tipranavir viðheldur marktækt veirueyðandi áhrifum (< 4-falt ónæmi) gegn flestum HIV-1 klínískum stofnum sem hafa eftir meðferð sýnt minnkað næmi fyrir próteasahemlum sem nú eru viðurkenndir: amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir og saquinavir. Meira en 10-falt ónæmi fyrir tipranaviri er sjaldgæft (< 2,5% af prófuðum stofnum) í veirum sem fengnar eru frá sjúklingum sem hafa verið í viðamikilli meðferð og fengið marga peptíð próteasahemla.

Mat á hjartlínuriti

Áhrif tipranavirs, með lágskammta ritonaviri, á QTcF-bilið voru metin í rannsókn með 81 heilbrigðum einstaklingi sem fékk eftirfarandi meðferð tvisvar sinnum á sólarhring í 2,5 sólarhringa: tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir í stærri skömmtum en ráðlagðir eru (750/200 mg), og lyfleysu/ritonavir (-/200 mg). Eftir grunnlínu og aðlögun fyrir lyfleysu var hámarksmeðalbreyting á QTcF 3,2 ms (einhliða 95% efri mörk CI: 5,6 ms) við 500/200 mg skammt og 8,3 ms (einhliða 95% efri mörk CI: 10,8 ms) við skammta sem voru stærri en ráðlagður skammtur. Af því sést að tipranavir í ráðlögðum skammti með lágskammta ritonaviri lengdi ekki QTc-bilið en gæti gert það við stærri skammta en ráðlagðir eru.

Klínískar upplýsingar um lyfhrif

Þessi ábending er byggð á niðurstöðum úr tveimur III. stigs rannsóknum hjá sjúklingum sem áður hafa verið í viðamikilli meðferð (miðgildi fjölda fyrri andretróveirulyfja er 12) og eru með veiruónæmi gegn próteasahemlum og úr einni II. stigs rannsókn sem kannaði lyfjahvörf, öryggi og verkun Aptivus hjá aðallega meðferðarreindum sjúklingum á unglingsaldri frá 12 til 18 ára.

Eftirtaldar klínískar upplýsingar eru fengnar úr greiningum á 48-vikna rannsóknum, sem standa yfir (RESIST-1 og RESIST-2), þar sem mæld eru áhrif á HIV RNA plasmagildi og CD4 frumutalningu. RESIST-1 og RESIST-2 eru yfirstandandi, opnar, fjölsetra rannsóknir með slembivali á HIV-jákvæðum sjúklingum, sem hafa verið í meðferð með lyfjum af þremur lyfjaflokkum (triple-class experienced), þar sem metin er meðferð með 500 mg af tipranaviri, notað samhliða litlum skammti af ritonaviri (200 mg tvisvar sinnum á sólarhring), auk ákjósanlegrar bakgrunnsmeðferðar (optimised background regimen (OBR)) ákvarðaðri fyrir hvern sjúkling fyrir sig, byggt á prófum á arfgerðarónæmi og sögu sjúklings. Viðmiðunarmeðferðin fól í sér ritonavir-eftan próteasahemil (PI) (einnig ákvarðað fyrir hvern sjúkling fyrir sig) auk OBR. Ritonavir-eftan próteasahemillinn var valinn úr hópi saquinavirs, amprenavirs, indinavirs eða lopinavirs/ritonavirs.

Allir sjúklingarnir höfðu fengið að minnsta kosti tvær andretróveirumeðferðir sem byggðu á próteasahemli og svöruðu ekki meðferð sem byggði á próteasahemli þegar rannsóknin hófst. Að minnsta kosti ein frumkomin stökkbreyting á erfðafni próteasa af 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V eða 90M varð að vera til staðar í upphafi með ekki fleiri en tveimur stökkbreytingum á táknum (codons) 33, 82, 84 eða 90.

Eftir 8 vikur áttu sjúklingar í viðmiðunarrópnum, sem stóðust forsendur rannsóknaráætlunarinnar um skort á veirusvörun í upphafi, val um að hætta meðferð og skipta yfir í tipranavir samhliða ritonaviri í aðgreinda, framlengda (roll-over) rannsókn.

Þeir 1.483 sjúklingar, sem voru með í fyrstu greiningunni, höfðu miðaldur 43 ár (á bilinu 17 - 80), 86% voru karlar, 75% hvítir, 13% þeldökkir og 1% Asíubúar. Í tipranavir og viðmiðunarrópnum var miðgildi CD4 frumutalningar í upphafi 158 frumur/mm³ og 166 frumur/mm³, talið í sömu röð, (á bilinu 1 - 1.893 og 1 - 1.184 frumur/mm³); miðgildi upphafsgilda HIV-1 RNA í plasma var 4,79 og 4,80 log₁₀ eintök/ml, talið í sömu röð, (á bilinu 2,34 - 6,52 og 2,01 - 6,76 log₁₀ eintök/ml).

Sjúklingar höfðu áður verið útsettir fyrir að meðaltali 6 núkleótíð bakritahemlum (NRTI), 1 bakritahemli sem ekki er núkleósíð (NNRTI) og 4 próteasahemlum (PI). Í báðum rannsóknunum voru alls 67% af veirum sjúklinganna ónæm og 22% var hugsanlega ónæm fyrir forvöldum próteasahemlum sem voru til viðmiðunar. Alls 10% sjúklinga hafði áður notað enfuvirtíð. Sjúklingar voru með HIV-1 stofna í upphafi sem höfðu að miðgildi 16 HIV-1 stökkbreytingar á erfðafni próteasa þar með talið að meðaltali 3 frumkomna stökkbreytingun á erfðafni próteasa D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84/V og L90M. Hvað varðar stökkbreytingar á táknum (codon) 33, 82, 84 og 90 höfðu um 4% enga stökkbreytingu, 24% höfðu stökkbreytingu á táknum (codons) 82 (minna en 1% sjúklinga hafði stökkbreyting á V82L) og 90, 18% höfðu stökkbreytingar á táknum (codons) 84 og 90 og 53% höfðu að minnsta kosti eina lykilstökkbreytingu á tákni (codon) 90. Einn sjúklingur í tipranavir hópnum var með fjórar stökkbreytingar. Auk þess hafði meirihluti þátttakanda stökkbreytingar sem tengdust ónæmi bæði gegn núkleótíð bakritahemli (NRTI) og bakritahemli sem ekki er núkleósíð (NNRTI). Svipgerðarnæmi í upphafi var metið í upphafssýnum frá 454 sjúklingum. Næmi minnkaði að meðaltali 2-falt miðað við villigerð (WT) fyrir tipranavir, 12-falt WT fyrir

amprenavir, 55-falt WT fyrir atazanavir, 41-flat WT fyrir indinavir, 87-falt WT fyrir lopinavir, 41-flat WT fyrir nelfinavir, 195-falt WT fyrir ritonavir og 20-falt WT fyrir saquinavir.

Svörun við samsettri 48 vikna meðferð (samsettur endapunktur skilgreindur þannig að hjá sjúklingum sé staðfest ≥ 1 log RNA-lækkun frá upphafsgildi og engin vísbending um að meðferð hafi brugðist) fyrir báðar rannsóknirnar var 34% í tipranavir samhliða ritonaviri hlutanum og 15% í viðmiðunarhlutanum. Svörun við meðferð er sýnd fyrir allann hópinn (sýnt með notkun enfuvirtíð) og lýst með próteasahemli (PI strata) fyrir undirhóp sjúklinga með arfgerðarónæma stofna í töflunni hér að neðan.

Svörun við meðferð* á 48. viku (samanlagt úr RESIST-1 og RESIST-2 rannsóknum hjá meðferðarreyndum sjúklingum sem hafa verið í meðferð).

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

* Samsettur endapunktur skilgreindur þannig að hjá sjúklingum sé staðfest 1 log RNA-lækkun frá upphafsgildi og engin vísbending um að meðferð hafi brugðist.

** Viðmiðunarylf PI/RTV: LPV/r 400 mg/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring (n = 358), IDV/r 800 mg/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring (n = 23), SQV/r 1.000 mg/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða 800 mg/200 mg tvisvar sinnum á sólarhring (n = 162), APV/r 600 mg/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring (n = 194).

ENF Enfuvirtíð; FAS Full Analysis Set; PP Per Protocol; APV/rtv Amprenavir/ritonavir; IDV/rtv Indinavir/ritonavir; LPV/rtv Lopinavir/ritonavir; SQV/rtv Saquinavir/ritonavir

Þegar teknar voru saman niðurstöður úr báðum 48 vikna rannsóknunum var miðgildi tíma þar til meðferð brást 115 dagar í tipranavir samhliða ritonaviri hlutanum og 0 dagar í viðmiðunarhlutanum (engin svörun við meðferð var fært inn sem dagur 0).

Allar 48 vikur meðferðar var hlutfall sjúklinga í tipranavir samhliða ritonaviri hlutanum með HIV-1 RNA < 400 eintök/ml 30% samanborið við 14% fyrir viðmiðunarhópinn, PI/ritonavir, og 23% voru með HIV-1 RNA < 50 eintök/ml samanborið við 10% í viðmiðunarhópnum. Meðal allra slembivalinna og meðhöndlaðra sjúklinga var miðgildi breytingar HIV-1 RNA frá upphafsgildi við síðustu mælingu að 48. viku $-0,64 \log_{10}$ eintök/ml hjá sjúklingum sem fengu tipranavir samhliða ritonaviri á móti $-0,22 \log_{10}$ eintök/ml hjá viðmiðunarhópnum, PI/ritonavir.

Meðal allra slembivalinna og meðhöndlaðra sjúklinga var miðgildi breytingar CD4+ frumutalningar frá upphafsgildi við síðustu mælingu að 48. viku $+23$ frumur/mm³ hjá sjúklingum sem fengu tipranavir samhliða /ritonaviri (N = 740) á móti $+4$ frumur/mm³ hjá viðmiðunarhópnum, PI/ritonavir, (N = 727).

Yfirburðir tipranavirs, samhliða lágskammta ritonaviri, yfir viðmiðunarhlutanum, próteasahemli/ritonaviri, sáust fyrir allar breytur varðandi verkun á 48. viku. Ekki hefur verið sýnt fram á að tipranavir hafi yfirburði yfir efldu viðmiðunarpróteasahemlana hjá sjúklingum sem hýsa stofna sem eru næmir fyrir þessum próteasahemlum. Upplýsingar úr RESIST sanna einnig að tipranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, sýnir betri svörun við meðferð á 48. viku þegar bakgrunnsmeðferðin (OBR) inniheldur fáanlegt arfgerðar andretróveirulyf (t.d. enfuvirtíð).

Nú sem stendur liggja ekki fyrir neinar niðurstöður úr viðmiðunarrannsóknum þar sem mat hefur verið lagt á áhrif tipranavirs á klínískan framgang HIV.

Börn

HIV-jákvæðir sjúklingar á barnsaldri, á aldrinum 2 ára til 18 ára voru rannsakaðir í slembaðri, opinni, fjölsetra rannsókn (rannsókn 1182.14). Sjúklingar urðu að hafa upphafsgildi HIV-1 RNA þéttni af a.m.k. 1500 eintök/ml og voru flokkaðir eftir aldri (2 til < 6 ára, 6 til < 12 ára og 12 til 18 ára) og voru slembiraðaðir til að fá eina af tveimur skammtaáætlunum fyrir tipranavir samhliða ritonaviri: 375/150 mg/m² skammt borið saman við 290/115 mg/m² skammt, auk bakgrunnsmeðferðar með a.m.k tveimur andretróveirulyfjum sem ekki eru próteasahemlar, gerð ákjósanlegri með prófum á arfgerðarónæmi. Allir sjúklingar fengu í upphafi Aptivus mixtúru, lausn. Sjúklingar á barnsaldri sem voru 12 ára eða eldri og fengu hámarksskammtinn 500 mg/200 mg tvisvar á sólarhring gátu skipt í Aptivus hylki á rannsóknardegi 28. Rannsóknin mat lyfjahvörf, öryggi og þolanleika, sem og veirufræðileg og ónæmisfræðileg viðbrögð yfir 48 vikur.

Engar upplýsingar liggja fyrir hvað varðar verkun og öryggi Aptivus hylkja hjá börnum yngri en 12 ára. Þar sem Aptivus hylki og mixtúra eru ekki jafngild er ekki hægt að framreikna niðurstöður um mixtúruna yfir á hylkin (sjá einnig kafla 5.2). Hjá sjúklingum með líkamsyfirborð minna en 1.33 m² er ekki hægt að ná fullnægjandi skammtaáðlögun með hylkjunum.

Upphafseinkenni og lykilniðurstöður varðandi virkni eftir 48 vikur hjá sjúklingum á barnsaldri sem fengu Aptivus hylki er sýndar í töflunum á eftir. Gögn fyrir sjúklingana 29 sem skiptu yfir í hylkin á fyrstu 48 vikunum eru sýnd. Vegna takmörkunar á rannsóknargerð (þ.e. óslembuð skipti leyfð samkvæmt ákvörðun sjúklings/rannsakanda), er samanburður milli sjúklinga sem fengu hylki og sjúklinga sem fengu mixtúru ekki marktækur.

Upphafseinkenni sjúklinga 12 – 18 ára sem fengu hylki

Breyta		Gildi
<u>Fjöldi sjúklinga</u>		<u>29</u>
<u>Miðaldur (ár)</u>		<u>15,1</u>
<u>Kyn</u>	<u>% Karkyn</u>	<u>48,3%</u>
<u>Kynstofn</u>	<u>% Hvítur</u>	<u>69,0%</u>
	<u>% Svartur</u>	<u>31,0%</u>
	<u>% Asískur</u>	<u>0,0%</u>
<u>Upphafsgildi HIV-1 RNA (log₁₀ eintök/ml)</u>	<u>Miðgildi (lægsta – hæsta)</u>	<u>4,6 (3,0 – 6,8)</u>
	<u>% með VL > 100,000 eintök/ml</u>	<u>27,6%</u>
<u>Upphafsgildi CD4+ (frumur/mm³)</u>	<u>Miðgildi (lægsta – hæsta)</u>	<u>330 (12 – 593)</u>
	<u>% ≤ 200</u>	<u>27,6%</u>
<u>Upphafsgildi % CD4+ frumur</u>	<u>Miðgildi (lægsta – hæsta)</u>	<u>18,5% (3,1% – 37,4%)</u>
<u>Fyrri ADI*</u>	<u>% með tegund C</u>	<u>29,2%</u>
<u>Meðferðarsaga</u>	<u>% með einhverju ARV</u>	<u>96,6%</u>
	<u>Miðgildi # fyrri NRTI</u>	<u>5</u>

	<u>Miðgildi # fyrri NNRTI</u>	<u>1</u>
	<u>Miðgildi # fyrri PI</u>	<u>3</u>

* Alnæmistengdir sjúkdómar

Lykilniðurstöður varðandi virkni eftir 48 vikur hjá sjúklingum 12 – 18 ára sem fengu hylki

Endapunktur	Niðurstöður
Fjöldi sjúklinga	29
Aðalvirkniendapunktur : % með VL < 400	31,0%
Breyting miðgildis frá upphafi í log10 HIV-1 RNA (eintök/ml)	-0,79
Breyting miðgildis frá upphafi í CD4+ frumutalning (frumur/mm3)	39
Breyting miðgildis frá upphafi í % CD4+ frumur	3%

Greining á ónæmi fyrir tipranaviri hjá sjúklingum sem hafa áður verið í meðferð

Svörunarhlutfall fyrir tipranavir samhliða ritonaviri í RESIST rannsóknunum var metið út frá arf- og svipgerð í upphafi. Lagt var mat á samband milli svipgerðarnæmis fyrir tipranaviri í upphafi, frumkominna (primary) stökkbreytinga gegn próteasahemlum, stökkbreytinga á próteasa á táknum 33, 82, 84 og 90, stökkbreytinga tengdar ónæmi fyrir tipranaviri og svörun við meðferð með tipranaviri samhliða ritonaviri.

Athyglisvert er að sjúklingar í RESIST rannsóknunum voru með sérstakt stökkbreytingamynstur í upphafi með að minnsta kosti einni frumkominni stökkbreytingu gegn próteasahemlum í erfðaeftni á táknum 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V eða 90M og ekki fleiri en tvær stökkbreytingar á táknum 33, 82, 84 eða 90.

Eftirfarandi niðurstöður fengust:

– *Frumkomnar stökkbreytingar gegn próteasahemli*

Greiningar voru gerðar til að meta veirusvörun eftir fjölda frumkominna stökkbreytinga gegn próteasahemlum (allar breytingar á próteasatáknum (codons) 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 og 90) sem voru til staðar í upphafi. Svörunarhlutfall var hærra hjá sjúklingum sem fengu tipranavir samhliða ritonaviri en fyrir ritonavir-efldan viðmiðunarpróteasahemil hjá sjúklingum sem voru að byrja að fá enfuvirtíð og sjúklingum sem ekki voru að byrja að fá enfuvirtíð. Hins vegar fór andveiruvirkni að tapast á 4. viku til 8. viku hjá sumum sjúklingum sem ekki voru að byrja að fá enfuvirtíð.

– *Stökkbreyting á próteasatáknum 33, 82, 84 og 90*

Minnkun á veirusvörun kom í ljós hjá sjúklingum með veirustofna sem höfðu eina eða fleiri stökkbreytingar á HIV-próteasatáknum 33, 82, 84 eða 90 og voru ekki að byrja að fá enfuvirtíð.

– *Stökkbreytingar sem tengjast tipranavir-ónæmi*

Veirusvörun við meðferð með tipranaviri samhliða ritonaviri hefur verið metin með því að nota tipranavir-tengda stökkbreytingaskor (mutation score) sem byggir á arfgerð hjá RESIST-1 og RESIST-2 sjúklingum í upphafi. Þessari skor (reiknað út frá þeim 16 aminosýrum sem hafa verið tengdar skertu næmi fyrir tipranaviri og/eða skertri veirumagnssvörun: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D og 84V) var beitt við veirupróteasaraðir í upphafi. Sýnt hefur verið fram á fylgni milli tipranavir-tengdrar stökkbreytingaskorar og svörunar við meðferð með tipranaviri samhliða ritonaviri á 48. viku.

Þessi skor var fundin út frá völdum RESIST sjúklingahópi með ákveðnar stökkbreytingar sem skilyrði fyrir þátttöku í rannsókninni og því þarf að gæta varúðar við framreikning á breiðari hóp.

Á 48. viku svaraði stærri hluti sjúklinga sem fékk meðferð með tipranaviri samhliða ritonaviri samanborið við viðmiðunarpróteasahemilinn/ritonavir fyrir nærri allar hugsanlegar samsetningar af arfgerðarónæmisstökkbreytingum (sjá töfluna hér að neðan).

Hlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferðinni á 48. viku (staðfest $\geq 1 \log_{10}$ eintök/ml minnkun á veirumagni frá upphafsgildum) eftir tipranavir-tengdri stökkbreytingaskor í upphafi og notkun enfuvirtíðs hjá RESIST sjúklingum

	Nýlega farið að nota ENF	Ekki nýbyrjað að nota ENF*
Fjöldi TPV stökkbreytinga**	TPV/r	TPV/r
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
≥ 5	47%	13%
Allir sjúklingar	61%	29%

* Nær yfir sjúklinga sem ekki fengu ENF og þá sem fengu ENF áður og hafa haldið notkun þess áfram

** Stökkbreytingar á HIV-próteasa við stöður L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D eða I84V ENF enfuvirtíð; TPV/r tipranavir samhliða ritonaviri

Viðvarandi HIV-1 RNA lækkun til allt að 48. viku sást aðallega hjá sjúklingum sem fengu tipranavir samhliða ritonaviri og voru að byrja að fá enfuvirtíð. Ef sjúklingar fengu tipranavir samhliða ritonaviri og voru ekki að byrja að fá enfuvirtíð sást minnkuð svörun á 48. viku sem var í hlutfalli við nýja notkun enfuvirtíðs (sjá töfluna hér að neðan).

Meðalminnkun á veirumagni frá upphafsgildum að 48. viku í samræmi við tipranavir-tengda stökkbreytingaskor í upphafi og notkun enfuvirtíð hjá RESIST sjúklingum

	Nýlega farið að nota ENF	Ekki nýbyrjað að nota ENF*
Fjöldi TPV stökkbreytinga**	TPV/r	TPV/r
0,1	-2,3	-1,6
2	-2,1	-1,1
3	-2,4	-0,9
4	-1,7	-0,8
≥ 5	-1,9	-0,6
Allir sjúklingar	-2,0	-1,0

* Nær yfir sjúklinga sem ekki fengu ENF og þá sem fengu ENF áður og hafa haldið notkun þess áfram

** Stökkbreytingar á HIV-próteasa við stöður L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D eða I84V ENF enfuvirtíð; TPV/r tipranavirsamhliða ritonaviri

– *Svipgerðarónæmi fyrir tipranaviri*

Auknar svipgerðarbrotabreytingar (fold change) gegn tipranaviri í upphafi í einangruðum stofnum eru tengdar minnkaðri veirusvörun. Einangraðir stofnar með >0 til 3 brotabreytingar í upphafi eru taldir næmir; einangraðir stofnar með >3 til 10 brotabreytingar eru með skert næmi; einangraðir stofnar með >10 brotabreytingar eru ónæmir.

Ályktanir varðandi mikilvægi ákveðinna stökkbreytinga eða stökkbreytingamynsturs eru með fyrirvara um breytingar þegar viðbótarupplýsingar liggja fyrir og ráðlagt er að leita upplýsinga í gildandi leiðbeiningum fyrir greiningu á niðurstöðum ónæmisprófa.

5.2 Lyfjahvörf

Til að ná verkunarþéttni tipranavirs í plasma og skömmtun tvisvar sinnum á sólarhring er nauðsynlegt að nota litla skammta af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring samhliða tipranaviri (sjá kafla 4.2). Ritonavir verkar með því að hemja cytochrom P450 CYP3A í lifur, P-glýcópóteín (P-gp) útstreymis-pumpu í þörmum og hugsanlega cytochrom P450 CYP3A í þörmum einnig. Eins og sýnt var fram á í mati við mismunandi skammta hjá 113 HIV-neikvæðum, heilbrigðum sjálfboðaliðum, körlum og konum, jók ritonavir $AUC_{0-12\text{klst.}}$, C_{max} og C_{min} og dró úr úthreinsun tipranavirs. 500 mg af tipranaviri, samhliða lágskammta ritonaviri (200 mg tvisvar sinnum á sólarhring), tengdist 29-faldri aukningu á útreiknuðu meðaltali plasmalágþéttni við jafnvægi að morgni samanborið við tipranavir 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring án ritonavirs.

Frásog

Frásog tipranavirs er takmarkað hjá mönnum þó að engin algild mæling á frásogi sé fyrirliggjandi. Tipranavir er P-gp hvarfefni, veikur P-gp hemill og virðist jafnframt vera öflugur P-gp örvi. Upplýsingar benda til þess að þó að ritonavir sé P-gp hemill sé hrein (net) áhrif Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, á viðurkenndu skammtabili við jafnvægi, P-gp örvun. Plasmaháþéttni næst innan 1 til 5 klst. eftir gjöf skammts, háð skammtinum sem notaður er. Við endurtekna skammta er plasmáþéttni tipranavirs lægri en upplýsingar um staka skammta gefa til kynna, líklega vegna ensímörvunar í lifur. Jafnvægi næst hjá flestum sjúklingum eftir skömmtun í 7 daga. Lyfjahvörf tipranavirs, samhliða lágskammta ritonaviri, eru línuleg við jafnvægi.

Við 500 mg skammta af Aptivus hylkjum 500 mg tvisvar á sólarhring samhliða 200 mg af ritonaviri, tvisvar sinnum á sólarhring í 2 til 4 vikur án takmörkunar á máltíðum varð meðaltal háþéttni tipranavirs í plasma (C_{max}), sem kom fram um 3 klst. eftir lyfjagjöf, $94,8 \pm 22,8 \mu\text{M}$ hjá konum ($n = 14$) og $77,6 \pm 16,6 \mu\text{M}$ hjá körlum ($n = 106$). Meðaltal lágþéttni við jafnvægi áður en morgunskammturinn var tekinn var $41,6 \pm 24,3 \mu\text{M}$ fyrir kvenkyns sjúklinga og $35,6 \pm 16,7 \mu\text{M}$ hjá körlum. AUC fyrir tipranavir á 12 klst. skammtatímabili var að meðaltali $851 \pm 309 \mu\text{M}\cdot\text{klst.}$ ($CL = 1,15 \text{ l/klst.}$) hjá konum og $710 \pm 207 \mu\text{M}\cdot\text{klst.}$ ($CL = 1,27 \text{ l/klst.}$) fyrir karlsjúklinga. Helmingunartími var að meðaltali á bilinu 5,5 (konur) til 6,0 klst. (karlar).

Áhrif fæðu á frásog eftir inntöku

Fæða eykur þol fyrir tipranaviri samhliða ritonaviri. Því skal gefa Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, með mat.

Sýrubindandi lyf draga úr frásogi tipranavirs, sem notað er samhliða litlum skammti af ritonaviri (sjá kafla 4.5).

Dreifing

Tipranavir er mjög mikið bundið plasmapróteínum (> 99,9%). Úr klínískum sýnum frá heilbrigðum sjálfboðaliðum og HIV-1 jákvæðum einstaklingum, sem fengu tipranavir án ritonavirs, var meðaltal tipranavirs sem var óbundið í plasma svipað hjá báðum hópunum (heilbrigðir sjálfboðaliðar $0,015\% \pm 0,006\%$; HIV-jákvæðir einstaklingar $0,019\% \pm 0,076\%$). Heildarplasmáþéttni tipranavirs í þessum sýnum var á bilinu 9 til $82 \mu\text{M}$. Hluti tipranavirs sem er óbundinn virtist vera óháður heildarþéttni á þessu þéttibili.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að ákvarða dreifingu tipranavirs í heila-mænuvökva eða sæði.

Umbrot

In vitro rannsóknir á umbrotum með lifrarfrymisneti (microsomes) manna gefa til kynna að CYP3A4 sé helsta CYP isoformið sem tekur þátt í umbrotum tipranavirs.

Úthreinsun tipranavirs eftir inntöku minnkaði þegar ritonaviri var bætt við sem getur skýrt minnkaða úthreinsun við fyrstu umferð efnisins um meltingarveg jafnt sem lifur.

Umbrot tipranavirs, þegar lítill skammtur af ritonaviri er til staðar, eru lítil. Í ^{14}C -tipranavir rannsókn á mönnum (500 mg ^{14}C -tipranavir samhliða 200 mg af ritonaviri, 500 mg/200 mg tvisvar sinnum á

sólarhring) var óbreytt tipranavir ríkjandi og var 98,4% eða meira af heildarplasmageislavirkni sem var í blóðrás 3, 8 eða 12 klst. eftir lyfjagjöf. Aðeins fundust fá umbrotsefni í plasma og voru öll rétt við greinanleg mörk (0,2% eða minna af plasmageislavirkni). Í hægðum var óbreytt tipranavir meirihlutinn af geislavirkni í hægðum (79,9% af geislavirkni í hægðum). Það umbrotsefni sem mest var af í hægðum, sem nam 4,9% af geislavirkni hægða (3,2% af skammti), var hýdroxýl umbrotsefni tipranavirs. Í þvagi fannst snefill af óbreyttu tipranaviri (0,5% af geislavirkni þvags). Það umbrotsefni sem mest var af í þvagi, sem nam 11,0% af geislavirkni þvags (0,5% af skammti), var glúkúróníð samtenging tipranavirs.

Brotthvarf

Gjöf ¹⁴C-tipranavirs, hjá einstaklingum (n = 8) sem fengu 500 mg af tipranaviri samhliða 200 mg af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring þar til jafnvægi náðist, sýndi að meginhluti geislavirkinnar (miðgildi 82,3%) var skilin út í hægðum en miðgildi af geislavirka skammtinum sem endurheimtist í þvagi var aðeins 4,4%. Þar að auki var meirihluti geislavirknarinnar (56%) skilinn út á milli 24 til 96 klst. eftir lyfjagjöf. Við jafnvægi, eftir gjöf 500 mg/200 mg skammts tvisvar sinnum á sólarhring með léttari máltíð, var virkur helmingunartími brotthvarfs fyrir tipranavir samhliða ritonaviri hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum (n = 67) og HIV-1 sýktum fullorðnum sjúklingum (n = 120) að meðaltali um 4,8 og 6,0 klst., talið í sömu röð.

Sérstakir sjúklingahópar

Þrátt fyrir að upplýsingar séu of takmarkaðar nú til að hægt sé að gera afdráttarlausu greiningu benda þær til að lyfjahvörf séu óbreytt hjá öldruðum og sambærileg milli kynþátta. Þvert á móti sýnir mat á lágþéttni tipranavirs við jafnvægi 10 - 14 klst. eftir skömmun úr RESIST-1 og RESIST-2 rannsóknunum að konur hafa venjulega hærri þéttni af tipranaviri en karlar. Eftir fjögurra vikna gjöf Aptivus 500 mg samhliða 200 mg af ritonaviri (tvisvar sinnum á sólarhring) var miðgildi lágþéttni í plasma fyrir tipranavir 43,9 µg fyrir konur og 31,1 µg fyrir karla. Þessi munur á þéttni þarfnast ekki skammtabreytingar.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahvörf tipranavirs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hins vegar er ekki búist við minnkaðri heildarúthreinsun úr líkamanum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þar sem nýrnaúthreinsun tipranavirs er hverfandi.

Skert lifrarstarfsemi

Í rannsókn, þar sem bornir voru saman 9 sjúklingar með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A) og 9 úr samanburðarhópi, var útsetning tipranavirs og ritonavirs aukin eftir gjöf staks skammts og endurtekinn skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi en var enn innan marka sem sjást í klínískum rannsóknum. Ekki þarf að breyta skömmum hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi en fylgjast skal vel með sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Áhrif miðlungsskertrar (Child-Pugh B) lifrarstarfsemi eða alvarlegrar (Child-Pugh C) skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahvörf eftir endurtekna skammta annaðhvort tipranavirs eða ritonavirs hafa ekki enn verið metin. Tipranavir má hvorki nota þegar lifrarstarfsemi er í meðallagi skert né alvarlega skert (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Börn

Komið hefur í ljós að lyfjaformið mixtúra, lausn hefur betra aðgengi en lyfjaformið mjúk hylki.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Dýrannsóknir hafa verið gerðar á eiturverkunum tipranavirs eins sér á músum, rottum og hundum og samhliða ritonaviri (3,75:1 w/w hlutfall) í rottum og hundum. Rannsóknir á samhliða notkun tipranavirs og ritonavirs leiddu ekki í ljós neinar frekari eiturverkanir þegar borið er saman við eiturverkanir sem koma fram í rannsóknum fyrir tipranavir eitt sér.

Helstu áhrifin sem komu fram eftir endurtekna gjöf tipranavirs hjá öllum dýrategundum, sem notaðar voru í rannsóknum á eiturverkunum, voru á meltingarfæri (uppköst, linar hægðir og niðurgangur) og

lifur (ofvöxtur). Áhrifin ganga til baka þegar meðferð er hætt. Aðrar breytingar voru m.a. blæðingar hjá rottum við stóra skammta (á sérstaklega við um nagdýr). Blæðingar sem komu fram hjá rottum voru tengdar lengdum prótrombintíma (PT) og virkjuðum tromboplastíntíma (APTT) og lækkun á sumum K-vítamín háðum þáttum. Samhliða notkun tipranavirs og E-vítamíns á formi TPGS (d-alphatocopherol polyethylene glycol 1000 succinate) frá skömmtum 2.322 a.e./m² og hæri í rottum leiddi til marktækrar aukningar á áhrifum á storkumælikvarða, blæðingum og dauða. Áhrif á storkumælikvarða sáust ekki í forklínískum rannsóknum á hundum. Samhliða gjöf tipranavirs og E-vítamíns hefur ekki verið rannsökuð í hundum.

Meirihluti þeirra áhrifa sem komu fram í rannsóknum á eiturverkunum við endurtekna skammta sáust við almenna útsetningu (exposure) sem er samsvarandi og jafnvel lægri en útsetning fyrir menn við ráðlagða klíniska skammta.

Í *in vitro* tilraunum kom í ljós að tipranavir hamlaði samloðun blóðflagna þegar notaðar voru blóðflögur úr mönnum (sjá kafla 4.4.) og bindingu tromboxan A2 í *in vitro* frumulíkani við samsvarandi þéttni og sést hjá sjúklíngum sem fá Aptivus samhliða ritonaviri. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Í rannsókn sem gerð var á tipranaviri á rottum við almenna (systemic) þéttni (AUC) samsvarandi útsetningu fyrir menn við ráðlagða klíniska skammta komu ekki fram nein áhrif við þörun eða á frjósemi. Við skammta hjá ungasfullum dýrum sem gefa almenna (systemic) þéttni (exposure) samsvarandi eða lægri en fæst við ráðlagða meðferðarskammta olli tipranavir ekki vanskapandi áhrifum. Við útsetningu tipranavirs hjá rottum sem er 0,8-föld útsetning hjá mönnum við klíniska skammta sáust fósturskemmandi áhrif (minnkuð beinmyndun í bringubeinslið og líkamsþyngd). Í rannsóknum á tipranaviri á þroska fyrir og eftir fæðingu á rottum kom í ljós minnkaður vöxtur unga við skammta sem olli eiturverkunum á móður og eru um 0,8-föld útsetning manna.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum tipranavirs í músum og rottum leiddu í ljós æxlismyndandi eiginleika sem eru einkennandi fyrir þessar dýrategundir en eru ekki taldir hafa klíniska þýðingu. Tipranavir engar vísbendingar um eiturverkanir á erfðaeftni í samstæðum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Innihald hylkisins

Makrógólglycerólicínóleat

Etanól

Ein/tvíglýceríð caprýl/capricsýra

Própýlenglýkól

Hreinsað vatn

Trómetamól

Própýlgallat.

Hylkisskel

Gelatína

Rautt járnnoxíð (E172)

Própýlenglýkól

Hreinsað vatn

Sérstök sorbitól-glycerínblanda (d-sorbitól, 1,4 sorbitan, mannitol og glycerín)

Títantvíoxíð (E171)

Svart prentblek

Própýlenglýkól

Svart járnnoxíð (E172)

Pólývínýl acetat phtalat
Makrógól
Ammóníumhýdroxíð

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

3 ár.

Við notkun: 60 dagar (við lægra hitastig en 25°C) eftir að glasið er fyrst opnað. Mælt er með að sjúklingurinn skrifi dagsetninguna, þegar glasið er opnað, á merkimiðann og/eða öskjuna.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C – 8°C).

6.5 Gerð íláts og innihald

Glas úr eðlisþungu pólýetýleni (High density polyethylene (HDPE)) með tvöföldu barnaöryggisloki (ytri og innri skel úr pólýprópýleni með pappír/ál klæðningu). Hvert glas inniheldur 120 mjúk hylki.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun

Engin sérstök fyrirmæli.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/315/001

9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. október 2005
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. júní 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

1. HEITI LYFS

Aptivus 100 mg/ml mixtúra, lausn

2. INNIHALDSLÝSING

Hver ml af mixtúru inniheldur 100 mg tipranavir.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Mixtúra, lausn.

Tær gulur seigfljótandi vökvi.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, er ætlað til samsettrar andretróveirumeðferðar við HIV-1 sýkingu hjá börnum 2 til 12 ára sem áður hafa verið í viðamikilli meðferð og eru með ónæma veirustofna gegn mörgum próteasahemlum. Aptivus á aðeins að nota sem hluta af virkri samsettri andretróveirumeðferð hjá sjúklingum þegar aðrir meðferðarkostir eru ekki til (sjá kafla 4.4 og 5.1).

Þegar ákveðið er að hefja meðferð með Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, skal íhuga vandlega meðferðarsögu hvers sjúklings um sig og stökkbreytingamynstur sem tengjast mismunandi lyfjum. Hafa skal arfgerðar- eða svipgerðarpróf (þegar hægt er) og meðferðarsögu til leiðbeiningar við notkun Aptivus. Þegar meðferð er hafin skal taka tillit til allra stökkbreytinga sem geta dregið úr veirusvörun við Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Aptivus verður að nota með litlum skammti af ritonaviri til að bæta lyfjahvörfin og í samsetningu með öðrum andretróveirulyfjum. Því verður að fletta upp í samantekt á eiginleikum lyfs fyrir ritonavir áður en meðferð með Aptivus er hafin (einkum varðandi frábendingar, varúð og aukaverkanir).
--

Aptivus skal ávísað af lækni sem hefur reynslu af meðferð HIV-1 sýkinga.

Aptivus ásamt ritonaviri á ekki að nota sem meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa verið meðhöndlaðir áður.

Skammtar

Ráðlagður skammtur fyrir börn (2 til 12 ára) er 375 mg/m² Aptivus samhliða 150 mg/m² ritonavir, tvisvar á sólarhring. Skammtar fyrir börn mega ekki fara yfir 500 mg/200 mg skammt.

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

Ekki er ráðlegt að nota lægri skammta af ritonaviri en 150 mg/m² tvisvar á sólarhring, vegna þess að það getur haft áhrif á öryggi samsettu meðferðarinnar.

Aptivus fæst sem mjúk hylki fyrir fullorðna og unglunga frá 12 ára aldri (vinsamlega lesið viðeigandi SmPC fyrir frekari upplýsingar). Sjúklingar sem eru á meðferð með Aptivus og verða 12 ára eiga að skipta yfir í lyfjaformið hylki (sjá kafla 4.4 og 5.1)

Skammtur gleymist

Upplýsa á sjúklinga um nauðsyn þess að taka Aptivus og ritonavir á hverjum degi eins og ávísað er. Ef skammtur gleymist í meira en 5 klst. á að gefa sjúklingum fyrirmæli um að bíða og taka síðan næsta skammt af Aptivus og ritonaviri á venjulegum tíma. Ef skammtur gleymist í innan við 5 klst. á að gefa sjúklingnum fyrirmæli um að taka skammtinn strax og síðan að taka næsta skammt af Aptivus og ritonaviri á venjulegum tíma.

Skert lifrarstarfsemi

Tipranavir umbrotnar í lifrinni. Skert lifrarstarfsemi getur því valdið aukinni þéttni tipranavirs og skert öryggi lyfsins. Því skal gæta varúðar við notkun Aptivus og auka tíðni eftirlits hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class A). Notkun Aptivus handa sjúklingum með í meðallagi eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi er ekki ráðlögð (Child-Pugh Class B eða C) (sjá kafla 4.3, 4.4 og 5.2).

Skert nýrnastarfsemi

Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 4.4 og 5.2).

Börn

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun Aptivus hjá börnum yngri en 2 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

Lyfjagjöf

Til inntöku.

Aptivus mixtúru, lausn, gefin ásamt lágskammti af ritonaviri, skal taka með mat (sjá kafla 5.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnum sem talin eru upp í kafla 6.1.

Notkun handa sjúklingum með í meðallagi eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh B eða C).

Ekki má nota rifampicin samhliða samsettri meðferð með Aptivus og ritonaviri í lágum skömmtum (sjá kafla 4.5).

Náttúrulyf sem innihalda jóhannesarjurt (St John's wort (*Hypericum perforatum*)) vegna hættu á að plasmabéttni minnki og að dragi úr áhrifum tipranavirs (sjá kafla 4.5).

Notkun Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða virkum efnum þar sem úthreinsun ræðst að miklu leyti af CYP3A og hækkuð plasmabéttni tengist alvarlegum og/eða lífshættulegum aukaverkunum. Þessi virku efni eru m.a: lyf við hjartsláttartruflunum (svo sem amiodaron, bepridil, kinidin), ofnæmislyf (svo sem astemizol, terfenadin), ergotafleiður (svo sem tvíhýdróergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin), lyf sem hafa áhrif á maga- og þarmahreyfingar (svo sem cisaprid), geðrofslyf (svo sem pimozid, sertindol, quetiapín, lúrasídón), róandi-/svefnlyf (svo sem midazolam gefið með inntöku og triazolam) og HMG-CoA redúktasahemlar (svo sem simvastatin og lovastatin) (sjá kafla 4.5). Ennfremur notkun alfa-1 adrenergið tákna hemilsins alfuzosin, og sildenafil þegar það er notað við lungnaháþrýstingi. Auk þess má ekki nota Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða lyfjum þar sem úthreinsun ræðst að miklu leyti af CYP2D6, svo sem lyfin flecainid og propafenon við hjartsláttartruflunum og metoprolol, notað við hjartabilun (sjá kafla 4.5).

Samhliðanotkun colchicins og Aptivus/ritonavirs hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifarstarfsemi (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Aptivus verður að nota með litlum skammti af ritonaviri til að tryggja lyfhrif þess (sjá kafla 4.2). Ef tipranavir er ekki notað á réttan hátt samhliða ritonaviri leiðir það til lækkunar plasmabéttni tipranavirs, sem getur orðið ónóg til að ná fram ákjósanlegum veirueyðandi áhrifum. Leiðbeina skal sjúklingum með þetta.

Aptivus er hvorki lækning við HIV-1 sýkingu né alnæmi. Sjúklingar, sem nota Aptivus eða eru í einhverri annarri andretróveirumeðferð, geta áfram fengið tækifærissýkingar eða aðra fylgikvilla HIV-1 sýkingar.

Þrátt fyrir sýnt hafi verið fram á að veiruhamlandi virkni með andretróveirumeðferð minnki verulega smithættu við kynlíf, er ekki hægt að útiloka að einhver áhætta sé til staðar. Gera skal varúðarráðstafanir til að hindra smit samkvæmt leiðbeiningum í hverju landi fyrir sig.

Skipt frá Aptivus hylkjum í mixtúru

Aptivus hylki eru ekki jafngild með tilliti til virkni við mixtúruna. Útsetning fyrir tipranaviri er meiri við notkun sömu skammta af mixtúrunni borið saman við hylkin. Einnig er samsetning mixtúrunnar ólík hylkjunum og er mikið innihald af E vítamíni þar sérstaklega eftirtektarvert. Báðir þessir þættir geta stuðlað að aukinni hættu á aukaverkunum (tegund, tíðni og/eða alvarleika). Þess vegna á ekki að láta sjúklinga skipta frá Aptivus hylkjum í Aptivus mixtúru (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Skipt frá Aptivus mixtúru í hylkin

Aptivus mixtúra er ekki jafngild með tilliti til virkni við mixtúruna. Útsetning fyrir tipranaviri er minni við notkun sömu skammta af hylkjunum borið saman við mixtúruna. Hins vegar ætti að láta börn sem verða 12 ára og hafa áður verið meðhöndluð með Aptivus mixtúru skipta í hylki, sérstaklega vegna hagstæðari öryggisupplýsinga varðandi hylkin. Aðgæta þarf að skiptin frá mixtúrunni í Aptivus hylkin gætu orðið til minni útsetningar fyrir tipranaviri. Þess vegna er mælt með því að náíð eftirlit sé viðhaft með veirusvörun andretróveirumeðferðar hjá sjúklingum sem skipta frá Aptivus mixtúru í hylkin við 12 ára aldur (sjá kafla 5.1 og 5.2).

Lifarsjúkdómar

Ekki má nota Aptivus handa sjúklingum með í meðallagi eða alvarlega skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class B eða C). Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi nú sem stendur um notkun Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, hjá sjúklingum sem einnig eru með lifrabólgu B eða C. Sjúklingar með langvinna lifrabólgu B eða C, sem eru í samsettri andretróveirumeðferð, eru í aukinni hættu að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar aukaverkanir. Aðeins skal nota Aptivus hjá þessum sjúklingahópi ef hugsanlegur ávinningur vegur þyngra en möguleg áhætta og þá með þéttara klínisku eftirliti og blóðrannsóknunum. Í tilvikum um samhliða veirueyðandi meðferð við lifrabólgu B og C er einnig vísað til viðeigandi samantekt á eiginleikum lyfs fyrir þau lyf.

Fylgjast skal náíð með sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh Class A).

Hjá sjúklingum sem fyrir eru með skerta lifrarstarfsemi, þar með talda langvinna virka lifrabólgu, er aukin tíðni óeðlilegrar lifrarstarfsemi meðan á samsettri meðferð stendur og skal fylgjast með þeim á hefðbundinn hátt. Meðferð með Aptivus samhliða ritonaviri skal hætt ef fram koma merki um að lifrarstarfsemi hafi versnað hjá sjúklingum sem fyrir eru með lifarsjúkdóm.

Notkun Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, hefur verið tengd tilkynningum um lifrabólgu og lifrabilun (hepatic decompensation) þar með eru talin nokkur dauðsföll. Þetta hefur venjulega komið fram hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm, sem nota mörg lyf samhliða. Gæta skal varúðar þegar Aptivus er notað handa sjúklingum með óeðlilega starfsemi lifrarsíma eða með sögu um lifrabólgu. Íhuga skal aukið eftirlit með ALAT/ASAT hjá þessum sjúklingum.

Ekki skal hefja meðferð með Aptivus hjá sjúklingum sem eru með ASAT eða ALAT gildi > 5-föld eðlileg efri mörk (ULN (Upper Limit Normal)) áður en meðferð hefst og ekki fyrir en ASAT/ALAT hafa náð stöðugum upphafsgildum við < 5-föld eðlileg efri mörk (ULN) nema hugsanlegur ávinningur réttlæti mögulega áhættu.

Hætta skal Aptivus meðferð hjá sjúklingum ef ASAT eða ALAT gildi verða > 10-föld eðlileg efri mörk (ULN) eða ef þeir fá einkenni um klíniska lifrabólgu meðan á meðferð stendur. Ef önnur ástæða er staðfest (t.d. bráð lifrabólga A, B eða C veira, gallblöðrusjúkdómur, önnur lyfjameðferð) má íhuga að freista þess að hefja Aptivus meðferð að nýju þegar ASAT/ALAT gildi hafa aftur náð grunnildum sjúklingsins.

Eftirlit með lifrarstarfsemi

Gera skal viðeigandi rannsóknir á lifrarstarfsemi áður en meðferð er hafin, eftir tvær vikur, fjórar vikur og síðan fjórðu hverja viku fram í 24. viku og á átta til tólf vikna fresti eftir það. Aukið eftirlit er æskilegt (þ.e. áður en meðferð er hafin, aðra hvora viku fyrstu þrjú mánuði meðferðar, síðan mánaðarlega fram í 48. viku og upp frá því á átta til tólf vikna fresti) þegar Aptivus og lítill skammtur af ritonaviri er notaður handa sjúklingum með hækkuð gildi ASAT og ALAT, vægt skerta lifrarstarfsemi, langvarandi lifrabólgu B eða C eða undirliggjandi lifarsjúkdóm.

Meðferð hjá sjúklingum sem ekki hafa verið meðhöndlaðir áður

Í rannsókn á fullorðnum sjúklingum sem ekki höfðu áður verið í andretróveirumeðferð var tipranavir 500 mg samhliða ritonaviri 200 mg tvisvar sinnum á sólarhring, samanbórið við lopinavir/ritonavir, tengt miklum fjölda tilvika verulegrar hækkunar á transaminasa (gráðu 3 og 4) án þess að aukin verkun kæmi fram (tilhneiging til minni verkunar). Rannsókninni var hætt eftir 60 vikur, fyrir en áætlað hafði verið.

Því á ekki að nota tipranavir ásamt ritonaviri hjá sjúklingum sem ekki hafa verið meðhöndlaðir áður.

Skert nýrnastarfsemi

Þar sem úthreinsun tipranavirs um nýru er óveruleg er ekki búist við hækkaðri plasmaþéttni hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Dreyrasýki

Skýrt hefur verið frá auknum blæðingum, þar með töldum sjálfsprottum margúl undir húð og liðblæðingu, hjá sjúklingum með dreyrasýki af gerð A og B sem meðhöndlaðir eru með próteasa-hemlum. Sumir sjúklingar fengu aukaskammt af blóðstorkuþætti VIII. Í fleiri en helmingi þeirra tilvika, sem skýrt var frá, var meðferð með próteasa-hemli haldið áfram eða hafin að nýju ef meðferð hafði verið stöðvuð. Talið er að um orsakasamband sé að ræða þó að verkunarháttur hafi ekki verið skýrður. Sjúklingar með dreyrasýki skulu því upplýstir um möguleika á auknum blæðingum.

Blæðingar

Þátttakendur í RESIST rannsóknum sem notuðu Aptivus samhliða ritonaviri voru í aukinni hættu á að fá blæðingar. Eftir 24 vikur var hlutfallsleg áhætta 1,98 (95% CI = 1,03; 3,80). Eftir 48 vikur minnkaði hlutfallsleg áhætta í 1,27 (95% CI=0,76, 2,12). Ekkert mynstur var fyrir þessar blæðingar og enginn munur var á storkumælikvörðum á milli meðferðarhópa. Verið er að fylgjast með frekari þýðingu þessara niðurstaðna.

Greint hefur verið frá innankúpublæðingum, bæði banvænum og ekki banvænum, hjá sjúklingum í meðferð með Aptivus. Margir þeirra voru með aðra sjúkdóma eða notuðu samhliða önnur lyf sem vera má að hafi orsakað eða átt þátt í þessum tilvikum. Samt sem áður er í sumum tilfellum ekki hægt að útiloka að Aptivus hafi átt hlut að máli. Ekki hefur komið fram neitt mynstur afbrigðilegrar blóðmyndar eða storkumælikvarða, hvorki hjá sjúklingum almennt, né sem undanfari innankúpublæðingar. Eins og sakir standa er því ekki ástæða til reglulegra mælinga á storkumælikvörðum hjá sjúklingum sem eru í meðferð með Aptivus.

Áður hefur verið greint frá aukinni hættu á innankúpublæðingu hjá sjúklingum með langt genginn HIV sjúkdóm/alnæmi, eins og þeim sem fengu meðferð með Aptivus í klínískum rannsóknum.

Í *in vitro* tilraunum kom í ljós að tipranavir hamlaði samloðun blóðflagna manna við samsvarandi þéttni og sést hjá sjúklingum sem fá Aptivus samhliða ritonaviri.

Samhliða gjöf með E-vítamíni eykur blæðingaráhrif tipranavirs í rottum (sjá kafla 5.3).

Aptivus gefið samhliða lágskammta ritonaviri á að nota með varúð handa sjúklingum sem hugsanlega eru í aukinni blæðingarhættu vegna áverka, skurðaðgerðar eða annarra sjúkdóma, og þeim sem nota lyf sem vitað er að auka blæðingarhættu svo sem lyf sem hindra samloðun blóðflagna og segavarnarlyf eða þeim sem nota E-vítamín sem fæðubótarefni. Ráðleggja skal sjúklingum sem nota Aptivus mixtúru að nota ekki E-vítamín sem fæðubótarefni.

Líkamsþyngd og efnaskiptabreytur

Aukning í líkamsþyngd og gildum blóðfitu og glúkósa getur komið fram við retróveirulyfjameðferð. Þær breytingar geta að hluta tengst stjórnun sjúkdómsins og lífsstíl. Hvað varðar blóðfitu eru í sumum tilvikum vísbendingar um áhrif meðferðar en varðandi aukningu líkamsþyngdar eru ekki sterkar vísbendingar um neina sérstaka meðferð. Í klínískum rannsóknum kom meiri aukning á blóðfitu fram með tipranaviri/ritonaviri en með sambera (aðrir próteasa hemlar). Vísað er til samþykkttra leiðbeininga um HIV-meðferð vegna eftirlits með blóðfitu og glúkósa. Blóðfituröskun skal meðhöndla eins og klínískt á við.

Ónæmisendurvirkjunarheilkenni (Immune Reactivation Syndrome)

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretrovírumedferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýklum eða leifum þeirra og valdið alvarlegu klínísku ástandi eða versnun einkenna. Að jafnaði hefur slík svörun komið fram á fyrstu vikum eða mánuðum eftir að

samsett andretróveirumeðferð er hafin. Dæmin sem um ræðir eru sjónubólga vegna cytomegaloveiru, útbreiddar og/eða afmarkaðar sýkingar af völdum mykobaktería og pneumocystis lungnabólgu. Meta skal öll bólguéinkenni og hefja meðferð þegar þarf. Auk þess hefur orðið vart endurvirkjunar á áblæstri og ristli í klínískum rannsóknum á Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri.

Greint hefur verið frá sjálfsnæmissjúkdómum (t.d. Graves sjúkdómi og sjálfsofnæmis lifrabólgu) í tengslum við endurvirkjun ónæmiskerfis. Tími sem greint hefur verið frá að liðið hafi fram að því að slíkt kom fram er hins vegar breytilegur og þessi tilvik geta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð hefst.

Útbrot

Væg til í meðallagi slæm útbrot, þar með talin útbrot vegna ofsakláða, dröfnuörðuútbrot (maculopapular rash) og ljósnæmi hafa komið fram hjá einstaklingum sem fá Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri. Í viku 48 í III. stigs rannsóknum komu fram ýmis konar útbrot hjá 15,5% karla og 20,5% kvenna sem fengu Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri. Auk þess fengu 33% þátttakanda útbrot í einni rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum kvensjálfbóðaliðum sem fengu stakan skammt af ethinyl estradiol og síðan Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri. Útbrot samhliða liðverkjum eða stífleika, herpingi í hálsi eða útbreiddum kláða hafa komið fram bæði hjá konum og körlum sem nota Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri. Í klínísku rannsókninni hjá börnum var tíðni útbrot (af öllum stigum, af öllum orsökum) yfir 48 vikur meðferðar hærri en hjá fullorðnum sjúklingum.

Beindrep

Þrátt fyrir að orsökina sé talin margþætt (þar með talin notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling, hár líkamsþyngdarstuðull (BMI)) hefur einkum verið greint frá beindrepi hjá sjúklingum með langt genginn HIV-sjúkdóm og/eða sjúklingum sem hafa notað samsetta andretróveirumeðferð í langan tíma. Sjúklingum skal ráðlagt að leita læknaaðstoðar ef þeir finna fyrir verkjum eða sársauka í liðum, stífleika í liðum eða eiga erfitt með hreyfingar.

Milliverkanir

Milliverkanaferill tipranavirs, samhliða lágskammta ritonaviri, er flókinn. Verkunarhætti og hugsanlegri verkun sem á þátt í milliverkanaferli fyrir tipranavir er lýst í kafla 4.5.

Abacavir og zidovudin

Notkun Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, ásamt zidovudini eða abacaviri leiðir til marktækrar lækkunar á plasmabéttni þessara bakritahemla (NRTI). Því er ekki mælt með samhliða notkun zidovudins eða abacavirs og Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, nema engir aðrir bakritahemlar sem henta til meðferðar á sjúklingnum séu fáanlegir (sjá kafla 4.5).

Próteasahemlar

Notkun Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða próteasahemlunum amprenaviri, lopinaviri eða saquinaviri (hver um sig notaður samhliða lágskammta ritonaviri) í tvíefldri meðferðaráætlun (dual booster regimen), leiðir til marktækrar lækkunar á plasmabéttni þessara próteasahemla. Þegar Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, var notað samhliða atazanaviri kom fram marktæk lækkun á plasmabéttni atazanavirs og greinileg aukning á béttni tipranavirs og ritonavirs (sjá kafla 4.5). Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi sem stendur um milliverkanir tipranavirs, samhliða lágskammta ritonaviri, og próteasahemla annarra en þeirra sem taldir eru hér að framan. Því er ekki mælt með notkun tipranavirs, ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða próteasahemlum.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku og estrogen

Þar sem þéttni etinyl estradiols minnkar er ekki mælt með notkun Aptivus samhliða lágskammta ritonaviri. Þegar getnaðarvarnarlyf, sem inniheldur estrogen, er notað samhliða Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, skal nota aðra tegund eða gera viðbótarráðstafanir til getnaðarvarnar (sjá kafla 4.5). Fylgjast skal með merkjum um estrogenskort hjá sjúklingum sem nota estrogen sem uppbótarmeðferð með hormónum. Konur sem nota estrogen geta verið í meiri hættu á að fá útbrot sem ekki eru alvarleg.

Krampalyf

Gæta skal varúðar þegar carbamazepini, fenobarbitali og fenytoini er ávísað. Hjá sjúklingum sem nota þessi lyf samhliða getur Aptivus haft minni verkun vegna lægri plasmabéttni tipranavirs.

Halofantrine, lumefantrin

Ekki er mælt með samhliða notkun halofantrins og lumefantrins og Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, vegna umbrotamynsturs þeirra og eðlislægri hættu á því að valda „torsades de pointes“.

Fluticason

Samhliða notkun tipranavirs, ásamt lágskammta ritonaviri, og fluticasons eða annarra sykurstera sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 er ekki ráðlögð nema hugsanlegur ávinningur meðferðarinnar vegi meira en hætta á almennum barksteraáhrifum, þar með talið Cushing heilkenni og nýrnahettubæling (sjá kafla 4.5).

Atorvastatin

Tipranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, eykur plasmabéttni atorvastatins (sjá kafla 4.5). Samsetningin er ekki ráðlögð. Íhuga skal notkun annarra HMG-CoA redúktasahemla svo sem pravastatin, fluvastatin eða rosuvastatin (sjá kafla 4.5). Ef sérstök þörf er hins vegar fyrir að meðhöndla sjúkling með atorvastatini á að byrja með lægsta skammt og nákvæmt eftirlit er nauðsynlegt.

Omeprazol og aðrir prótónpumpuheimlar

Samhliða notkun Aptivus samhliða ritonaviri með omeprazol, esomeprazol eða öðrum prótónpumpuheimlum er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Colchicin

Hjá sjúklingum með eðlilega nýrna- og lifrarstarfsemi, við samhliða gjöf er ráðlagt að minnka skammta colchicins eða gera hlé á colchicin meðferð (sjá kafla 4.5).

Salmeterol

Samhliða notkun salmeterols og Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.5).

Bosentan

Vegna töluverðra eiturverkana bosentans á lifur og hugsanlegrar aukningar á eiturverkunum á lifur í tengslum við notkun með Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, er ekki mælt með þessari samsetningu.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanaferill Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, er flókinn og sérstakrar athygli er þörf einkum í samsetningum með öðrum andretróveirulyfjum.

Rannsóknir á milliverkunum hafa eingöngu verið gerðar hjá fullorðnum.

Umbrot tipranavirs

Tipranavir er hvarfefni, örvi og hemill cytochrom P450 CYP3A. Þegar það er gefið samhliða ritonaviri í ráðlögðum skömmtum (sjá kafla 4.2) verður hrein hömlun P450 CYP3A. Notkun Aptivus og lítillskammts af ritonaviri samhliða lyfjum, sem aðallega umbrotna fyrir tilstilli CYP3A getur valdið breytingu á plasmabéttni tipranavirs eða hinna lyfjanna sem getur breytt lyfhrifum þeirra og óæskilegum verkunum (sjá lista og upplýsingar um umrædd efni hér aftar). Upplýsingar um lyf, sem ekki má nota samhliða, einkum vegna umfangs milliverkana sem búast má við og hugsanlegra hættu á alvarlegum aukaverkunum eru í þessum kafla og þau eru talin upp í kafla 4.3.

Fjölyfjarannsókn var gerð hjá 16 heilbrigðum sjálfboðaliðum með tipranaviri 500 mg ásamt ritonaviri 200 mg hylki tvisvar sinnum á sólarhring gefnu í 10 daga til að meta hrein áhrif á virkni CYP 1A2 (koffein), 2C9 (warfarin) og 2D6 (dextrometorfan) í lifur, CYP 3A4 (midazolam) bæði í þörmum og lifur og P-glýcópóteins (P-gp) (digoxin). Við jafnvægi var marktæk örvun á CYP 1A2 og CYP 2C9

var lítills háttar örvað. Öflug hömlun sást á virkni CYP 2D6 og á virkni CYP 3A4 bæði í lifur og þörmum. P-gp virkni er marktækt hamin eftir fyrsta skammt en það var lítills háttar örvun við jafnvægi. Úr þessari rannsókn komu gagnlegar ábendingar sem koma fram hér á eftir. Þessi rannsókn var einnig framkvæmd með Aptivus mixtúru 500 mg samhliða ritonaviri 200mg og sýndi sömu CYP P450 og P-gp milliverkanir og Aptivus hylki 500 mg samhliða ritonaviri 200mg. Samkvæmt niðurstöðum þessarar rannsóknar má búast við að Aptivus mixtúra hafi svipaðan milliverkanaferil og hylkin.

Rannsóknir á lifrarfrymisneti (microsomes) manna benda til þess að tipranavir sé hemill CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 og CYP 2D6. Hugsanleg hrein áhrif tipranavirs samhliða ritonaviri á CYP 2D6 er hömlun þar sem ritonavir er einnig CYP 2D6 hemill. Hrein áhrif tipranavirs samhliða ritonaviri *in vivo* á CYP 1A2, CYP 2C9 og CYP2C19 benda til, skv. bráðabirgðarannsókn, að tipranavir samhliða ritonaviri geti haft örvunaráhrif á CYP1A2 og í minna mæli á CYP2C9 og P-gp eftir nokkurra daga meðferð. Engar upplýsingar eru fyrirbyggjandi sem segja til um hvort tipranavir hamli eða örvi glúkúrónósýl transferasa.

In vitro rannsóknir hafa sýnt að tipranavir er hvarfefni sem og hemill P-gp.

Erfitt er að segja fyrir um hrein áhrif Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, á aðgengi eftir inntöku og plasmaþéttni lyfja sem eru tvíþætt hvarfefni CYP3A og P-gp. Hrein áhrif munu vera breytileg og háð hlutfallslegri sækni efnanna, sem eru notuð samhliða, í CYP3A og P-gp og umfangi umbrota/úthreinsunar í þörmum við fyrstu umferð.

Samhliða notkun Aptivus og efna sem örva CYP3A og/eða P-gp getur minnkað þéttni tipranavirs og dregið úr lyfhrifum þess (sjá lista og upplýsingar um hugsanleg efni hér aftar). Samhliða notkun Aptivus og lyfja sem hamla P-gp getur hækkað plasmaþéttni tipranavirs.

Þekktar og fræðilegar milliverkanir við valin andretróveirulyf og önnur lyf eru taldar upp í töflunni hér á eftir.

Milliverkanatafla

Milliverkanir milli Aptivus og lyfja sem gefin eru samhliða eru taldar upp í töflunni hér á eftir (aukning er sýnd sem „↑“, minnkun sem „↓“, engin breyting sem „↔“). Rannsóknir sem lýst er hér á eftir hafa, nema annað sé tekið fram, verið gerðar með ráðlögðum skömmtum af Aptivus/r (þ.e. 500/200 mg tvisvar á sólarhring). Hins vegar voru sumar milliverkanarannsóknir með tilliti til lyfjahvarfa ekki framkvæmdar með ráðlögðum skömmtum. Þrátt fyrir það er hægt að framreikna niðurstöður margra þessarra milliverkanarannsókna í ráðlagða skammta vegna þess að skammtarnir sem voru notaðir (t.d. TPV/r 500/100mg, TPV/r 750/200mg) sýndu mjög mikla örvun og hömlun á lifrarensímum og sýndu fram á ráðlagða skammta af Aptivus/r.

Lyf eftir verkunarsviði	Milliverkun Breyting á margfeldismeðaltali (%)	Ráðleggingar varðandi samhliða notkun
Lyf gegn sýkingum		
Andretróveirulyf		
Núkleósíð og núkleótíðbakritahemlar (NRTI)		
Þar sem núkleósíð og núkleótíðvirk lyf hafa ekki marktæk áhrif á P450 ensímkerfið er ekki nauðsynlegt að breyta skömmtum Aptivus þegar það er notað samhliða þessum lyfjum.		
Abacavir 300 mg tvisvar á sólarhring (TPV/r 750/100 mg tvisvar á sólarhring)	Abacavir C _{max} ↓ 46% Abacavir AUC ↓ 36% Klínísk þýðing þessara lækkana hefur ekki verið metin en þær geta dregið úr verkun abacavirs. Verkunarmáti óþekktur.	Samhliða notkun Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri er ekki ráðlögð með abacaviri nema engir aðrir fánlegir bakritahemlar (NRTI) henti til meðferðar á sjúklingnum. Í slíkum tilvikum er ekki hægt að mæla með skammtabreytingum á abacaviri (sjá kafla 4.4).

Didanosin 200 mg tvisvar á sólarhring, ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg tvisvar á sólarhring) – 125 mg tvisvar á sólarhring, < 60 kg (TPV/r 750/100 mg tvisvar á sólarhring)	Didanosin C _{max} ↓ 43% Didanosin AUC ↓ 33% Didanosin C _{max} ↓ 24% Didanosin AUC ↔ Ekki hefur verið sýnt fram á klíniska þýðingu þess að gildi didanosins lækka. Verkunarmáti óþekktur.	Milli inntöku sýruhjúpaðs didanosins og Aptivus mjúkra hykja, samhliða lágskammta ritonaviri, eiga að líða minnst 2 klst. til að forðast ósamrýmanleika.
Emtricitabin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Ekki er hægt að útiloka mögulega milliverkun við flutningsprótein í nýrum.	Skammtaaðlögun er ekki nauðsynleg hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi. Við samhliða notkun emtricitabins og Aptivus/ritonavirs skal meta nýrnastarfsemi áður en samhliða notkun hefst.
Lamivudin 150 mg tvisvar á sólarhring (TPV/r 750/100 mg tvisvar á sólarhring)	Engar klínískt marktækar milliverkanir komu fram.	Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum.
Stavudin 40 mg tvisvar á sólarhring ≥ 60 kg 30 mg tvisvar á sólarhring < 60 kg (TPV/r 750/100 mg tvisvar á sólarhring)	Engar klínískt marktækar milliverkanir komu fram.	Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum.
Zidovudin 300 mg tvisvar á sólarhring (TPV/r 750/100 mg tvisvar á sólarhring)	Zidovudin C _{max} ↓ 49% Zidovudin AUC ↓ 36% Klínísk þýðing þessara lækkana hefur ekki verið metin en þær geta dregið úr verkun zidovudins. Verkunarmáti óþekktur.	Samhliða notkun Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri er ekki ráðlögð með zidovudini nema engir aðrir fáanlegir bakritahemlar (NRTI) henti til meðferðar á sjúklingnum. Í slíkum tilvikum er ekki hægt að mæla með skammtabreytingum á zidovudini (sjá kafla 4.4).
Tenofovir 300 mg einu sinni á sólarhring (TPV/r 750/200 mg tvisvar á sólarhring)	Engar klínískt marktækar milliverkanir hafa komið fram.	Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum.
Bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg einu sinni á sólarhring	Engar klínískt marktækar milliverkanir hafa komið fram.	Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum.
Etravirin	Etravirin C _{max} ↓ 71% Etravirin AUC ↓ 76% Etravirin C _{min} ↓ 82% Samhliða notkun Aptivus/ritonavirs dró úr útsetningu fyrir etravirini sem getur minnkað verulega veirufraðilega svörun við etravirini	Samhliða gjöf etravirins og Aptivus/ritonavirs er ekki ráðlögð.
Nevirapin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Þau takmörkuðu gögn sem liggja fyrir úr IIa stigs rannsókn á HIV smituðum sjúklingum gefa til	Ekki er nauðsynlegt að breyta skömmtum.

	kynna að ekki sé von á neinni marktækri milliverkun milli nevirapíns og TPV/r. Þar að auki sýndi rannsókn á TPV/r og öðrum NNRTI (efavirenz) ekki neinar milliverkanir með klíniska þýðingu (sjá fyrir ofan).	
Rilpivirin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Sést hefur aukning á blóðvökvastyrk rilpivirins við samhliða notkun á rilpivirini með sumum ritonavir-eftldum próteasahemlum.	Fylgjast skal náið með merkjum rilpivirins eitrunar og skammtaáðlögun á rilpivirini er mögulega einnig ráðlögð við samhliða gjöf með Aptivus/ritonaviri.
Próteasahemlar (PI)		
<u>Samkvæmt núgildandi leiðbeiningum um meðferð er samsett meðferð með próteasa hemlum yfirleitt ekki ráðlögð.</u>		
Amprenavir/ritonavir 600/100 mg tvisvar á sólarhring	Amprenavir C_{max} ↓ 39% Amprenavir AUC ↓ 44% Amprenavir C_{min} ↓ 55% Ekki hefur verið sýnt fram á klíniska þýðingu þess að gildi amprenavirs lækka. Verkunarmáti óþekktur.	Notkun Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða amprenaviri/ritonaviri, er ekki ráðlögð. Sé samsetning lyfjanna engu að síður talin nauðsynleg, er eindregið ráðlagt að fylgjast með plasmagildum amprenavirs (sjá kafla 4.4).
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg einu sinni á sólarhring (TPV/r 500/100 mg tvisvar á sólarhring)	Atazanavir C_{max} ↓ 57% Atazanavir AUC ↓ 68% Atazanavir C_{min} ↓ 81% Verkunarmáti óþekktur. Tipranavir C_{max} ↑ 8% Tipranavir AUC ↑ 20% Tipranavir C_{min} ↑ 75% Hömlun á CYP 3A4 vegna atazanavir/ritonavir og örvun vegna tipranavirs/r.	Notkun Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða atazanaviri/ritonaviri, er ekki ráðlögð. Sé samsetning lyfjanna engu að síður talin nauðsynleg, er eindregið mælt með því að viðhaft sé náið eftirlit með öryggi tipranavirs og fylgst sé með plasmabéttni atazanavirs (sjá kafla 4.4).
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg tvisvar á sólarhring	Lopinavir C_{max} ↓ 47% Lopinavir AUC ↓ 55% Lopinavir C_{min} ↓ 70% Ekki hefur verið sýnt fram á klíniska þýðingu þess að gildi lopinavirs lækka. Verkunarmáti óþekktur.	Notkun Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða lopinaviri/ritonaviri, er ekki ráðlögð. Sé samsetning lyfjanna engu að síður talin nauðsynleg, er eindregið ráðlagt að fylgjast með plasmagildum lopinavirs (sjá kafla 4.4).
Saquinavir/ritonavir 600/100 mg einu sinni á sólarhring	Saquinavir C_{max} ↓ 70% Saquinavir AUC ↓ 76% Saquinavir C_{min} ↓ 82% Ekki hefur verið sýnt fram á klíniska þýðingu þess að gildi saquinavirs lækka. Verkunarmáti óþekktur.	Notkun Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða saquinaviri/ritonaviri, er ekki ráðlögð. Sé samsetning lyfjanna engu að síður talin nauðsynleg, er eindregið ráðlagt að fylgjast með plasmagildum saquinavirs (sjá kafla 4.4).

Próteasahemlar aðrir en þeir sem taldir eru hér að framan	Sem stendur eru engar upplýsingar fyrirbyggjandi um milliverkanir tipranavirs, samhliða lágskammta ritonaviri, við aðra próteasahemla en þá sem taldir eru upp hér að framan.	Ekki mælt með notkun þeirra ásamt Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri (sjá kafla 4.4).
Samrunahemlar		
Enfuvirtid Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Í rannsóknum þar sem tipranavir gefið samhliða lágskammta ritonaviri var notað með eða án enfuvirtids hefur komið fram að plasmalágþéttni tipranavirs við jafnvægi hjá sjúklingum sem fengu enfuvirtid var 45% hærrí miðað við sjúklinga sem ekki fengu enfuvirtid. Engar upplýsingar liggja fyrir um gildin AUC og C_{max} . Lyfjahvarfamilliverkun er í eðli sínu ólíkleg og milliverkunin hefur ekki verið staðfest í samanburðarrannsókn á milliverkunum.	Klínísk áhrif þessara niðurstaðna, sérstaklega varðandi öryggi tipranavirs ásamt ritonaviri, eru áfram óþekkt. Hins vegar bentu klínísk gögn úr RESIST rannsóknunum ekki til neinna marktækra breytinga á öryggi tipranavirsásamt ritonaviri notað samhliða enfuvirtidi samanborið við sjúklinga sem fengu tipranavir ásamt ritonaviri án enfuvirtids.
Hemlar á flutning við samþættingu strengja (Integrase strand transfer inhibitors)		
Raltegravir 400 mg tvisvar á sólarhring	Raltegravir C_{max} ↔ Raltegravir AUC 0-12 ↔ Raltegravir C12: ↓ 45% Þrátt fyrir næstum helmingss minnkun C12, komu í eldri rannsóknum með þessari samsetningu ekki fram neinar vísbendingar um ófullnægjandi niðurstöður Verkunarmátinn er talin vera örvun á glúkúrónósýltransferasa af völdum tipranavirs/r	Ekki er mælt með neinni sérstakri skammtaaðlögun.
Lyfjahvarfaauki		
Cobicistat og lyf sem innihalda cobicistat	Þegar gefið samhliða er útsetning tipranavirs og cobicistats sýnilega lægri miðað við tipranavir sem elft er með lágskammta ritonaviri.	Aptivus/ritonavir ætti ekki að gefa samhliða cobicistati eða lyfjum sem innihalda cobicistat.
Lyf við lifrabólgu C (HCV lyf)		
Boceprevir Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Í lyfjahvarfarannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum minnkaði boceprevir útsetningu á ritonaviri og sumum ritonavir-eftum próteasahemlum. Útsetning fyrir boceprevir minnkaði þegar það var gefið samhliða ritonavir-eftu lopinarviri eða ritonavir-eftu darunaviri. Þessar lyfjamilliverkanir geta dregið úr virkni HIV próteasahemla og/eða boceprevirs þegar þau eru gefin samhliða.	Samhliða notkun boceprevirs og Aptivus/ritonavirs er ekki ráðlögð.

<p>Telaprevir Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.</p>	<p>Telaprevir er umbrotið í lifur af CYP3A og er P-glýkóprótein (P-gp) hvarfefni, en önnur ensím gætu komið að umbrotinu. Þegar Aptivus/ritonavir er gefið samhliða telapreviri, má búast við minnkun eða aukningu á útsetningu telaprevirs. Áhrif telaprevirs á styrk ritonavir-eflds próteasahemla í blóðvökva eru misleit, háð próteasahemlum. Því er ekki hægt að útiloka áhrif á útsetningu Aptivus.</p>	<p>Samhliða notkun telaprevirs og Aptivus/ritonavirs er ekki ráðlögð.</p>
<p>Sveppalyf</p>		
<p>Fluconazol 200 mg einu sinni á sólarhring (dagur 1) síðan 100 mg einu sinni á sólarhring</p>	<p>Fluconazol ↔ Tipranavir C_{max} ↑ 32% Tipranavir AUC ↑ 50% Tipranavir C_{min} ↑ 69% Verkunarmáti óþekktur.</p>	<p>Ekki er mælt með breyttum skömmtum. Fluconazol skammtar > 200 mg/sólarhring eru ekki ráðlagðir.</p>
<p>Itraconazol Ketoconazol Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.</p>	<p>Fræðilega er búist við að tipranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, auki þéttni itraconazols eða ketoconazols. Fræðilega er búist við að þéttni tipranavirs eða ritonavirs geti aukist við samhliða gjöf itraconazols eða ketoconazols.</p>	<p>Gæta skal varúðar við notkun itraconazols eða ketoconazols (skammtar > 200 mg/sólarhring eru ekki ráðlagðir).</p>
<p>Voriconazol Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.</p>	<p>Þar sem mörg CYP ísóensímkerfi tengjast umbrotum voriconazols er erfitt að segja fyrir um milliverkanir við tipranavir, samhliða lágskammta ritonaviri.</p>	<p>Ef litið er til þekktra milliverkana voriconazols við lágskammta ritonaviri (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs (SmPC) fyrir voriconazol) á að forðast að gefa tipranavir/r og voriconazol saman nema mat á ávinningi/áhættu fyrir sjúklinginn réttlæti notkun voriconazols.</p>
<p>Lyf við þvagsýrugigt</p>		
<p>Colchicin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.</p>	<p>Fræðilega má búast við að þéttni colchicins geti aukist við samhliða gjöf tipranavirs og lágskammta ritonavirs vegna hindrunar tipranavirs/ritonavirs á CYP3A og P-gp. Hins vegar er ekki hægt að útiloka minnkun á styrk colchicins þar sem bæði tipranavir og ritonavir hafa örvunaráhrif á CYP3A og P-gp. Colchicin er hvarfefni CYP3A4 og P-gp (flutningsprótein í þörmum).</p>	<p>Mælt er með því að minnka skammta colchicins eða gera hlé á colchicin meðferð hjá sjúklingum með eðlilega nýrna- eða lifrarstarfsemi ef þörf er á meðferð með Aptivus/ritonaviri (sjá kafla 4.4). Ekki má nota colchicin og Aptivus/ritonavir samhliða hjá sjúklingum með skerta nýrna- eða lifrarstarfsemi.</p>

Sýklalyf		
<p>Clarithromycin 500 mg tvisvar á sólarhring</p>	<p>Clarithromycin C_{max} ↔ Clarithromycin AUC ↑ 19% Clarithromycin C_{min} ↑ 68%</p> <p>14-OH-clarithromycin C_{max} ↓ 97% 14-OH-clarithromycin AUC ↓ 97% 14-OH-clarithromycin C_{min} ↓ 95% Tipranavir C_{max} ↑ 40% Tipranavir AUC ↑ 66% Tipranavir C_{min} ↑ 100%</p> <p>CYP 3A4 hömlun vegna tipranavirs/r og P-gp (flutningsprótein í þörmum) hömlun vegna clarithromycins.</p>	<p>Þó að þessar breytingar á mælistærðum clarithromycins séu ekki taldar hafa klíniska þýðingu skal hafa lækkun á AUC 14-OH umbrotsefnisins í huga við meðferð á sýkingum af völdum <i>Haemophilus influenzae</i> en þar er 14-OH umbrotsefnið virkast. Þessi hækkun á C_{min} tipranavirs getur haft klíniska þýðingu. Fylgjast skal náið með sjúklingum sem nota clarithromycin í stærrri skömmtum en 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring hvað varðar vísbendingar um eiturvekanir af völdum clarithromycins og tipranavirs. Hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi skal íhuga minnkun skammta clarithromycins (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir clarithromycin og ritonavir).</p>
<p>Rifabutin 150 mg einu sinni á sólarhring</p>	<p>Rifabutin C_{max} ↑ 70% Rifabutin AUC ↑ 190% Rifabutin C_{min} ↑ 114%</p> <p>25-O-desacetylriofabutin C_{max} ↑ 3,2 falt 25-O-desacetylriofabutin AUC ↑ 21 falt 25-O-desacetylriofabutin C_{min} ↑ 7,8 falt</p> <p>Hömlun CYP 3A4 vegna tipranavirs/r</p> <p>Engar klínískt mikilvægar breytingar sjást varðandi lyfjahvarfagildi tipranavirs.</p>	<p>Mælt er með að minnka skammta rifabutins um allt að 75% af venjulegum 300 mg/sólarhrings-skammti (þ.e. 150 mg annan hvern dag eða þrisvar í viku). Fylgjast skal náið með sjúklingum sem fá rifabutin ásamt Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, með tilliti til aukaverkana sem tengjast rifabutin meðferð. Frekari skammtaminnkun getur verið nauðsynleg.</p>
<p>Rifampicin</p>	<p>Samhliða notkun próteasahemla með rifampicin veldur talsverðri lækkun á þéttni próteasahemils. Þegar um er að ræða gjöf tipranavirs samhliða lágskammta ritonaviri, má búast við að samhliða notkun með rifampicini hafi í för með sér of lág gildi fyrir tipranavir sem getur leitt til þess að veirufræðileg svörun hverfur og ónæmi gegn tipranaviri getur myndast.</p>	<p>Ekki má nota rifampicin samhliða samsettri meðferð með Aptivus og lágskammta ritonaviri (sjá kafla 4.3). Íhuga skal notkun annarra lyfja gegn mycobakteríum, svo sem rifabutin.</p>
<p>Lyf gegn malaríu</p>		
<p>Halofantrin Lumefantrin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.</p>	<p>Fræðilega er búist við að tipranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, auki þéttni halofantrins eða lumefantrins.</p>	<p>Vegna umbrotsleiða þeirra og tilhneingingu þeirra til að valda ákveðnum hjartsláttartruflunum (torsades de pointes), er notkun halofantrins og lumefantrins með</p>

	Hömlun CYP 3A4 vegna tipranavirs/r	Aptivus, gefið samhliða lágskammta ritonaviri, ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4).
Krampalyf		
Carbamazepin 200 mg tvisvar á sólarhring	<p>Carbamazepin samtals* C_{max} ↑ 13%</p> <p>Carbamazepin samtals* AUC ↑ 16%</p> <p>Carbamazepin samtals* C_{min} ↑ 23%</p> <p>*Carbamazepin samtals = samtals magn af carbamazepini og epoxy-carbamazepini (bæði eru lyfjafræðilega virk efni).</p> <p>Aukning á heildarlyfjahvarfagildum carbamazepins er ekki talin hafa klínískar afleiðingar.</p> <p>Tipranavir C_{min} ↓ 61 % (borið saman við fyrirliggjandi gögn)</p> <p>Minnkun á þéttni tipranavirs getur leitt til minnkaðrar verkunar.</p> <p>Carbamazepin örvar CYP3A4.</p>	Carbamazepin á að nota með varúð með Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri. Stærri skammtar af carbamazepini (> 200 mg) geta valdið enn frekari lækkun á plasmabéttni tipranavirs. (sjá kafla 4.4).
Phenobarbital Phenytoin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Phenobarbital og phenytoin örva CYP3A4.	Phenobarbital og phenytoin á að nota með varúð með Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri (sjá kafla 4.4).
Krampaleysandi lyf		
Tolterodin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	<p>Fræðilega er búist við að tipranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, auki þéttni tolterodins.</p> <p>Hömlun á CYP 3A4 og CYP 2D6 vegna tipranavirs/r</p>	Samhliða notkun er ekki ráðlögð.
Endóthelín-blokkar		
Bosentan	<p>Fræðilega er búist við að þéttni bosentan geti hækkað, þegar það er gefið ásamt tipranaviri samhliða lágskammta ritonaviri.</p> <p>Hömlun CYP 3A4 vegna tipranavirs/r</p>	Ekki er mælt með notkun bosentans ásamt Aptivus samhliða lágskammta ritonaviri (sjá kafla 4.4).
HMG CoA redúktasahemlar		
Atorvastatin 10 mg einu sinni á sólarhring	<p>Atorvastatin C_{max} ↑ 8,6 falt</p> <p>Atorvastatin AUC ↑ 9,4 falt</p> <p>Atorvastatin C_{min} ↑ 5,2 falt</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Hömlun CYP 3A4 vegna tipranavirs/r</p>	Notkun atorvastatins ásamt Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, er ekki ráðlögð. Íhuga skal notkun annarra HMG-CoA redúktasahemla svo sem pravastatins, fluvastatins eða rosuvastatins (sjá einnig kafla 4.4 og ráðleggingar fyrir rosuvastatin og pravastatin). Í tilfellum þar sem samhliða notkun er talin nauðsynleg, skal dagsskammtur atorvastatins ekki vera hærri en 10 mg. Ráðlagt er að

		byrja með lágsta skammt og nákvæmt klínískt eftirlit er nauðsynlegt (sjá kafla 4.4).
Rosuvastatin 10 mg einu sinni á sólarhring	Rosuvastatin C_{max} ↑ 123% Rosuvastatin AUC ↑ 37% Rosuvastatin C_{min} ↑ 6% Tipranavir ↔ Verkunarmáti óþekktur.	Notkun Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, og rosuvastatins á að hefja með lágsta skammti (5 mg/sólarhring) af rosuvastatini, títrað að meðferðarsvörun ásamt nákvæmu klínísku eftirliti með einkennum tengdum rosuvastatini eins og kemur fram í áletrunum fyrir rosuvastatin.
Pravastatin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Vegna svipaðs útskilnaðar hjá pravastatini og rosuvastatini gæti TPV/r aukið plasmabéttni pravastatins. Verkunarmáti óþekktur.	Notkun Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, og pravastatins á að hefja með lágsta skammti (10 mg/sólarhring) af pravastatini, títrað að meðferðarsvörun ásamt nákvæmu klínísku eftirliti með einkennum tengdum pravastatini eins og kemur fram í áletrunum fyrir pravastatin.
Simvastatin Lovastatin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Umbrot HMG-CoA redúktasahemlanna simvastatins og lovastatins ráðast að miklu leyti af CYP3A.	Hvorki má nota simvastatin né lovastatin ásamt Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, vegna aukinnar hættu á vöðvakvilla, þar með talið rákvöðvalýsu (sjá kafla 4.3).
NÁTTÚRULYF		
Jóhannesarjurt (St. John's wort, <i>Hypericum perforatum</i>) Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Plasmabéttni tipranavirs getur lækkað við samhliða notkun nátturulyfsins jóhannesarjurtar (St. John's wort, <i>Hypericum perforatum</i>). Þetta er vegna þess að jóhannesarjurtin örvar ensím sem umbrjóta lyfið.	Ekki má nota náttúrulyf sem innihalda jóhannesarjurt samhliða Aptivus, gefið samhliða lágskammta ritonaviri. Samhliða notkun Aptivus ásamt ritonaviri með jóhannesarjurt er líkleg til að valda verulegri lækkun á þéttni tipranavirs og ritonavirs og getur haft í för með sér of lág gildi fyrir tipranavir sem getur leitt til þess að veirufræðileg svörun hverfur og ónæmi gegn tipranaviri getur myndast.
Beta örvar til innöndunar		
Salmeterol	Samhliða notkun með tipranaviri, ásamt lágskammta ritonaviri, getur valdið aukinni hættu á aukaverkunum á hjarta og æðar sem tengjast salmeteroli, þ.m.t. lengingu á QT-bili, hjartsláttarónotum og sínus hraðslætti. Hömlun CYP 3A4 vegna tipranavirs/r.	Ekki er mælt með notkun samhliða Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri.

Getnaðarvarnarlyf til inntöku / Estrogen		
Etinyl estradiol 0,035 mg / Noretindron 1,0 mg einu sinni á sólarhring (TPV/r 750/200 mg tvisvar á sólarhring)	Etinyl estradiol C_{max} ↓ 52% Etinyl estradiol AUC ↓ 43% Verkunarmáti óþekktur. Noretindron C_{max} ↔ Noretindron AUC ↑ 27% Tipranavir ↔	Notkun ásamt Aptivus, gefið með lágskammta ritonaviri, er ekki ráðlögð. Nota skal viðbótar eða aðra getnaðarvörn þegar getnaðarvarnarlyf til inntöku, sem inniheldur estrogen, er notað samhliða Aptivus og litlum skammti af ritonaviri. Fylgjast skal með sjúklingum sem nota estrogen sem uppbótarmeðferð með hormónum hvað varðar merki um estrogenskort (sjá kafla 4.4 og 4.6).
Fosfódíesterasa 5 (PDE5) hemlar		
Sildenafil Vardenafil Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Búist er við að samhliða notkun tipranavirs, ásamt lágskammta ritonaviri, og fosfódíesterasa (PDE5) hemla hækki þéttni PDE5 verulega og geti leitt til fjölgunar aukaverkana af völdum PDE5 hemla, þar með talinn lágþrýstingur, sjónbreytingar og langvarandi stinning (priapism). Hömlun CYP 3A4 vegna tipranavirs/r.	Gæta skal sérstakrar varúðar þegar ávísað er PDE5 hemlunum sildenafili eða vardenafili handa sjúklingum sem nota Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri. Ekki hefur verið ákvarðaður öruggur og virkur skammtur við notkun með Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri. Aukinn möguleiki er á aukaverkunum sem tengjast hömlun á PDE5 (sem eru m.a. sjóntruflanir, lágþrýstingur, langvarandi stinning og yfirlíð). Samhliða notkun Aptivus/ritonavirs og sildenafilis, þegar það er notað til að meðhöndla lungnaháþrýsting, er frábending.
Tadalafil 10 mg einu sinni á sólarhring	Tadalafil við fyrsta skammt C_{max} ↓ 22% Tadalafil við fyrsta skammt AUC ↑ 133% CYP 3A4 hömlun og örvun vegna tipranavirs/r Tadalafil við jafnvægi C_{max} ↓ 30% Tadalafil við jafnvægi AUC ↔ Engar klínískt mikilvægar breytingar sjást varðandi lyfjahvarfagildi tipranavirs.	Mælt er með því að ávísa tadalafili ekki fyrir en að minnsta kosti 7 dögum eftir að byrjað er að gefa Aptivus ásamt ritonaviri. Ekki hefur verið ákvarðaður öruggur og virkur skammtur við notkun með Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri. Aukinn möguleiki er á aukaverkunum sem tengjast hömlun á PDE5 (sem eru m.a. sjóntruflanir, lágþrýstingur, langvarandi stinning og yfirlíð)
Sterk verkjalyf		
Metadon 5 mg einu sinni á sólarhring	Metadon C_{max} ↓ 55% Metadon AUC ↓ 53% Metadon C_{min} ↓ 50% R-metadon C_{max} ↓ 46% R-metadon AUC ↓ 48% S-metadon C_{max} ↓ 62% S-metadon AUC ↓ 63%	Fylgjast á með sjúklingum hvað varðar fráhrifseinkenni ópíata. Verið getur að þurfi að stækka skammta metadons.

	Verkunarmáti óþekktur.	
Meperidin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Búist er við að tipranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, lækki þéttni petidins og auki þéttni umbrotsefnisins norpetidins.	Hvorki er mælt með skammtastækkun né langtímanotkun meperidins samhliða Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, vegna aukinnar þéttni umbrotsefnisins norpetidins sem hefur bæði verkjastillandi og örvandi áhrif á miðtaugakerfið (t.d. krampar).
Buprenorfin/Naloxon	Buprenorfin ↔ Norbuprenorfin AUC ↓ 79% Norbuprenorfin C _{max} ↓ 80% Norbuprenorfin C _{min} ↓ 80%	Notkun buprenorfins/naloxons ásamt Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri getur valdið minni klínískri verkun buprenorfins vegna lækkunar á gildum virka umbrotsefnisins norbuprenorfins. Því skal fylgjast með sjúklingum hvað varðar fráhrarfeinkenni óþíata.
Ónæmisbælandi lyf		
Ciclosporin Tacrolimus Sirolimus Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Ekki er hægt að segja fyrir um þéttni ciclosporins, tacrolimus og sirolimus við notkun ásamt tipranaviri, samhliða lágskammta ritonaviri, vegna truflandi áhrifa tipranavirs, samhliða lágskammta ritonaviri, á CYP 3A og P-gp.	Mælt er með tíðu eftirliti með þéttni þessarra lyfja þar til blóðgildi eru orðin stöðug.
Blóðþynningarlyf		
Warfarin 10 mg einu sinni á sólarhring	Fyrsti skammtur tipranavirs/r: S-warfarin C _{max} ↔ S-warfarin AUC ↑ 18% Við jafnvægi tipranavirs/r: S-warfarin C _{max} ↓ 17% S-warfarin AUC ↓ 12% Hömlun CYP 2C9 við fyrsta skammt af tipranaviri/r, síðan örvun CYP 2C9 við jafnvægi tipranavirs/r	Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, getur við notkun með warfarini, haft áhrif á INR-gildi (International Normalised Ratio) og getur haft áhrif á segavörn (segamyndandi áhrif) eða aukið hættu á blæðingum. Mælt er með nánu eftirliti með klínísku ástandi sjúklingsins sem og líffræðilegu (INR mæling) þegar warfarin og tipranavir eru notuð samhliða.
Sýrubindandi lyf		
Sýrubindandi lyf sem inniheldur ál og magnesíum einu sinni á sólarhring	Tipranavir C _{max} ↓ 25% Tipranavir AUC ↓ 27% Verkunarmáti óþekktur.	Skammta Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, og sýrubindandi lyfs skal gefa með að minnsta kosti 2 klst. millibili.
Prótónpumpuhemlar (PPI)		
Omeprazol 40 mg einu sinni á sólarhring	Omeprazol C _{max} ↓ 73% Omeprazol AUC ↓ 70% Svipuð áhrif sáust fyrir S-handhverfuna, esomeprazol. Örvun CYP 2C19 vegna tipranavirs/r Tipranavir ↔	Samhliða meðferð með Aptivus, gefið ásamt lágskammta ritonaviri, og omeprazoli eða esomeprazoli er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Ef ekki er hægt að komast hjá notkun omeprazols eða esomeprazols má íhuga hækkun skammta miðað við klínísku svörun við meðferð. Engar upplýsingar liggja fyrir sem benda til þess að aðlögun skammta omeprazols eða esomeprazols komi

		í veg fyrir þessa milliverkun á lyfjahvörfum. Ráðlagða hámarksskammta fyrir omeprazol og esomeprazol er að finna í Samantekt á eiginleikum lyfs fyrir hvort lyf um sig. Ekki er þörf á að aðlaga skammta fyrir tipranavir ásamt ritonaviri.
Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Miðað við umbrotsleiðir tipranavirs/r og prótónpumpuhemla má búast við milliverkunum. Af völdum hömlunar CYP3A4 og örvunar CYP2C19 vegna tipranavirs/r, er eftir að spá fyrir um plasmabéttni lansoprazols og pantoprazols. Plasmabéttni rabeprazols gæti minnkað af völdum örvunar CYP2C19 vegna tipranavirs /r.	Samhliða meðferð með Aptivus, gefið ásamt lágskammta ritonaviri, og prótónpumpuhemlum er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.4). Ef ekki er hægt að komast hjá samhliða notkun þar að viðhafa nákvæmt klínískt eftirlit.
H2-viðtakablokkar		
Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Engar upplýsingar eru fyrirliggjandi um H2-viðtakablokka í samsettri meðferð með tipranaviri og lágskammta ritonaviri.	Ekki er talið að hækkun á sýrustigi í maga sem getur fylgt meðferð með H2-viðtakablokkum hafi áhrif á plasmabéttni tipranavirs.
Lyf við hjartsláttartruflunum		
Amiodaron Bepridil Kinidil Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Fræðilega er búist við að tipranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, auki þéttni amiodarons, bepridils and kinidins. Hömlun CYP 3A4 vegna tipranavirs /r	Notkun Aptivus, gefið ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða amiodaroni, bepridili eða kinidini er ekki ráðlögð vegna mögulegra alvarlegra og/eða lífshættulegra aukaverkana (sjá kafla 4.3).
Flecainid Propafenon Metoprolol (gefið við hjartabilun) Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Fræðilega er búist við að tipranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, auki þéttni flecainids, propafenons og metoprolols. Hömlun CYP 2D6 vegna tipranavirs/r	Notkun Aptivus, gefið ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða flecainidi, propafenoni eða metoprololi er ekki ráðlögð (sjá kafla 4.3).
Ofnæmislyf		
Astemizol Terfenadin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Fræðilega er búist við að tipranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, auki þéttni astemizols og terfenadins. Hömlun CYP 3A4 vegna tipranavirs /r	Notkun Aptivus, gefið ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða astemizoli eða terfenadini er ekki ráðlögð vegna mögulegra alvarlegra og/eða lífshættulegra aukaverkana (sjá kafla 4.3).
Ergotafleiður		
Dihydroergotamin Ergonovin Ergotamin Metylergonovin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Fræðilega er búist við að tipranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, auki þéttni dihydroergotamins, ergonovins, ergotamins og methylergonovins. Hömlun CYP 3A4 vegna	Notkun Aptivus, gefið ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða dihydroergotamini, ergonovini, ergotamini eða methylergonovini er ekki ráðlögð vegna mögulegra alvarlegra og/eða lífshættulegra aukaverkana (sjá

	tipranavirs /r	kafla 4.3).
Lyf sem hafa áhrif á þarmahreyfingar		
Cisaprid Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Fræðilega er búist við að tipranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, auki þéttni cisaprids. Hömlun CYP 3A4 vegna tipranavirs /r	Notkun Aptivus, gefið ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða cisapridi er ekki ráðlögð vegna mögulegra alvarlegra og/eða lífshættulegra aukaverkana (sjá kafla 4.3).
Geðrofslyf		
Pimozid Sertindol Quetiapín Lúrasídón Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Fræðilega er búist við að tipranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, auki þéttni pimozids, sertindols, quetiapíns og lúrasídóns. Hömlun CYP 3A4 vegna tipranavirs /r	Notkun Aptivus, gefið ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða pimozidi, sertindoli, quetiapíni eða lúrasídóni er ekki ráðlögð vegna mögulegra alvarlegra og/eða lífshættulegra aukaverkana, þ.m.t. dá (sjá kafla 4.3).
Róandi lyf/svefnlyf		
Midazolam 2 mg einu sinni á sólarhring (í bláæð)	Fyrsti skammtur tipranavirs /r: Midazolam C_{max} ↔ Midazolam AUC ↑ 5,1 falt Jafnvægi tipranavirs /r: Midazolam C_{max} ↓ 13% Midazolam AUC ↑ 181%	Ekki má nota Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, og midazolam til inntöku samhliða (sjá kafla 4.3). Ef Aptivus ásamt ritonaviri er gefið ásamt midazolami til inndælingar skal viðhafa nákvæmt eftirlit með klínísku ástandi hvað varðar öndunarbælingu og/eða langvarandi róandi áhrif og íhuga breytingu á skömmtum.
Midazolam 5 mg einu sinni á sólarhring (til inntöku)	Fyrsti skammtur tipranavirs /r Midazolam C_{max} ↑ 5,0 falt Midazolam AUC ↑ 27 falt Jafnvægi tipranavirs /r Midazolam C_{max} ↑ 3,7 falt Midazolam AUC ↑ 9,8 falt Ritonavir er öflugur CYP3A4 hemill og mun því hafa áhrif á efni sem umbrotna fyrir tilstilli þessa ensíms.	
Triazolam Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Fræðilega er búist við að tipranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, auki þéttni triazolams. Hömlun CYP 3A4 vegna tipranavirs /r	Notkun Aptivus, gefið ásamt lágskammta ritonaviri, samhliða triazolami er ekki ráðlögð vegna mögulegra alvarlegra og/eða lífshættulegra aukaverkana (sjá kafla 4.3).
Núkleósíð hliðstæðu DNA pólýmerasahemlar		
Valaciclovir 500 mg stakur skammtur	Samhliða gjöf valaciclovirs með tipranaviri ásamt lágskammta ritonaviri tengdist ekki klínískt mikilvægum áhrifum á lyfjahlönd. Tipranavir: ↔ Valaciclovir: ↔	Valaciclovir og Aptivus ásamt lágskammta ritonaviri má gefa saman án þess að aðlaga skammta
Alfa 1-adrenviðtakahemill		
Alfuzosin	Fræðilega er búist við að samhliða notkun tipranavirs ásamt lágskammta ritonaviri með alfuzosini geti hækkað þéttni	Notkun Aptivus ásamt lágskammta ritonaviri samhliða alfuzosini er ekki ráðlögð.

	alfuzosins og valdið lágþrýstingi. Hömlun CYP 3A4 vegna tipranavirs/r	
Önnur lyf		
Teophyllin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Byggt á upplýsingum úr fjöllyfjarannsókninni þar sem AUC fyrir koffein (CYP1A2 hvarfefni) minnkaði um 43%, er búst við að tipranavir samhliða ritonaviri, lækki þéttni teophyllins. Hömlun CYP 1A2 vegna tipranavirs /r	Fylgjast skal með plasmabéttni teophyllins fyrstu tvær vikurnar sem það er notað samhliða Aptivus, gefið samhliða lágskammta ritonaviri, og stækka skammta teophyllins eins og þurfa þykir.
Desipramin Engin rannsókn hefur verið gerð á milliverkunum.	Búist er við að tipranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, auki þéttni desipramins. Hömlun CYP 2D6 vegna tipranavirs /r	Mælt er með skammtaminnkun og að fylgst sé með þéttni desipramins.
Digoxin 0,25 mg einu sinni á sólarhring, í bláæð	Fyrsti skammtur tipranavirs /r Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC ↔ Jafnvægi tipranavirs /r Digoxin C_{max} ↓ 20% Digoxin AUC ↔	Ráðlagt er að fylgjast með digoxinþéttni í sermi þar til jafnvægi er náð.
Digoxin 0,25 mg einu sinni á sólarhring, til inntöku	Fyrsti skammtur tipranavirs /r Digoxin C_{max} ↑ 93% Digoxin AUC ↑ 91% Tímabundin hömlun P-gp vegna tipranavirs /r, síðan örvun P-gp vegna tipranavirs /r við jafnvægi Jafnvægi tipranavirs /r Digoxin C_{max} ↓ 38% Digoxin AUC ↔	
Trazodon Rannsókn á milliverkunum aðeins framkvæmd með ritonaviri.	Í lyfjahvarfarannsókn á heilbrigðum sjálfboðaliðum hafði samhliða notkun lítilla skammta af ritonaviri (200 mg tvisvar sinnum á sólarhring) með stökum skammti af trazodoni í för með sér aukna plasmabéttni trazodons (2,4-föld stækkun á AUC). Aukaverkanirnar ógleði, sundl, lágþrýstingur og yfirlíð sáust við samhliða gjöf trazodons og ritonavirs í þessari rannsókn. Hins vegar er ekki vitað hvort samsetning tipranavirs ásamt ritonaviri geti valdið því að útsetning fyrir trazodoni verði meiri.	Gæta skal varúðar við samhliða notkun þessara lyfja og íhuga minni skammta af trazodoni.

<p>Bupropion 150 mg tvisvar á sólarhring</p>	<p>Bupropion C_{max} ↓ 51% Bupropion AUC ↓ 56%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Lækkun á plasmagildum bupropions er líklega vegna örvunar CYP2B6 og UGT virkni vegna RTV</p>	<p>Ef samhliða notkun með bupropioni er metin óhjákvæmileg, á að viðhafa náíð klínískt eftirlit með virkni burpopions, án þess að nota hærri skammt en ráðlagður er, þrátt fyrir þessa örvun.</p>
<p>Loperamid 16 mg einu sinni á sólarhring</p>	<p>Loperamid C_{max} ↓ 61% Loperamid AUC ↓ 51%</p> <p>Verkunarmáti óþekktur.</p> <p>Tipranavir C_{max} ↔ Tipranavir AUC ↔ Tipranavir C_{min} ↓ 26%</p>	<p>Í rannsókn á milliverkunum hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum kom í ljós að notkun loperamids og Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, veldur ekki klínískt marktækri breytingu á öndunarsvörun við koldíoxíði. Ekki er vitað hvaða klíníska þýðingu lækkun þétni loperamids í plasma hefur.</p>
<p>Fluticasone propionate Rannsókn á milliverkunum aðeins framkvæmd með ritonaviri.</p>	<p>Í klínískri rannsókn á heilbrigðum einstaklingum þar sem 100 mg hylki af ritonaviri voru gefin tvisvar sinnum á sólarhring samhliða 50 µg af fluticason própíónati sem gefið var í nef (fjórum sinnum á sólarhring) í 7 daga, hækkuðu plasmagildi fluticason própíónats marktækt en eðlislæg gildi cortisols lækkuðu aftur á móti um u.þ.b. 86% (90% CI 82 - 89%). Búast má við meiri áhrifum þegar fluticason própíónat er andað að sér. Skýrt hefur verið frá almennum (systemic) barksteraáhrifum, þar með talið Cushing heilkenni og nýrnahettubæling, hjá sjúklingum sem fá ritonavir og fluticason própíónat til innöndunar eða í nef. Þetta gæti einnig gerst þegar aðrir barksterar, sem umbrotna fyrir tilstilli P450 3A ferli, eru notaðir, t.d. budesonid. Ekki er vitað hvort samsetningin tipranavir ásamt ritonaviri gæti valdið meiri aukningu á útsetningu fyrir fluticason.</p>	<p>Ekki er mælt með samhliða notkun Aptivus, ásamt lágskammta ritonaviri, og þessara sykurstera nema hugsanlegur ávinningur meðferðarinnar vegi meira en hættan á almennum barksteraáhrifum (sjá kafla 4.4). Íhuga skal skammtaminnkun sykursterans og fylgjast vel með staðbundnum og almennum áhrifum eða skipta yfir í sykurstera sem er ekki hvarfefni fyrir CYP3A4 (t.d. beclometason). Ennfremur getur þurft að minnka skammta smám saman á löngum tíma ef notkun sykurstera er hætt. Áhrif af hárrí almennri útsetningu fluticasons á plasmagildi ritonavirs eru ekki þekkt ennþá.</p>

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Getnaðarvarnir karla og kvenna

Tipranavir hefur neikvæðar milliverkanir við getnaðarvarnarlyf til inntöku. Því á að nota aðra, árangursríka og örugga getnaðarvörn meðan á meðferð stendur (sjá kafla 4.5).

Meðganga

Ekki liggja fyrir neinar fullnægjandi upplýsingar um notkun tipranavirs á meðgöngu. Rannsóknir á dýrum hafa sýnt fram á skaðleg áhrif á frjósemi (sjá kafla 5.3). Hugsanleg áhætta fyrir menn er ekki

þekkt. Tipranavir á aðeins að nota á meðgöngu ef hugsanlegur ávinningur réttlætir mögulega hættu fyrir föstrið.

Brjóstagjöf

Í samræmi við ráðleggingar um að HIV-sýktar mæður megi ekki hafa barn sitt á brjósti án nokkurra undantekninga, til að forðast hættu á HIV smiti eftir fæðingu (postnatal), eiga mæður sem nota Aptivus að hætta brjóstagjöf.

Frjósemi

Klínískar upplýsingar um frjósemi eru ekki fyrirbyggjandi fyrir tipranavir. Forklínískar rannsóknir með tipranaviri sýndu engar eiturverkanir á frjósemi.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

Greint hefur verið frá frá sundli, svefnhöfuga og þreytu hjá sumum sjúklingum. Því skal mæla með að varúðar sé gætt við akstur og notkun véla. Ef sjúklingar finna fyrir þreytu, sundli eða svefnhöfuga skulu þeir forðast athafnir sem gætu reynst hættulegar, svo sem aka eða stjórna vélum.

4.8 Aukaverkanir

Yfirlit yfir öryggisupplýsingar

Meðal algengustu aukaverkananna sem skráðar hafa verið fyrir Aptivus eru óþægindi í meltingarvegi eins og niðurgangur og ógleði sem og aukið magn blóðfitu. Alvarlegustu aukaverkanirnar eru skert lifrarstarfsemi og lifrareitranir. Innankúpublæðing (Intracranial haemorrhage (ICH)) kom einungis fram eftir markaðssetningu (sjá kafla 4.4).

Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, hefur verið tengt marktækum lifrareitrunum sem skýrt hefur verið frá. Í III. stigs RESIST rannsóknum var tíðni transamínasahækkunar marktækt aukin í tipranavir samhliða ritonaviri hlutanum samanborið við viðmiðunarhlutann. Því er nauðsynlegt að fylgjast vel með sjúklingum sem meðhöndlaðir eru með Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri (sjá kafla 4.4).

Takmarkaðar upplýsingar eru fyrirbyggjandi sem stendur um notkun Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, hjá sjúklingum sem einnig eru með lifrabólgu B eða C. Því skal gæta varúðar við notkun Aptivus hjá sjúklingum sem einnig eru með lifrabólgu B eða C. Aðeins skal nota Aptivus hjá þessum sjúklingahópi ef hugsanlegur ávinningur vegur meira en möguleg áhætta og þá með þéttara klínisku eftirliti og blóðrannsóknum.

Töfluyfirlit yfir aukaverkanir

Mat aukaverkana út frá klínískum gögnum sem byggja á reynslu allra klínískra fasa II og III rannsókna á HIV-1 hjá fullorðnum sem meðhöndlaðir voru með 500 mg af tipranaviri samhliða 200 mg af ritronavir tvisvar á sólarhring (n = 1.397) og eru taldar upp hér fyrir neðan eftir lífæraflokki og raðað í tíðniflokka samkvæmt eftirfarandi skilgeiningu:

Mjög algengar ($\geq 1/10$), algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$)

Töfluyfirlit yfir aukaverkanir tengdar notkun Aptivus sem byggja á niðurstöðum úr klínískum rannsóknum og reynslu eftir markaðssetningu:

Blóð og eitlar	
sjaldgæfar	daufkyrningafæð, blóðleysi, blóðflagnafæð
Önæmiskerfi	
sjaldgæfar	ofnæmi

Efnaskipti og næring	
algengar	hækkun þriglyseríða í blóði, blóðfituhækkun
sjaldgæfar	lystarleysi, minnkuð matarlyst, þyngdartap, hækkun amýlasa í blóði, kólesterólhækkun í blóði, sykursýki, blóðsykurshækkun
mjög sjaldgæfar	þurrkur
Geðræn vandamál	
sjaldgæfar	svefnleysi, svefntruflanir
Taugakerfi	
algengar	<u>höfuðverkur</u>
sjaldgæfar	sundl, úttaugakvilli, svefnþrunging
mjög sjaldgæfar	innankúpublæðing*
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti	
sjaldgæfar	mæði
Meltingarfæri	
mjög algengar	niðurgangur, ógleði
algengar	uppköst, vindgangur, kviðverkur, uppbemba, meltingartruflun
sjaldgæfar	vélindabakflæði, brisbólga
mjög sjaldgæfar	lípasahækkun
Lifur og gall	
sjaldgæfar	hækkun lifrarendíma (ALAT, ASAT), frumueyðandi lifrabólga (cytolytic hepatitis), óeðlilegar niðurstöður á rannsóknum á lifrarástærsemi (ALAT, ASAT), eitrunarlifrabólga
mjög sjaldgæfar	lifrabílung (sem hefur leitt til dauða), lifrabólga, fitulífur, hækkun gallrauða í blóði
Húð og undirhúð	
algengar	útbrot
sjaldgæfar	kláði, roðapöt
Stoðkerfi og stoðvefur	
sjaldgæfar	vöðvaverkur, vöðvakrampar
Nýru og þvaggfæri	
sjaldgæfar	nýrnabilun
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	
algengar	þreyta
sjaldgæfar	hiti, inflúensulík veikindi, vanlíðan

* Sjá frekari upplýsingar í kaflanum Lýsing á völdum aukaverkunarum „Blæðingar“

Lýsing á völdum aukaverkunum

Eftirtalin atriði um klínískt öryggi (lifrareiturverkun, blóðfituhækkun, blæðingar, útbrot) komu oftast fram hjá sjúklingum sem meðhöndlaðir voru með tipranaviri samhliða ritonaviri í samanburði við sjúklinga sem meðhöndlaðir voru í viðmiðunarhópnum í RESIST rannsóknunum eða hafa komið fram við notkun tipranavirs samhliða ritonaviri. Ekki hefur verið að fullu kannað hvaða klíníska þýðingu þessar niðurstöður hafa.

Lifrareiturverkun

Eftir 48 vikna eftirfylgni var tíðni 3. eða 4. gráðu frávik á ALAT og/eða ASAT hærri hjá sjúklingum sem notuðu tipranavir samhliða ritonaviri samanborið við sjúklinga í viðmiðunarhópi (10% og 3,4%, talið í sömu röð). Fjölpáttagreining sýndi að upphafsgildi ALAT eða ASAT hærri en DAIDS gráðu 1 og samtímis sýking af lifrabólga B eða C voru áhættuþættir fyrir þessum hækkunum. Flestir sjúklinganna gátu haldið áfram meðferð með tipranaviri samhliða ritonaviri.

Efnaskiptabreytur

Líkamsþyngd og gildi blóðfitu og glúkósa geta aukist á meðan á retróveirulyfjameðferð stendur (sjá kafla 4.4).

Blóðfituhækkun

Hækkun þriglýceríða af gráðu 3 og 4 komu oftast fram hjá hópnum sem fékk tipranavir samhliða ritonaviri samanborið við viðmiðunarhópinn. Á 48. viku var þetta hlutfall 25,2% hjá sjúklingum í hópnum sem fékk tipranavir samhliða ritonaviri og 15,6% hjá viðmiðunarhópnum.

Blæðingar

Þessi aukaverkun kom fram eftir markaðssetningu lyfsins og kom ekki fram í slembiröðuðum klínískum samanburðarrannsóknum (n=6300). Þátttakendur í RESIST rannsóknum sem notuðu tipranavir samhliðaritonaviri voru í aukinni hættu á að fá blæðingar. Eftir 24 vikur var hlutfallsleg áhætta 1,98 (95% CI = 1,03; 3,80). Eftir 48 vikur hafði hlutfallsleg áhætta minnkað í 1,27 (95% CI=0,76, 2,12). Ekkert mynstur var fyrir þessar blæðingar og enginn munur var á storkumælikvörðum á milli meðferðarhópa. Verið er að fylgjast með frekari þýðingu þessara niðurstaðna.

Greint hefur verið frá innankúpublæðingum, bæði banvænum og ekki banvænum, hjá sjúklingum í meðferð með tipranaviri. Margir þeirra voru með aðra sjúkdóma eða notuðu samhliða önnur lyf sem vera má að hafi orsakað eða átt þátt í þessum tilvikum. Samt sem áður er í sumum tilfellum ekki hægt að útiloka að tipranavir hafi átt hlut að máli. Ekki hefur komið fram neitt mynstur afbrigðilegrar blóðmyndar eða storkumælikvarða, hvorki hjá sjúklingum almennt, né sem undanfari innankúpublæðingar. Eins og sakir standa er því ekki ástæða til reglulegra mælinga á storkumælikvörðum hjá sjúklingum sem eru í meðferð með Aptivus.

Áður hefur verið greint frá aukinni hættu á innankúpublæðingu hjá sjúklingum með langt genginn HIV sjúkdóm/alnæmi, eins og þeim sem fengu meðferð með Aptivus í klínískum rannsóknum.

Útbrot

Í rannsókn á konum á milliverkunum milli tipranavirs, samhliða lágskammta ritonaviri, og etinyl estradiols/noretindrons kom fram há tíðni útbrot sem ekki voru alvarleg. Í RESIST rannsóknunum var hættan á útbrotum svipuð hjá hópnum sem fékk tipranavir samhliða ritonaviri og viðmiðunarhópnum (16,3% á móti 12,5%, talið í sömu röð, sjá kafla 4.4). Hvorki hefur verið skýrt frá tilviki um Stevens-Johnson heilkenni né eitrunardreplosi húðþekju (toxic epidermal necrolysis) í klínísku þróunarferli fyrir tipranavir.

Frávik í rannsóknarniðurstöðum

Tíðni greinilegra frávik í rannsóknarniðurstöðum (gráðu 3 eða 4) sem greint var frá hjá að minnsta kosti 2% sjúklinga í tipranavir samhliða ritonaviri hluta III. stigs rannsóknanna (RESIST-1 og RESIST-2) eftir 48 vikur var hækkað ASAT (6,1%), hækkað ALAT (9,7%), hækkun amýlasa (6,0%), hækkun kólesteróls (4,2%), hækkun þriglýceríða (24,9%) og minnkaður fjöldi hvítra blóðkorna (5,7%).

Greint hefur verið frá auknu CPK, vöðvaverkjum, vöðvaþrota og mjög sjaldan rákvöðvalýsu við notkun próteasahemla, einkum í samsetningum með núkelósið bakritahemlum.

Hjá HIV-sýktum sjúklingum með alvarlegan ónæmisbrest við upphaf samsettrar andretróveiru-meðferðar (combination antiretroviral therapy (CART)) getur komið fram bólgusvörun við einkennalausum tækifærissýkingum eða leifum þeirra. Einnig hefur verið greint frá sjálfsnæmissjúkdómum (eins og Graves sjúkdómi og sjálfsofnæmis lifrabólgu). Tími sem greint hefur verið frá að liðið hafi fram að því að slíkt kom fram er hins vegar breytilegur og þessi tilvik geta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferð hefst (sjá kafla 4.4). Endurvirkjun áblásturs- og ristilveirusýkinga kom fram í RESIST rannsóknunum.

Skýrt hefur verið frá beindrepi, einkum hjá sjúklingum sem eru með almennt viðurkennda áhættuþætti, langt genginn HIV-sjúkdóm eða eftir notkun samsettrar andretróveirumeðferðar í langan tíma. Tíðni þessa er ekki þekkt (sjá kafla 4.4).

Börn

Í opinni rannsókn til ákvörðunar á skömmtum á tipranaviri með ritonaviri (rannsókn 1182.14) fengu 62 börn sem voru yngri en 12 ára Aptivus mixtúru. Almenn voru aukaverkanir svipaðar og sjást hjá fullorðnum, undantekningar voru uppköst, útbrot og hiti sem var oftast greint frá hjá börnum en fullorðnum. Algengustu aukaverkanir sem voru tilkynntar í 48. viku greiningunni og voru í meðallagi alvarlegar eða mjög alvarlegar eru taldar upp hér á eftir.

Algengustu aukaverkanir sem voru tilkynntar og voru í meðallagi alvarlegar eða mjög alvarlegar hjá börnum 2 til <12 ára (tilkynnt hjá 2 eða fleiri börnum, rannsókn 1182.42, 48. viku greining, heildargreining).

Allir sjúklingar meðhöndlaðir (N)	62
Tilvik [N(%)]	
Niðurgangur	4 (6,5)
Uppköst	3 (4,8)
Ógleði	3 (4,8)
Kviðverkir ¹	3 (4,8)
Hiti	4 (6,5)
Útbrot ²	4 (6,5)
gamma GT hækkað	4 (6,5)
ALAT hækkað	2 (3,2)
Blóðleysi	2 (3,2)

¹ Þar með talið kviðverkir (N=1), kyngingarörðugleikar (N=1) og uppmagálstruflanir (N=1).

² Útbrot felur í sér eina eða fleira af nánari skilgreiningu útbrot, lyfjaútbrot, dröfnútbrot, örðuútbrot, roðaþot, dröfnörðuútbrot, útbrot með kláða og ofsakláði.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Mjög takmörkuð reynsla er af ofskömmun hjá mönnum. Engin sértæk einkenni ofskömmunar eru þekkt. Almenn getur ofskömmun haft í för með sér aukna tíðni og meiri alvarleika aukaverkana.

Ekkert móteitur er þekkt við tipranavir ofskömmun. Meðferð við ofskömmun á að vera fölginn í almennri stuðningsmeðferð, þar með talið eftirlit með lífsmörkum, og skal fylgjast með klínisku ástandi sjúklingsins. Ef við á skal fjarlægja tipranavir, sem ekki hefur frásogast, með því að koma af

stað uppköstum eða með magaskolun. Einnig er hægt að gefa lyfjakol til að fjarlægja efni sem ekki hefur frásogast. Þar sem tipranavir er mikið próteinbundið er ólíklegt að himnuskilun sé gagnleg til að fjarlægja lyfið að einhverju marki.

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Veirusýkingalyf til almennrar verkunar, próteasahemlar, ATC-flokkur: J05A E09.

Verkunarháttur

HIV-1 (human immunodeficiency virus) umritar aspartýlpróteasa sem er nauðsynlegur fyrir klofning og myndun forefna veirupróteins. Tipranavir er hemill, sem ekki er peptíð, HIV-1 próteasa og hemur veirufritun með því að koma í veg fyrir myndun veiruagna.

Veirueyðandi virkni *in vitro*

Tipranavir hemur afritun rannsóknarstofustofns HIV-1 og klínískra stofna í bráðum líkönum (acute models) T-frumu sýkingar með 50% og 90% verkunarþéttni (effective concentrations (EC_{50} og EC_{90})) á bilinu frá 0,03 til 0,07 μM (18 - 42 ng/ml) og 0,07 til 0,18 μM (42 - 108 ng/ml), talið í sömu röð. Tipranavir hefur veirueyðandi virkni *in vitro* gegn breiðum hópi óhjúpáðra (non-clade) B einangraðra stofna HIV-1 veiru af flokki M (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Flokkur O og HIV-2 einangraðir stofnar hafa skert næmi *in vitro* fyrir tipranaviri með EC_{50} gildi á bilinu 0,164-1 μM og 0,233-0,522 μM , talið í sömu röð. Rannsóknir á próteinbindingu hafa sýnt að veirueyðandi virkni tipranavirs minnkar að meðaltali 3,75-falt við aðstæður þegar sermi manna er til staðar.

Ónæmi

Myndun ónæmis fyrir tipranaviri *in vitro* er hægt og flókið. Í einni sérstakri *in vitro* ónæmistilraun var HIV-1 einangraður stofn, með 87-falt ónæmi fyrir tipranaviri, sem hafði þróast eftir 9 mánuði og bar 10 stökkbreytingar á próteasanum: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V svo og stökkbreytingu á CA/P2 klofningsstað á gag fjölpróteininu. Afturvirk erfðafræðileg tilraun sýndi að til staðar þurfa að vera 6 stökkbreytingar á próteasanum (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) til að veita > 10-falt ónæmi fyrir tipranaviri enda þótt arfgerð með öllum 10 stökkbreytingunum veitti > 69-falt ónæmi fyrir tipranaviri. *In vitro* er öfugt samband milli stigs ónæmis fyrir tipranaviri og getu veira til að afrita. Raðbrigða veirur sem sýna ≥ 3 -falt ónæmi fyrir tipranaviri vaxa á minna en 1% þess hraða sem villigerð HIV-1 tegund gerir við sömu aðstæður. Veirur, sem eru ónæmar fyrir tipranaviri og koma fram *in vitro* frá villigerð HIV-1 tegund, eru minna næmar fyrir próteasahemlunum amprenaviri, atazanaviri, indinaviri, lopinaviri, nelfinaviri og ritonaviri en halda næmi sínu fyrir saquinaviri.

Í röð margþættra aðhvarfsgreininga, sem gerðar voru í áföngum, á upphafsgildum og arfgerðum sem komu fram í meðferð úr öllum klínísku rannsóknum, hafa 16 aminosýrur verið tengdar við minnkað næmi fyrir tipranaviri og/eða skerta 48 vikna veirumagns svörun: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D og 84V. Klínískir stofnar sem sýndu ≥ 10 -falt minna næmi fyrir tipranaviri báru 8 eða fleiri tipranavir-tengdar stökkbreytingar. Í II. og III. stigs klínískum rannsóknum hefur verið sýnt fram á hjá 276 sjúklingum með arfgerðir, sem komu fram í meðferð, að helstu stökkbreytingar sem koma fram við tipranavir meðferð eru L33F/I/V, V82T/L og I84V. Venjulega þarf samsetningu allra þessara þriggja stökkbreytinga til að skerða næmi. Stökkbreytingar við stöðu 82 verða eftir tveimur ferlum: önnur frá stökkbreytingu sem fyrir er við 82A sem beinist að (e. selecting to) 82T og hin frá villigerð 82V sem beinist að 82L.

Krossónæmi

Tipranavir viðheldur marktækt veirueyðandi áhrifum (< 4-falt ónæmi) gegn flestum HIV-1 klínískum stofnum sem hafa eftir meðferð sýnt minnkað næmi fyrir próteasahemlum sem nú eru viðurkenndir: amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir og saquinavir. Meira en 10-falt

ónæmi fyrir tipranaviri er sjaldgæft (< 2,5% af prófuðum stofnum) í veirum sem fengnar eru frá sjúklingum sem hafa verið í viðamikilli meðferð og fengið marga peptíð próteasahemla.

Mat á hjartlíuriti

Áhrif tipranavirs, með lágskammta ritonaviri, á QTcF-bilið voru metin í rannsókn með 81 heilbrigðum einstaklingi sem fékk eftirfarandi meðferð tvisvar sinnum á sólarhring í 2,5 sólarhringa: tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir í stærri skömmtum en ráðlagðir eru (750/200 mg), og lyfleysu/ritonavir (-/200 mg). Eftir grunnlínu og aðlögun fyrir lyfleysu var hámarksmeðalbreyting á QTcF 3,2 ms (einhliða 95% efri mörk CI: 5,6 ms) við 500/200 mg skammt og 8,3 ms (einhliða 95% efri mörk CI: 10,8 ms) við skammta sem voru stærri en ráðlagður skammtur. Af því sést að tipranavir í ráðlögðum skammti með lágskammta ritonaviri lengdi ekki QTc-bilið en gæti gert það við stærri skammta en ráðlagðir eru.

Klínískar upplýsingar um lyfhrif

Þessi ábending er byggð á niðurstöðum úr einni II. stigs rannsókn sem kannaði lyfjahvörf, öryggi og verkun Aptivus mixtúru hjá aðallega meðferðarreindum sjúklingum á barnsaldri frá 2 til 12 ára (sjá kafla 5.1).

Eftirtaldar klínískar upplýsingar eru fengnar úr greiningum á 48-vikna rannsóknum, sem standa yfir (RESIST-1 og RESIST-2), þar sem mæld eru áhrif á HIV RNA plasmagildi og CD4 frumutalningu. RESIST-1 og RESIST-2 eru yfirstandandi, opnar, fjölsetra rannsóknir með slembivali á HIV-jákvæðum sjúklingum, sem hafa verið í meðferð með lyfjum af þremur lyfjaflokkum (triple-class experienced), þar sem metin er meðferð með 500 mg af tipranaviri, notað samhliða litlum skammti af ritonaviri (200 mg tvisvar sinnum á sólarhring), auk ákjósanlegrar bakgrunnsmeðferðar (optimised background regimen (OBR)) ákvarðaðri fyrir hvern sjúkling fyrir sig, byggt á prófum á arfgerðarónæmi og sögu sjúklings. Viðmiðunarmeðferðin fól í sér ritonavir-efldan próteasahemil (PI) (einnig ákvarðað fyrir hvern sjúkling fyrir sig) auk OBR. Ritonavir-efldi próteasahemillinn var valinn úr hópi saquinavirs, amprenavirs, indinavirs eða lopinavirs/ritonavirs.

Allir sjúklingarnir höfðu fengið að minnsta kosti tvær andretróveirumeðferðir sem byggðu á próteasahemli og svöruðu ekki meðferð sem byggði á próteasahemli þegar rannsóknin hófst. Að minnsta kosti ein frumkomin stökkbreyting á erfðafni próteasa af 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V eða 90M varð að vera til staðar í upphafi með ekki fleiri en tveimur stökkbreytingum á táknum (codons) 33, 82, 84 eða 90.

Eftir 8 vikur áttu sjúklingar í viðmiðunarrópnum, sem stóðust forsendur rannsóknaráætlunarinnar um skort á veirusvörun í upphafi, val um að hætta meðferð og skipta yfir í tipranavir samhliða ritonaviri í aðgreinda, framlengda (roll-over) rannsókn.

Þeir 1.483 sjúklingar, sem voru með í fyrstu greiningunni, höfðu miðaldur 43 ár (á bilinu 17 - 80), 86% voru karlar, 75% hvítir, 13% þeldökkir og 1% Asíubúar. Í tipranavir og viðmiðunarrópnum var miðgildi CD4 frumutalningar í upphafi 158 frumur/mm³ og 166 frumur/mm³, talið í sömu röð, (á bilinu 1 - 1.893 og 1 - 1.184 frumur/mm³); miðgildi upphafsgilda HIV-1 RNA í plasma var 4,79 og 4,80 log₁₀ eintök/ml, talið í sömu röð, (á bilinu 2,34 - 6,52 og 2,01 - 6,76 log₁₀ eintök/ml).

Sjúklingar höfðu áður verið útsettir fyrir að meðaltali 6 núkleótíð bakritahemlum (NRTI), 1 bakritahemli sem ekki er núkleósíð (NNRTI) og 4 próteasahemlum (PI). Í báðum rannsóknunum voru alls 67% af veirum sjúklinganna ónæm og 22% var hugsanlega ónæm fyrir forvöldum próteasahemlum sem voru til viðmiðunar. Alls 10% sjúklunga hafði áður notað enfuvirtíð. Sjúklingar voru með HIV-1 stofna í upphafi sem höfðu að miðgildi 16 HIV-1 stökkbreytingar á erfðafni próteasa þar með talið að meðaltali 3 frumkomna stökkbreytingun á erfðafni próteasa D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84/V og L90M. Hvað varðar stökkbreytingar á táknum (codon) 33, 82, 84 og 90 höfðu um 4% enga stökkbreytingu, 24% höfðu stökkbreytingu á táknum (codons) 82 (minna en 1% sjúklunga hafði stökkbreyting á V82L) og 90, 18% höfðu stökkbreytingar á táknum (codons) 84 og 90 og 53% höfðu að minnsta kosti eina lykilstökkbreytingu á tákni (codon) 90. Einn sjúklingur í tipranavir hópnum var með fjórar stökkbreytingar. Auk þess hafði meirihluti þátttakanda stökkbreytingar sem tengdust ónæmi bæði gegn núkleótíð bakritahemli (NRTI) og bakritahemli sem

ekki er núkleósíð (NNRTI). Svipgerðarnæmi í upphafi var metið í upphafssýnum frá 454 sjúklingum. Næmi minnkaði að meðaltali 2-falt miðað við villigerð (WT) fyrir tipranavir, 12-falt WT fyrir amprenavir, 55-falt WT fyrir atazanavir, 41-flat WT fyrir indinavir, 87-falt WT fyrir lopinavir, 41-flat WT fyrir nelfinavir, 195-falt WT fyrir ritonavir og 20-falt WT fyrir saquinavir.

Svörun við samsettri 48 vikna meðferð (samsettur endapunktur skilgreindur þannig að hjá sjúklingum sé staðfest ≥ 1 log RNA-lækkun frá upphafsgildi og engin vísbending um að meðferð hafi brugðist) fyrir báðar rannsóknirnar var 34% í tipranavir samhliða ritonaviri hlutanum og 15% í viðmiðunarhlutanum. Svörun við meðferð er sýnd fyrir allann hópinn (sýnt með notkun enfuvirtíð) og lýst með próteasahemli (PI strata) fyrir undirhóp sjúklinga með arfgerðarónæma stofna í töflunni hér að neðan.

Svörun við meðferð* á 48. viku (samanlagt úr RESIST-1 og RESIST-2 rannsóknum hjá meðferðarreyndum sjúklingum sem hafa verið í meðferð).

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

* Samsettur endapunktur skilgreindur þannig að hjá sjúklingum sé staðfest 1 log RNA-lækkun frá upphafsgildi og engin vísbending um að meðferð hafi brugðist.

** Viðmiðunaryf PI/RTV: LPV/r 400 mg/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring (n = 358), IDV/r 800 mg/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring (n = 23), SQV/r 1.000 mg/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring eða 800 mg/200 mg tvisvar sinnum á sólarhring (n = 162), APV/r 600 mg/100 mg tvisvar sinnum á sólarhring (n = 194).

ENF Enfuvirtíð; FAS Full Analysis Set; PP Per Protocol; APV/rtv Amprenavir/ritonavir; IDV/rtv Indinavir/ritonavir; LPV/rtv Lopinavir/ritonavir; SQV/rtv Saquinavir/ritonavir

Þegar teknar voru saman niðurstöður úr báðum 48 vikna rannsóknum var miðgildi tíma þar til meðferð brást 115 dagar í tipranavir samhliða ritonaviri hlutanum og 0 dagar í viðmiðunarhlutanum (engin svörun við meðferð var fært inn sem dagur 0).

Allar 48 vikur meðferðar var hlutfall sjúklinga í tipranavir samhliða ritonaviri hlutanum með HIV-1 RNA < 400 eintök/ml 30% samanborið við 14% fyrir viðmiðunarhópinn, PI/ritonavir, og 23% voru með HIV-1 RNA < 50 eintök/ml samanborið við 10% í viðmiðunarhópnum. Meðal allra slembivalinna og meðhöndlaðra sjúklinga var miðgildi breytingar HIV-1 RNA frá upphafsgildi við síðustu mælingu að 48. viku $-0,64 \log_{10}$ eintök/ml hjá sjúklingum sem fengu tipranavir samhliða ritonaviri á móti $-0,22 \log_{10}$ eintök/ml hjá viðmiðunarhópnum, PI/ritonavir.

Meðal allra slembivalinna og meðhöndlaðra sjúklinga var miðgildi breytingar CD4+ frumutalningar frá upphafsgildi við síðustu mælingu að 48. viku +23 frumur/mm³ hjá sjúklingum sem fengu tipranavir samhliða /ritonaviri (N = 740) á móti +4 frumur/mm³ hjá viðmiðunarþópnum, PI/ritonavir, (N = 727).

Yfirburðir tipranavirs, samhliða lágskammta ritonaviri, yfir viðmiðunarhlutanum, próteasahemli/ritonaviri, sáust fyrir allar breytur varðandi verkun á 48. viku. Ekki hefur verið sýnt fram á að tipranavir hafi yfirburði yfir efldu viðmiðunarpróteasahemlana hjá sjúklingum sem hýsa stofna sem eru næmir fyrir þessum próteasahemlum. Upplýsingar úr RESIST sanna einnig að tipranavir, samhliða lágskammta ritonaviri, sýnir betri svörun við meðferð á 48. viku þegar bakgrunnsmeðferðin (OBR) inniheldur fánlegt arfgerðar andretróveirulyf (t.d. enfuvirtíð).

Nú sem stendur liggja ekki fyrir neinar niðurstöður úr viðmiðunarrannsóknum þar sem mat hefur verið lagt á áhrif tipranavirs á klíniskan framgang HIV.

Börn

HIV-jákvæðir sjúklingar á barnsaldri, á aldrinum 2 ára til 18 ára voru rannsakaðir í slembaðri, opinni, fjölsetra rannsókn (rannsókn 1182.14). Sjúklingar urðu að hafa upphafsgildi HIV-1 RNA þéttni af a.m.k. 1500 eintök/ml og voru flokkaðir eftir aldri (2 til < 6 ára, 6 til < 12 ára og 12 til 18 ára) og voru slembiraðaðir til að fá eina af tveimur skammtaáætlunum fyrir tipranavir samhliða ritonaviri: 375/150 mg/m² skammt borið saman við 290/115 mg/m² skammt, auk bakgrunnsmeðferðar með a.m.k tveimur andretróveirulyfjum sem ekki eru próteasahemlar, gerð ákjósanlegri með prófum á arfgerðarónæmi. Allir sjúklingar fengu í upphafi Aptivus mixtúru, lausn. Sjúklingar á barnsaldri sem voru 12 ára eða eldri og fengu hámarksskammtinn 500 mg/200 mg tvisvar á sólarhring gátu skipt í Aptivus hylki á rannsóknardegi 28. Rannsóknin mat lyfjahvörf, öryggi og þolanleika, sem og veirufræðileg og ónæmisfræðileg viðbrögð yfir 48 vikur.

Klínísk gögn sem til eru mæla ekki með notkun Aptivus mixtúru hjá unglíngum eða fullorðnum. Útsetning fyrir tipranavir er meiri við notkun sömu skammta af mixtúru borið saman við hylkin (sjá kafla 5.2). Vegna þessa og mikils E vítamín innihalds mixtúrunnar getur hættan á aukaverkunum (tegund, tíðni og/eða alvarleiki) verið meiri en við notkun hylkjanna.

Hjá sjúklingum yngri en 12 ára er mixtúran hins vegar eini meðferðarmöguleikinn með tipranaviri, vegna þess að engin gögn liggja fyrir varðandi virkni og öryggi Aptivus hylkja hjá börnum yngri en 12 ára. Þar sem Aptivus hylki og mixtúra eru ekki jafngild er ekki hægt að framreikna niðurstöður um mixtúruruna yfir á hylkin (sjá einnig kafla 5.2). Ennfremur er ekki hægt að ná fullnægjandi skammtaáðlögun með hylkjunum hjá sjúklingum með líkamsyfirborð minna en 1.33 m². Þessir þættir leiða til þeirrar niðurstöðu að ávinningur vegi upp áhættu við notkun Aptivus mixtúru aðeins hjá börnum milli 2 og 12 ára sem ekki hafa aðra meðferðarkosti (sjá kafla 4.1).

Upphafseinkenni og lyklniðurstöður varðandi virkni eftir 48 vikur hjá sjúklingum á barnsaldri sem fengu Aptivus mixtúru eru sýndar í töflunum á eftir.

Upphafseinkenni sjúklinga 2 – <12 ára sem fengu meðferð með Aptivus mixtúru

Breyta		Gildi
Fjöldi sjúklinga		62
Miðaldur (ár)		8,1
Kyn	% Karkyn	59,7%
Kynstofn	% Hvítur	71,0%
	% Svartur	25,8%
	% Asískur	3,2%
Upphafsgildi HIV-1 RNA (log ₁₀ eintök/ml)	Miðgildi (lægsta – hæsta)	4,8 (3,3 – 6,0)
	% með VL > 100,000 eintök/ml	37,1%
Upphafsgildi CD4+ (frumur/mm ³)	Miðgildi (lægsta – hæsta)	600 (24 – 2578)

	% ≤ 200	15,5%
Upphafsgildi % CD4+ frumur	Miðgildi (lægsta – hæsta)	21,9% (1,5% – 44,0%)
Fyrri ADI*	% með tegund C	48,4%
Meðferðarsaga	% með einhverju ARV	96,8%
	Miðgildi # fyrri NRTI	4
	Miðgildi # fyrri NNRTI	1
	Miðgildi # fyrri PI	1

*Alnæmistengdir sjúkdómar

Lykilniðurstöður varðandi virkni eftir 48 vikur hjá sjúklingum 2 – <12 ára sem fengu meðferð með Aptivus mixtúru

Endapunktur	Niðurstöður
Fjöldi sjúklinga	62
Aðalvirkniendapunktur : % með VL < 400	50,0%
Breyting miðgildis frá upphafi í log ₁₀ HIV-1 RNA (eintök/ml)	-2,06
Breyting miðgildis frá upphafi í CD4+ frumutalning (frumur/mm ³)	167
Breyting miðgildis frá upphafi í % CD4+ frumur	5%

Greining á ónæmi fyrir tipranaviri hjá sjúklingum sem hafa áður verið í meðferð

Svörunarhlutfall fyrir tipranavir samhliða ritonaviri í RESIST rannsóknunum var metið út frá arf- og svipgerð í upphafi. Lagt var mat á samband milli svipgerðarnæmis fyrir tipranaviri í upphafi, frumkominna (primary) stökkbreytinga gegn próteasahemlum, stökkbreytinga á próteasa á táknum 33, 82, 84 og 90, stökkbreytinga tengdar ónæmi fyrir tipranaviri og svörun við meðferð með tipranaviri samhliða ritonaviri.

Athyglisvert er að sjúklingar í RESIST rannsóknunum voru með sérstakt stökkbreytingamynstur í upphafi með að minnsta kosti einni frumkominni stökkbreytingu gegn próteasahemlum í erfðaeftni á táknum 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V eða 90M og ekki fleiri en tvær stökkbreytingar á táknum 33, 82, 84 eða 90.

Eftirfarandi niðurstöður fengust:

– *Frumkomnar stökkbreytingar gegn próteasahemli*

Greiningar voru gerðar til að meta veirusvörun eftir fjölda frumkominna stökkbreytinga gegn próteasahemlum (allar breytingar á próteasatáknum (codons) 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 og 90) sem voru til staðar í upphafi. Svörunarhlutfall var hærra hjá sjúklingum sem fengu tipranavir samhliða ritonaviri en fyrir ritonavir-efldan viðmiðunarpróteasahemil hjá sjúklingum sem voru að byrja að fá enfuvirtíð og sjúklingum sem ekki voru að byrja að fá enfuvirtíð. Hins vegar fór andveiruvirkni að tapast á 4. viku til 8. viku hjá sumum sjúklingum sem ekki voru að byrja að fá enfuvirtíð.

– *Stökkbreyting á próteasatáknum 33, 82, 84 og 90*

Minnkun á veirusvörun kom í ljós hjá sjúklingum með veirustofna sem höfðu eina eða fleiri stökkbreytingar á HIV-próteasatáknum 33, 82, 84 eða 90 og voru ekki að byrja að fá enfuvirtíð.

– *Stökkbreytingar sem tengjast tipranavir-ónæmi*

Veirusvörun við meðferð með tipranaviri samhliða ritonaviri hefur verið metin með því að nota tipranavir-tengda stökkbreytingaskor (mutation score) sem byggir á arfgerð hjá RESIST-1 og RESIST-2 sjúklingum í upphafi. Þessari skor (reiknað út frá þeim 16 aminosýrum sem hafa verið tengdar skertu næmi fyrir tipranaviri og/eða skertri veirumagnssvörun: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D og 84V) var beitt við veirupróteasaraðir í upphafi. Sýnt hefur verið fram á fylgni milli tipranavir-tengdrar stökkbreytingaskorar og svörunar við meðferð með tipranaviri samhliða ritonaviri á 48. viku.

Þessi skor var fundin út frá völdum RESIST sjúklingahópi með ákveðnar stökkbreytingar sem skilyrði fyrir þátttöku í rannsókninni og því þarf að gæta varúðar við framreikning á breiðari hóp.

Á 48. viku svaraði stærri hluti sjúklinga sem fékk meðferð með tipranaviri samhliða ritonaviri samanborið við viðmiðunarpróteasahemilinn/ritonavir fyrir nærri allar hugsanlegar samsetningar af arfgerðarónæmisstökkbreytingum (sjá töfluna hér að neðan).

Hlutfall sjúklinga sem svöruðu meðferðinni á 48. viku (staðfest $\geq 1 \log_{10}$ eintök/ml minnkun á veirumagni frá upphafsgildum) eftir tipranavir-tengdri stökkbreytingaskor í upphafi og notkun enfuvirtíðs hjá RESIST sjúklingum

	Nýlega farið að nota ENF	Ekki nýbyrjað að nota ENF*
Fjöldi TPV stökkbreytinga**	TPV/r	TPV/r
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
≥ 5	47%	13%
Allir sjúklingar	61%	29%

* Nær yfir sjúklinga sem ekki fengu ENF og þá sem fengu ENF áður og hafa haldið notkun þess áfram

** Stökkbreytingar á HIV-próteasa við stöður L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D eða I84V
ENF enfuvirtíð; TPV/r tipranavir samhliða ritonaviri

Viðvarandi HIV-1 RNA lækkun til allt að 48. viku sást aðallega hjá sjúklingum sem fengu tipranavir samhliða ritonaviri og voru að byrja að fá enfuvirtíð. Ef sjúklingar fengu tipranavir samhliða ritonaviri og voru ekki að byrja að fá enfuvirtíð sást minnkuð svörun á 48. viku sem var í hlutfalli við nýja notkun enfuvirtíðs (sjá töfluna hér að neðan).

Meðalminnkun á veirumagni frá upphafsgildum að 48. viku í samræmi við tipranavir-tengda stökkbreytingaskor í upphafi og notkun enfuvirtíð hjá RESIST sjúklingum

	Nýlega farið að nota ENF	Ekki nýbyrjað að nota ENF*
Fjöldi TPV stökkbreytinga**	TPV/r	TPV/r
0,1	-2,3	-1,6
2	-2,1	-1,1
3	-2,4	-0,9
4	-1,7	-0,8
≥ 5	-1,9	-0,6
Allir sjúklingar	-2,0	-1,0

* Nær yfir sjúklinga sem ekki fengu ENF og þá sem fengu ENF áður og hafa haldið notkun þess áfram

** Stökkbreytingar á HIV-próteasa við stöður L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D eða I84V

ENF enfuvirtíð; TPV/r tipranavirsamhliða ritonaviri

– *Svipgerðarónæmi fyrir tipranaviri*

Auknar svipgerðarbrotabreytingar (fold change) gegn tipranaviri í upphafi í einangruðum stofnum eru tengdar minnkaðri veirusvörun. Einangraðir stofnar með >0 til 3 brotabreytingar í upphafi eru taldir næmir; einangraðir stofnar með >3 til 10 brotabreytingar eru með skert næmi; einangraðir stofnar með >10 brotabreytingar eru ónæmir.

Ályktanir varðandi mikilvægi ákveðinna stökkbreytinga eða stökkbreytingamynsturs eru með fyrirvara um breytingar þegar viðbótarupplýsingar liggja fyrir og ráðlagt er að leita upplýsinga í gildandi leiðbeiningum fyrir greiningu á niðurstöðum ónæmisprófa.

5.2 Lyfjahlvörf

Til að ná verkunarþéttni tipranavirs í plasma og skömmun tvisvar sinnum á sólarhring er nauðsynlegt að nota litla skammta af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring samhliða tipranaviri (sjá kafla 4.2). Ritonavir verkar með því að hemja cytochrom P450 CYP3A í lifur, P-glýcópóteín (P-gp) útstreymis-pumpu í þörmum og hugsanlega cytochrom P450 CYP3A í þörmum einnig. Eins og sýnt var fram á í mati við mismunandi skammta hjá 113 HIV-neikvæðum, heilbrigðum sjálfboðaliðum, körlum og konum, jók ritonavir $AUC_{0-12klst.}$, C_{max} og C_{min} og dró úr úthreinsun tipranavirs. 500 mg af tipranaviri, samhliða lágskammta ritonaviri (200 mg tvisvar sinnum á sólarhring), tengdist 29-faldri aukningu á útreiknuðu meðaltali plasmalágþéttni við jafnvægi að morgni samanborið við tipranavir 500 mg tvisvar sinnum á sólarhring án ritonavirs.

Frásög

Frásög tipranavirs er takmarkað hjá mönnum þó að engin algild mæling á frásogi sé fyrirbyggjandi. Tipranavir er P-gp hvarfefni, veikur P-gp hemill og virðist jafnframt vera öflugur P-gp örvi. Upplýsingar benda til þess að þó að ritonavir sé P-gp hemill sé hrein (net) áhrif Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, á viðurkenndu skammtabili við jafnvægi, P-gp örvun. Plasmaháþéttni næst innan 1 til 5 klst. eftir gjöf skammts, háð skammtinum sem notaður er. Við endurtekna skammta er plasmáþéttni tipranavirs lægri en upplýsingar um staka skammta gefa til kynna, líklega vegna ensímörvunar í lifur. Jafnvægi næst hjá flestum sjúklingum eftir skömmun í 7 daga. Lyfjahlvörf tipranavirs, samhliða lágskammta ritonaviri, eru línuleg við jafnvægi.

Við 500 mg skammta af Aptivus hylkjum 500 mg tvisvar á sólarhring samhliða 200 mg af ritonaviri, tvisvar sinnum á sólarhring í 2 til 4 vikur án takmörkunar á máltíðum varð meðaltal háþéttni tipranavirs í plasma (C_{max}), sem kom fram um 3 klst. eftir lyfjagjöf, $94,8 \pm 22,8 \mu\text{M}$ hjá konum ($n = 14$) og $77,6 \pm 16,6 \mu\text{M}$ hjá körlum ($n = 106$). Meðaltal lágþéttni við jafnvægi áður en morgunskammturinn var tekinn var $41,6 \pm 24,3 \mu\text{M}$ fyrir kvenkyns sjúklinga og $35,6 \pm 16,7 \mu\text{M}$ hjá körlum. AUC fyrir tipranavir á 12 klst. skammtatímabili var að meðaltali $851 \pm 309 \mu\text{M}\cdot\text{klst.}$ ($CL = 1,15 \text{ l/klst.}$) hjá konum og $710 \pm 207 \mu\text{M}\cdot\text{klst.}$ ($CL = 1,27 \text{ l/klst.}$) fyrir karlsjúklinga. Helmingunartími var að meðaltali á bilinu 5,5 (konur) til 6,0 klst. (karlar).

Áhrif fæðu á frásög eftir inntöku

Fæða eykur þol fyrir tipranaviri samhliða ritonaviri. Því skal gefa Aptivus, samhliða lágskammta ritonaviri, með mat.

Sýrubindandi lyf draga úr frásogi tipranavirs, sem notað er samhliða litlum skammti af ritonaviri (sjá kafla 4.5).

Dreifing

Tipranavir er mjög mikið bundið plasmapróteínum (> 99,9%). Úr klínískum sýnum frá heilbrigðum sjálfboðaliðum og HIV-1 jákvæðum einstaklingum, sem fengu tipranavir án ritonavirs, var meðaltal tipranavirs sem var óbundið í plasma svipað hjá báðum hópunum (heilbrigðir sjálfboðaliðar $0,015\% \pm 0,006\%$; HIV-jákvæðir einstaklingar $0,019\% \pm 0,076\%$). Heildarplasmáþéttni tipranavirs í þessum sýnum var á bilinu 9 til $82 \mu\text{M}$. Hluti tipranavirs sem er óbundinn virtist vera óháður heildarþéttni á þessu þéttibili.

Engar rannsóknir hafa verið gerðar til að ákvarða dreifingu tipranavirs í heila-mænuvökva eða sæði.

Umbrot

In vitro rannsóknir á umbrotum með lifrarfrymisneti (microsomes) manna gefa til kynna að CYP3A4 sé helsta CYP ísoformið sem tekur þátt í umbrotum tipranavirs.

Úthreinsun tipranavirs eftir inntöku minnkaði þegar ritonaviri var bætt við sem getur skýrt minnkaða úthreinsun við fyrstu umferð efnisins um meltingarveg jafnt sem lifur.

Umbrot tipranavirs, þegar lítill skammtur af ritonaviri er til staðar, eru lítil. Í ^{14}C -tipranavir rannsókn á mönnum (500 mg ^{14}C -tipranavir samhliða 200 mg af ritonaviri, 500 mg/200 mg tvisvar sinnum á sólarhring) var óbreytt tipranavir ríkjandi og var 98,4% eða meira af heildarplasmageislavirkni sem var í blóðrás 3, 8 eða 12 klst. eftir lyfjagjöf. Aðeins fundust fá umbrotsefni í plasma og voru öll rétt við greinanleg mörk (0,2% eða minna af plasmageislavirkni). Í hægðum var óbreytt tipranavir meirihlutinn af geislavirkni í hægðum (79,9% af geislavirkni í hægðum). Það umbrotsefni sem mest var af í hægðum, sem nam 4,9% af geislavirkni hægða (3,2% af skammti), var hýdroxýl umbrotsefni tipranavirs. Í þvagi fannst snefill af óbreyttu tipranaviri (0,5% af geislavirkni þvags). Það umbrotsefni sem mest var af í þvagi, sem nam 11,0% af geislavirkni þvags (0,5% af skammti), var glúkúróníð samtenging tipranavirs.

Brotthvarf

Gjöf ^{14}C -tipranavirs, hjá einstaklingum ($n = 8$) sem fengu 500 mg af tipranaviri samhliða 200 mg af ritonaviri tvisvar sinnum á sólarhring þar til jafnvægi náðist, sýndi að meginhluti geislavirkinnar (miðgildi 82,3%) var skilin út í hægðum en miðgildi af geislavirka skammtinum sem endurheimtist í þvagi var aðeins 4,4%. Þar að auki var meirihluti geislavirknarinnar (56%) skilinn út á milli 24 til 96 klst. eftir lyfjagjöf. Við jafnvægi, eftir gjöf 500 mg/200 mg skammts tvisvar sinnum á sólarhring með léttari máltíð, var virkur helmingunartími brotthvarfs fyrir tipranavir samhliða ritonaviri hjá heilbrigðum sjálfboðaliðum ($n = 67$) og HIV-1 sýktum fullorðnum sjúklingum ($n = 120$) að meðaltali um 4,8 og 6,0 klst., talið í sömu röð.

Sérstakir sjúklingahópar

Þrátt fyrir að upplýsingar séu of takmarkaðar nú til að hægt sé að gera afdráttarlausu greiningu benda þær til að lyfjahlvörf séu óbreytt hjá öldruðum og sambærileg milli kynþátta. Þvert á móti sýnir mat á lágbéttni tipranavirs við jafnvægi 10 - 14 klst. eftir skömmtun úr RESIST-1 og RESIST-2 rannsóknunum að konur hafa venjulega hærri þéttni af tipranaviri en karlar. Eftir fjögurra vikna gjöf Aptivus 500 mg samhliða 200 mg af ritonaviri (tvisvar sinnum á sólarhring) var miðgildi lágbéttni í plasma fyrir tipranavir 43,9 μg fyrir konur og 31,1 μg fyrir karla. Þessi munur á þéttni þarfnast ekki skammtabreytingar.

Skert nýrnastarfsemi

Lyfjahlvörf tipranavirs hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Hins vegar er ekki búist við minnkaðri heildarúthreinsun úr líkamanum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi, þar sem nýrnaúthreinsun tipranavirs er hverfandi.

Skert lifrarstarfsemi

Í rannsókn, þar sem bornir voru saman 9 sjúklingar með vægt skerta lifrarstarfsemi (Child-Pugh A) og 9 úr samanburðarhópi, var útsetning tipranavirs og ritonavirs aukin eftir gjöf staks skammts og endurtekinna skammta hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi en var enn innan marka sem sjást í klínískum rannsóknum. Ekki þarf að breyta skömmtum hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi en fylgjast skal vel með sjúklingum (sjá kafla 4.2 og 4.4).

Áhrif miðlungsskertrar (Child-Pugh B) lifrarstarfsemi eða alvarlegrar (Child-Pugh C) skertrar lifrarstarfsemi á lyfjahlvörf eftir endurtekna skammta annaðhvort tipranavirs eða ritonavirs hafa ekki enn verið metin. Tipranavir má hvorki nota þegar lifrarstarfsemi er í meðallagi skert né alvarlega skert (sjá kafla 4.2 og 4.3).

Börn

Komið hefur í ljós að lyfjaformið mixtúra, lausn hefur betra aðgengi en lyfjaformið mjúk hylki.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Dýrarrannsóknir hafa verið gerðar á eiturverkunum tipranavirs eins sér á músum, rottum og hundum og samhliða ritonaviri (3,75:1 w/w hlutfall) í rottum og hundum. Rannsóknir á samhliða notkun tipranavirs og ritonavirs leiddu ekki í ljós neinar frekari eiturverkanir þegar borið er saman við eiturverkanir sem koma fram í rannsóknum fyrir tipranavir eitt sér.

Helstu áhrifin sem komu fram eftir endurtekna gjöf tipranavirs hjá öllum dýrategundum, sem notaðar voru í rannsóknum á eiturverkunum, voru á meltingarfæri (uppköst, linar hægðir og niðurgangur) og lifur (ofvöxtur). Áhrifin ganga til baka þegar meðferð er hætt. Aðrar breytingar voru m.a. blæðingar hjá rottum við stóra skammta (á sérstaklega við um nagdýr). Blæðingar sem komu fram hjá rottum voru tengdar lengdum prótrombintíma (PT) og virkjuðum tromboplastíntíma (APTT) og lækkun á sumum K-vítamín háðum þáttum. Samhliða notkun tipranavirs og E-vítamíns á formi TPGS (d-alphatocopherol polyethylene glycol 1000 succinate) frá skömmtum 2.322 a.e./m² og hærri í rottum leiddi til marktækrar aukningar á áhrifum á storkumælikvarða, blæðingum og dauða. Áhrif á storkumælikvarða sáust ekki í forklínískum rannsóknum á hundum. Samhliða gjöf tipranavirs og E-vítamíns hefur ekki verið rannsökuð í hundum.

Meirihluti þeirra áhrifa sem komu fram í rannsóknum á eiturverkunum við endurtekna skammta sáust við almenna útsetningu (exposure) sem er samsvarandi og jafnvel lægri en útsetning fyrir menn við ráðlagða klíniska skammta.

Í *in vitro* tilraunum kom í ljós að tipranavir hamlaði samloðun blóðflagna þegar notaðar voru blóðflögur úr mönnum (sjá kafla 4.4.) og bindingu tromboxan A2 í *in vitro* frumulíkani við samsvarandi þéttni og sést hjá sjúklingum sem fá Aptivus samhliða ritonaviri. Klínískt mikilvægi þessara niðurstaðna er ekki þekkt.

Í rannsókn sem gerð var á tipranaviri á rottum við almenna (systemic) þéttni (AUC) samsvarandi útsetningu fyrir menn við ráðlagða klíniska skammta komu ekki fram nein áhrif við þörun eða á frjósemi. Við skammta hjá ungasfullum dýrum sem gefa almenna (systemic) þéttni (exposure) samsvarandi eða lægri en fæst við ráðlagða meðferðarskammta olli tipranavir ekki vanskapandi áhrifum. Við útsetningu tipranavirs hjá rottum sem er 0,8-föld útsetning hjá mönnum við klíniska skammta sáust fósturskemmandi áhrif (minnkuð beinmyndun í bringubeinslið og líkamsþyngd). Í rannsóknum á tipranaviri á þroska fyrir og eftir fæðingu á rottum kom í ljós minnkaður vöxtur unga við skammta sem olli eiturverkunum á móður og eru um 0,8-föld útsetning manna.

Rannsóknir á krabbameinsvaldandi áhrifum tipranavirs í músum og rottum leiddu í ljós æxlismyndandi eiginleika sem eru einkennandi fyrir þessar dýrategundir en eru ekki taldir hafa klíniska þýðingu. Tipranavir engar vísbendingar um eiturverkanir á erfðaeefni í samstæðum *in vitro* og *in vivo* rannsóknum.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Makrógól
E vítamín polýetýlenglýkól succinat
Hreinsað vatn
Própýlenglýkól
Ein/tvíglýceríð caprýl/capricsýra
Súkralósi
Butter mint (bragðefni)
Butter toffee (bragðefni)

Askorbinsýra

6.2 Ósamrýmanleiki

Á ekki við.

6.3 Geymsluþol

30 mánuðir.

Við notkun: 60 dagar eftir að glasið er fyrst opnað. Mælt er með að sjúklingurinn skrifi dagsetninguna, þegar glasið er opnað, á merkimiðann og/eða öskjuna.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið ekki við lægri hita en 15°C. Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.

6.5 Gerð fláts og innihald

Gulbrúnt glerglas með tvöföldu barnaöryggisloki úr plasti, ytri skel úr eðlisþungu pólýetýleni (HDPE), innri skel úr pólýprópýlen resíni með klæðingu úr froðukenndu lagskiptu pólýetýleni. Hver pakkning inniheldur 1 glas með 95 ml af mixtúru, lausn og meðfylgjandi er 5 ml inntökusprauta, HDPE hetta á oddi sprautu og gegnsætt LDPE glas-sprautu millistykki.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Fyrir notkun Aptivus á að kanna hvort mixtúran er tær og hvort kristallar eða aðrar agnir eru á botni glassins. Verið getur að lítið magn af kristöllum sjáist í glasinu en það hefur ekki áhrif á virkni eða öryggi lyfsins. Ef að kristallarnir sjást er það yfirleitt sem örþunnt lag á botninum þegar glasið er geymt upprétt. Skömmun með mælingaráhaldinu er nákvæm jafnvel þótt kristallar sjáist. Ef meira en örþunnt lag af kristöllum er á botni glassins eða ef óvissa er um magn kristalla sem sjást, á að skila glasinu og fá annað eins fljótt og hægt er. Þar til búið er að skipta glasinu út á sjúklingurinn að halda áfram að taka venjulega skammta af mixtúrunni. Gefa á sjúklingum fyrirmæli um að fylgjast vel með kristöllum.

Mæla á nákvæman skammt með meðfylgjandi mælisprautu og millistykki samkvæmt eftirfarandi:

1. Opnið glasið með því að ýta niður á lokið og skrúfa rangsælis.
2. Fjarlægjið sprautulokið sem er yfir oddi inntökusprautunnar (lokið er ekki á ef þetta er fyrsta skiptið sem inntökusprautan er notuð) og stingið inntökusprautunni í millistykkið sem er staðsett í stúti glassins. Gangið úr skugga um að inntökusprautan sé föst inni í millistykkinu.
3. Veltið glasinu á hvolf og dragið varlega upp viðeigandi magn af Aptivus mixtúru.
4. Gefið Aptivus mixtúru strax. Hámarksrúmmál sem hægt er að draga upp hverju sinni er 5 ml (jafngilt 500 mg tipranavir), sem er hámarks stakur skammtur fyrir barn með líkamsyfirborð > 1,33 m².
5. Setjið sprautulokið aftur á eftir notkun inntökusprautunnar.

Engin sérstök fyrirmæli eru um förgun.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/315/002

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. október 2005
Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. júní 2015

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

VIÐAUKI II

- A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

A. FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

- **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS

- **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA/YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Aptivus 250 mg mjúk hylki
tipranavir

2. VIRK(T) EFNI

Hvert mjúkt hylki inniheldur 250 mg tipranavir.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur makrógólglycerólrícínóleat, sorbitól og etanól (sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

120 mjúk hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Við notkun: 60 dagar (við lægra hitastig en 25°C) eftir að glasið hefur fyrst verið opnað.
Dagsetning þegar glasið er fyrst opnað:

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/315/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Aptivus 250 mg

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer} [product code]

SN: {númer} [serial number]

NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

GLAS/INNRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Aptivus 250 mg mjúk hylki
tipranavir

2. VIRK(T) EFNI

Hvert mjúkt hylki inniheldur 250 mg tipranavir.

3. HJÁLPAEFNI

Inniheldur makrógólglycerólrícínóleat og etanól (sjá frekari upplýsingar í fylgiseðli)

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

120 mjúk hylki

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli.
Við notkun: 60 dagar (við lægra hitastig en 25°C) eftir að glasið hefur fyrst verið opnað.
Dagsetning þegar glasið er fyrst opnað:

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/315/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

ASKJA/YTRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Aptivus 100 mg/ml mixtúra, lausn
tipranavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 100 mg tipranavir.

3. HJÁLPAFENI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

95 ml mixtúra, lausn (eitt glas)
Inntökusprauta

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við lægri hita en 15°C. Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.
Eftir að glasið hefur fyrst verið opnað má nota lyfið í 60 daga.
Dagsetning þegar glasið er fyrst opnað:

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

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

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/05/315/002

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Aptivus 100 mg/ml

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC: {númer} [product code]

SN: {númer} [serial number]

NN: {númer} [national reimbursement number or other national number identifying the medicinal product]

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM

GLAS/INNRI UMBÚÐIR

1. HEITI LYFS

Aptivus 100 mg/ml mixtúra, lausn
tipranavir

2. VIRK(T) EFNI

Hver ml inniheldur 100 mg tipranavir

3. HJÁLPAREFNI

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

95 ml

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.
Til inntöku

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið ekki við lægri hita en 15°C. Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa.
Eftir að glasið hefur fyrst verið opnað má nota lyfið í 60 daga.
Dagsetning þegar glasið er fyrst opnað:

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA
ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

12. MARKAÐSLEYFISNÚMÉR

EU/1/05/315/002

13. LOTUNÚMÉR

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Aptivus 250 mg mjúk hylki tipranavir

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Aptivus og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota Aptivus
3. Hvernig nota á Aptivus
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Aptivus
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Vinsamlega athugið að hafi Aptivus verið ávísað handa barninu þínu eiga allar upplýsingar í fylgiseðlinum við um barnið þitt (vinsamlega lesið „barnið þitt“ í stað „þú“ í þessu tilviki).

1. Upplýsingar um Aptivus og við hverju það er notað

Aptivus inniheldur virka efnið tipranavir. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast próteasahemlar og er notað í meðferð við HIV-sýkingu (Human Immunodeficiency Virus). Það hamlar starfsemi ensíms sem kallast próteasi sem tekur þátt í fjölgun HIV. Við hömlun ensímsins fjölgar veiran sér ekki á eðlilegan máta, og hægir þannig á sýkingunni. Þú verður að taka Aptivus samhliða:

- litlum skammti af ritonavir (þetta hjálpar til við að ná nægilega háum skömmtum af Aptivus í blóðinu)
- önnur HIV lyf. Læknirinn mun ákveða, með þér, hvaða önnur lyf þú átt að taka. Þetta fer t.d. eftir því:
 - hvaða önnur lyf þú hefur þegar notað við HIV
 - hvaða lyfjum HIV veiran er ónæg fyrir. Ef HIV veiran sem þú ert með er ónæg fyrir einhverjum HIV lyfjum þýðir það að lyfið mun ekki virka eins vel eða jafnvel ekki neitt.

Aptivus er sérstaklega ætlað sem meðferð við HIV veiru sem er ónæg fyrir flestum öðrum próteasahemlum. Áður en meðferðin hefst mun læknirinn hafa tekið blóðsýni til að athuga ónæmi HIV veirunnar sem þú ert með. Þessi sýni hafa staðfest að HIV veiran í þínu blóði er ónæg fyrir flestum öðrum próteasahemlum. Þess vegna er meðferð með Aptivus viðeigandi fyrir þig. Þú mátt ekki nota Aptivus ef þú hefur aldrei áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum eða ef meðferð með öðrum andretróveirulyfjum er möguleg.

Aptivus mjúk hylki eru ætluð fyrir:

- unglínga 12 ára eða eldri
- fullorðna

2. Áður en byrjað er að nota Aptivus

Þú verður að nota Aptivus í samsetningu með litlum skammti af ritonaviri og öðrum andretróvirulyfjum. Það er því mikilvægt að þú þekkir þessi lyf einnig. Þú skalt því lesa vel fylgiseðlana sem fylgja ritonavir og öðrum andretróvirulyfjum. Ef þú hefur einhverjar frekari spurningar um ritonavir eða hin lyfin sem þú notar, skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Ekki má nota Aptivus

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir tipranaviri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6)
- ef þú ert með í meðallagi til alvarlega lifrarkvilla. Læknirinn mun taka blóðsýni til að kanna hve vel lifrin þín starfar (lifrarstarfsemi þín) Þú getur þurft að fresta upphafi eða stöðva meðferð með Aptivus eftir því hvernig lifrarstarfsemin er.
- ef þú ert að nota lyf sem innihalda:
 - rifampicin (notað til meðhöndlunar á berklum)
 - cisaprid (notað til meðferðar við magakvillum)
 - pimozid eða sertindol (notað til meðferðar á geðklofa)
 - quetiapín (notað til meðferðar við geðklofa, geðhvarfasjúkdómi og alvarlegu þunglyndi)
 - lúrasídón (notað til meðferðar á geðklofa)
 - triazolam eða midazolam (til inntöku). Þessi lyf eru notuð til að meðhöndla kvíða og svefntruflanir)
 - ergotafleiður (notaðar til að meðhöndla höfuðverk)
 - astemizol eða terfenadin (notað við ofnæmi eða frjónæmi)
 - simvastatin eða lovastatin (notuð til að lækka kólesteról í blóði)
 - amiodaron, bepridil, flecainid, propafenon eða kinidin (notað til meðhöndlunar á hjartakvillum)
 - metoprolol (notað til meðferðar á hjartabilun)
 - alfuzosin og sildenafil (þegar þau eru notuð til að meðhöndla sjaldgæfan æðasjúkdóm sem lýsir sér með auknum þrýstingi í lungnaslagæðinni)
 - colchicin (þegar það er notað til að meðhöndla þvagsýrugigt hjá sjúklingum með nýrna- eða lifrarsjúkdóm).

Þú mátt ekki nota náttúrulyf sem innihalda jóhannesarjurt (St Johns wort (*Hypericum perforatum*)) (náttúrulyf við þunglyndi). Það getur hindrað verkun Aptivus.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en Aptivus er notað.

Segðu læknum ef þú ert með:

- dreyrasýki tegund A eða B
- sykursýki
- lifrarsjúkdóm

Ef þú ert með:

- hækkuð gildi úr prófum á lifrarstarfsemi
- lifrabólgu B eða C

ert þú almennt í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar lifrarskemmdir á meðan þú notar Aptivus. Læknirinn mun fylgjast með lifrarstarfsemi þinni með því að taka blóðsýni fyrir og meðan á Aptivus meðferð stendur. Ef þú ert með lifrarsjúkdóm eða lifrabólgu mun læknirinn ákveða hvort þörf er á viðbótarrannsóknunum. Segðu læknum svo fljótt sem auðið er ef þú tekur eftir einhverjum merkjum um lifrabólgu:

- hita
- lasleika (almenn vanlíðan)
- ógleði (magaóþægindi)
- uppköstum

- kviðverkjum
- þreytu
- gulu (húðin eða augnhvítan verður gul)

Aptivus er ekki lækning við HIV-sýkingu:

Því skal hafa í huga að þú getur áfram fengið sýkingar og aðra sjúkdóma sem tengjast HIV-sjúkdómnum. Því þarf að hafa samband við lækinn reglulega. Þú getur enn smitað aðra af HIV þrátt fyrir að þú notir þetta lyf, þótt áhættan sé minni með virkri andretróveirumeðferð. Ræddu við lækinn um nauðsynlegar varúðarráðstafanir til að forðast að smita aðra.

Útbrot:

Væg til í meðallagi slæm útbrot, þar á meðal:

- ofsakláði
- útbrot með bæði sléttum og upphleyptum rauðum dílum
- viðkvæmni gagnvart sól

hafa verið skráð hjá u.þ.b. 1 af 10 sjúklingum sem fengið hafa Aptivus. Sumir sjúklinganna sem fengu útbrot höfðu einnig:

- verki í liðum eða stífleika
- herping í hálsi
- útbreiddan kláða

Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingu geta merki eða einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að HIV-meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Segðu læknum strax frá því ef þú færð einkenni um sýkingu (til dæmis hita, stækkaða eitla).

Auk tækifærissýkinga geta sjálfsöfnæmissjúkdómar (ástand sem skapast þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að þú byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsöfnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferðin hefst. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.

Segðu læknum frá því ef þú færð yfirlíðstilfinningu eða þér finnst hjartslátturinn vera óeðlilegur. Notkun Aptivus með lágskammta ritonaviri getur valdið breytingu á hjartslætti og rafleiðni í hjartanu. Þessar breytingar geta sést á hjartalínuriti.

Beinkvillar: Hjá sumum sjúklingum, sem eru í samsettri andretróveirumeðferð, getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum, fyrir myndun þessa sjúkdóms, geta verið lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hár líkamsþyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stífleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef þú færð eitthvað af þessum einkennum áttu að segja læknum frá því.

Börn

Aptivus mjúk hylki á ekki að nota handa börnum sem eru yngri en 12 ára.

Aldraðir

Ef þú ert eldri en 65 ára mun lækinn gæta varúðar við ávísun Aptivus hylkja fyrir þig og mun fylgjast náið með meðferðinni. Tipranavir hefur verið notað hjá takmörkuðum fjölda sjúklinga 65 ára og eldri.

Notkun annarra lyfja samhliða Aptivus

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Þetta er **mjög árfíðandi**. Ef þú tekur önnur lyfsamhliða Aptivus, ásamt ritonaviri, getur það aukið eða dregið úr virkni lyfjanna. Þessi áhrif eru kölluð milliverkanir og geta valdið alvarlegum aukaverkunum, eða komið í veg fyrir viðeigandi meðferð annarra sjúkdóma hjá þér.

Milliverkanir við önnur HIV lyf:

- etravirin tilheyrir flokki HIV lyfja sem kallast bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI). Ekki er ráðlagt að taka Aptivus með etravirini.
- abacavir og zidovudin. Þau tilheyra flokki HIV lyfja sem kallast núkleosíða bakritahemlar (NRTI). Læknirinn mun aðeins ávísa abacavir og zidovudin handa þér ef þú getur ekki tekið aðra núkleosíða bakritahemla.
- didanosin: Ef þú tekur didanosin sýruhúðaðar töflur, skaltu taka þær a.m.k. tveimur klst. fyrir eða eftir töku Aptivus.
- emtricitabin: Ef þú tekur emtricitabin á að rannsaka nýrnastarfsemina áður en meðferð með Aptivus hefst.
- rilpivirin: Ef þú tekur rilpivirin, mun læknirinn fylgjast náið með þér.
- Próteasahemlar (PI): Notkun Aptivus getur valdið umtalsverðri lækkun á blóðþéttni annarra HIV próteasahemla. Lækkun verður til dæmis á próteasahemlunum amprenaviri, atazanaviri, lopinaviri og saquinaviri. Notkun Aptivus með atazanaviri, getur valdið töluverðri aukningu á blóðþéttni Aptivus og ritonavirs. Læknirinn mun íhuga vandlega hvort eigi að meðhöndla þig með blöndu af Aptivus og próteasahemlum.

Önnur lyf sem Aptivus getur milliverkað við eru:

- getnaðarvarnarlyf til inntöku/uppbótarmeðferð með hormónum: Ef þú ert að taka getnaðarvarnartöflur til að fyrirbyggja þungun skaltu nota viðbótar eða aðra tegund getnaðarvarna (t.d. sæðishindrandi getnaðarvörn eins og verjur). Almenn er ekki ráðlagt að nota Aptivus með ritonaviri samtímis getnaðarvarnarlyfjum til inntöku eða uppbótarmeðferð með hormónum. Hafðu samráð við lækinn ef þú vilt halda áfram að nota getnaðarvarnarlyf til inntöku eða uppbótarmeðferð með hormónum. Ef þú notar getnaðarvarnarlyf til inntöku eða uppbótarmeðferð með hormónum ertu í aukinni hættu að fá húðútbrot á meðan þú tekur Aptivus. Komi útbrot fram eru þau yfirleitt væg til í meðallagi slæm. Ráðfærðu þig við lækinn því þú gætir þurft að hætta tímabundið að nota annaðhvort Aptivus eða getnaðarvarnarlyfið/uppbótarmeðferðina með hormónum.
- carbamazepin, fenobarbital og fenytoin (notað til meðferðar við flogaveiki). Þau geta minnkað verkun Aptivus.
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (lyf til að framkalla og viðhalda stinningu lims). Áhrif sildenafil og vardenafil verða sennilega aukin ef þú tekur þau með Aptivus. Ekki má ávísa þér tadalafil fyrir en þú hefur notað Aptivus í 7 daga eða lengur.
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (prótónpumpuþemlar notaðir til að minnka framleiðslu á magasýru)
- metronidazol (notað til meðhöndlunar á sýkingum)
- disulfiram (notað til meðferðar á áfengissýki)
- buprenorfin/naloxon (lyf notuð til að meðhöndla mikla verki)
- ciclosporin, tacrolimus, sirolimus (notað til að fyrirbyggja líffærahöfnun (til að bæla niður ónæmiskerfið))
- warfarín (notað til að meðhöndla og fyrirbyggja segamyndun)
- digoxin (notað til að meðhöndla hjartsláttaröreglu og hjartabilun)

- sveppalyf þ.m.t. fluconazol, itraconazol, ketoconazol og voriconazol

Notkun eftirfarandi lyfja er ekki ráðlögð:

- fluticason (notað til meðferðar á astma)
- atorvastatin (notað til að lækka kólesteról)
- salmeterol (notað til að ná langvarandi stjórn á astma og koma í veg fyrir berkjukrampa hjá fólki með langvinna lungnateppu)
- bosentan (notað við háþrýstingi í lungnaslagæð)
- halofantrin eða lumefantrin (notuð til að meðhöndla malaríu)
- tolterodin (notað til að meðhöndla ofvirka þvagblöðru (sem hefur einkennin tíð þvaglát, bráð þvaglát eða bráðan þvagleka))
- boceprevir og telaprevir (notað til að meðhöndla lifrabólgu C)
- cobicistat og lyf sem innihalda cobicistat (notað til að auka áhrif HIV lyfja).

Aptivus getur minnkað virkni sumra lyfja eins og:

- metadon, meperidin (petidin), notað í stað morfíns

Læknirinn gæti þurft að auka eða minnkað skammta annarra lyfja sem þú notar samtímis Aptivus.

Það eru til dæmis:

- rifabutin og claritromycin (sýklalyf)
- teofyllin (notað til að meðhöndla astma)
- desipramin, trazodon og bupropion (notað til að meðhöndla þunglyndi, bupropion er einnig notað til að hætta reykingum)
- midazolam (gefið sem stungulyf), midazolam er róandi lyf sem er notað til að meðhöndla kvíða og til að hjálpa þér að sofa
- rosuvastatin eða pravastatin (notuð til að lækka kólesteról í blóði).
- colchicine (notað þegar þvagsýrugigt blossar upp hjá þeim sem eru með eðlilega nýrna- og lifrarstarfsemi).

Ef þú tekur sýrubindandi lyf sem inniheldur ál og magnesium (notuð til að meðhöndla meltingartruflanir/vélindabakflæði) þurfa að líða a.m.k. tvær klukkustundir milli þess sem Aptivus og sýrubindandi lyf eru tekin.

Segðu læknum frá því ef þú notar lyf eins og blóðþynningarlyf eða ef þú tekur inn E-vítamín. Læknirinn gæti viljað gera ákveðnar varúðarráðstafanir við þær aðstæður.

Meðganga, brjóstagið og frjósemi

Við meðgöngu, brjóstagið, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Ekki er vitað hvort notkun Aptivus á meðgöngu er örugg. Þú mátt ekki hafa barn á brjósti því mögulegt er að barnið geti sýkst af HIV með brjóstamjólkinni. Sjá einnig kafla 2 undir „Getnaðarvarnarlyf til inntöku/uppbótarmeðferð með hormónum“.

Aptivus inniheldur mjög lítið magn af alkóhóli (sjá *Aptivus hylki innihalda etanól*).

Akstur og notkun véla

Sumar aukaverkanir Aptivus geta haft áhrif á hæfni til að aka eða nota vélar (t.d. sundl og syfja). Ef þú finnur fyrir því skaltu ekki aka eða nota vélar.

Aptivus hylki innihalda etanól, makróglýcerólricínóleat og sorbitól (E420):

Aptivus inniheldur 7% etanól (alkóhól), þ.e. allt að 400 mg í dagsskammti, sem samsvarar 8 ml af bjór eða minna en 4 ml af léttvíni. Skaðlegt fyrir áfengissjúklinga. Þetta skal haft í huga hjá þunguðum konum eða konum með barn á brjósti, börnum og áhættuhópum eins og sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi eða flogaveiki.

Aptivus inniheldur einnig makróglýcerólricínóleat sem getur valdið magaþægindum og niðurgangi.

Lyfið inniheldur sorbitól. Ef óþol fyrir sykrum hefur verið staðfest skal hafa samband við lækni áður en lyfið er tekið inn.

3. Hvernig nota á Aptivus

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Þú verður að nota Aptivus ásamt ritonaviri.

Ráðlagður skammtur fyrir fullorðna eða unglinga 12 ára og eldri er:

- 500 mg (tvö 250 mg hylki) Aptivus, ásamt
- 200 mg (tvö 100 mg hylki) af ritonaviri

tvisvar sinnum á sólarhring með mat.

Til inntöku.

Aptivus hylki á að taka með mat.

Alltaf á að nota þetta lyf í samsetningu með öðrum andretróveirulyfjum. Fylgdu leiðbeiningum í fylgiseðli með þeim lyfjum.

Halda á áfram að nota Aptivus eins lengi og læknirinn gefur fyrirmæli um það.

Ef notaður er stærri skammtur af Aptivus en mælt er fyrir um

Segja skal læknum frá því eins fljótt og hægt er ef notaður er stærri skammtur af Aptivus en fyrirskipaður er.

Ef gleymist að nota Aptivus

Ef þú gleymir að taka skammt af Aptivus eða ritonaviri í meira en 5 klst. skaltu bíða og taka síðan næsta skammt af Aptivus og ritonaviri á venjulegum tíma. Ef þú gleymir skammti í minna en 5 klst. skaltu taka skammtinn strax. Síðan skaltu taka næsta skammt af Aptivus og ritonaviri á venjulegum tíma.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Aptivus

Sýnt hefur verið fram á að með því að taka inn alla skammta á viðeigandi tímum:

- getur aukið árangur af samsettu andretróveirulyfjameðferðinni
- getur minnkað hættuna á myndun ónæmis HIV veirunnar fyrir andretróveirulyfjunum.

Því er nauðsynlegt að halda áfram að nota Aptivus á réttan hátt eins og skýrt er frá hér ofar. EKKI hætta að nota Aptivus nema læknirinn fyrirskipi það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknirinn mun gera próf vegna breytinganna.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Það getur verið erfitt að greina á milli:

- aukaverkana vegna Aptivus
- aukaverkana vegna annarra lyfja, sem einnig er verið að nota
- fylgikvilla HIV-sýkingarinnar.

Vegna þessa er mjög nauðsynlegt að segja læknum frá öllum breytingum sem verða á heilsunni.

Alvarlegar aukaverkanir tengdar Aptivus:

- Afbrigðileg lifrarstarfsemi
 - Lifrabólga og fitulifur
 - Lifrabilun. Þetta getur leitt til dauða
 - Hækkun blóðgildi gallrauða (niðurbrotsefni blóðrauða)Láttu lækinn vita ef þú finnur fyrir:
 - Lystarleysi
 - Ógleði (magaþægindi)
 - Uppköstum og/eða gulusem geta verið einkenni lifrarkvilla
- Blæðingar
 - *Blæðing í heila. Þetta getur valdið varanlegri fötlun eða dauða og hefur komið fram hjá nokkrum sjúklingum í klínískum rannsóknum á Aptivus. Hjá meirihluta sjúklinganna gæti blæðingin hafa verið af öðrum orsökum. Til dæmis höfðu þeir annan sjúkdóm eða fengu önnur lyf sem gætu hafa valdið blæðingunni.

Hugsanlegar aukaverkanir:

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Niðurgangur
- Ógleði (magaþægindi)

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Uppköst
- Kviðverkir (magaverkir)
- Vindgangur
- Þreyta
- Höfuðverkur
- Væg útbrot t.d. ofsakláði eða útbrot með bæði sléttum og upphleyptum rauðum dílum
- Hækkun á blóðfitum
- Meltingartruflanir

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- Fækkun rauðra og hvítra blóðkorna
- Fækkun blóðflagna
- Ofnæmisviðbrögð
- Minnkuð matarlyst
- Sykursýki
- Hækkaður blóðsykur
- Hækkuð blóðgildi kólesteróls
- Svefnleysi og aðrar svefntruflanir
- Syfja
- Sundl
- Dofi og/eða stingir og/eða verkir í fótum og höndum
- Öndunarörðugleikar
- Brjóstsviði
- Brisbólga
- Húðbólga
- Kláði
- Sinadráttur
- Vöðvaverkir
- Nýrnasjúkdómar
- Inflúensulík einkenni (vanlíðan)
- Hiti

- Þyngdartap
- Hækkuð blóðgildi brisensímsins amýlasa
- Aukning á virkni lifrarensíma
- Lifrabólga með skemmdum á lifrarfrumum af völdum eitraðra efna

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- Lifrabilun (sem hefur leitt til dauða)
- Lifrabólga
- Fitulifur
- Hækkun gallrauða í blóði (niðurbrotsefni blóðrauða)
- Ofþornun (þegar líkaminn hefur ekki nægilegt vatn)
- Fiturýrnun í andliti
- Blæðing í heila* (sjá hér fyrir framan)
- Hækkuð blóðgildi brisensímsins lípasa.

Frekari upplýsingar um mögulegar aukaverkanir tengdar samsettri andretróveirumeðferð:

- Blæðingar
 - Auknar blæðingar. Ef þú hefur dreyrasýki tegund A og B geta blæðingar verið auknar. Þetta getur verið í húð eða í liðum. Ef þú færð auknar blæðingar skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn.

Vöðvakvillar

Skýrt hefur verið frá verkjum, eymslum eða slappleika í vöðvum. Þetta hefur einkum komið fram þegar Aptivus eða aðrir próteasahemlar eru teknir með nukleósíðvirkum lyfjum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa þessir vöðvakvillar verið alvarlegir, og falið í sér niðurbrot á vöðvavef (rákvöðvalýsa).

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglíngum

Algengustu aukaverkanirnar voru almennt svipaðar og komið hafa fram hjá fullorðnum. Uppköst, útbrot og hiti sáust oftast hjá börnum en fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#)**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Aptivus

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið í kæli (2°C – 8°C). Eftir að glasið hefur fyrst verið opnað verður að nota innihaldið innan 60 daga (geymt við lægra hitastig en 25°C). Skrifðu dagsetninguna, þegar glasið er opnað, á merkimiðann og/eða öskjuna.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Aptivus inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tipranavir. Hvert hylki inniheldur 250 mg tipranavir.
- Önnur innihaldsefni eru: makrógólglycerólrícínóleat, etanól (alkóhól), ein/tvíglýceríð caprýl/capricsýra, própýlenglýcól, hreinsað vatn, trómetamól og própýlgallat. Hylkisskelin inniheldur: gelatínu, rautt járnnoxíð, própýlenglýcól, hreinsað vatn, sérstaka sorbitól-glýcerínblöndu (d-sorbitól, 1,4 sorbitan, mannitol og glýcerín) og títantvíoxíð. Svarta prentblekið inniheldur própýlenglýcól, svart járnnoxíð, pólývínýl acetat phtalat, makrógól og ammóníumhýdroxíð.

Lýsing á útliti Aptivus og pakkningastærðir

Aptivus hylkin eru bleik að lit, ílöng mjúk gelatínhylki með svartri áletrun sem er „TPV 250“. Hvert Aptivus hylki inniheldur 250 mg af virka efninu tipranaviri. Aptivus er fáanlegt í glösum sem innihalda 120 hylki.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Lietuvos filialas

Tel: +370 37 473922

България

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -
клон България

Тел: +359 2 958 79 98

Luxembourg/Luxemburg

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V

Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.

Tel: +420 234 655 111

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Magyarországi Fióktelepe

Tel: +36 1 299 89 00

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S

Tlf: +45 39 15 88 88

Malta

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Tel: +49 800 77 90 900

Nederland

Boehringer Ingelheim b.v.

Tel: +31 (0) 800 22 55 889

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Eesti filiaal

Tel: +372 612 8000

Norge

Boehringer Ingelheim Norway KS

Tlf: +47 66 76 13 00

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.

Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Tel: +43 1 80 105-0

España

Boehringer Ingelheim España, S.A.

Tel: +34 93 404 51 00

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.o.

Tel: +48 22 699 0 699

France

Boehringer Ingelheim France S.A.S.

Tél: +33 3 26 50 45 33

Portugal

Boehringer Ingelheim, Unipessoal, Lda.

Tel: +351 21 313 53 00

Hrvatska

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.

Tel: +385 1 2444 600

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Viena - Sucursala Bucuresti

Tel: +40 21 302 2800

Ireland

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.

Tel: +353 1 295 9620

Slovenija

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

Podružnica Ljubljana

Tel: +386 1 586 40 00

Ísland

Vistor hf.

Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG

organizačná zložka

Tel: +421 2 5810 1211

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

Aptivus 100 mg/ml mixtúra, lausn tipranavir

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en barnið byrjar að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Þessu lyfi hefur verið ávísað til persónulegra nota eingöngu fyrir barnið þitt. Ekki má gefa það öðrum. Það getur valdið þeim skaða, jafnvel þótt um sömu sjúkdómseinkenni og hjá barninu þínu sé að ræða.
- Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar:

1. Upplýsingar um Aptivus og við hverju það er notað
2. Áður en barnið þitt byrjar að nota Aptivus
3. Hvernig nota á Aptivus
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Aptivus
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Aptivus og við hverju það er notað

Aptivus inniheldur virka efnið tipranavir. Það tilheyrir flokki lyfja sem kallast próteasahemlar og er notað í meðferð við HIV-sýkingu (Human Immunodeficiency Virus). Það hamlar starfsemi ensíms sem kallast próteasi sem tekur þátt í fjölgun HIV. Við hömlun ensímsins fjölgar veiran sér ekki á eðlilegan máta, og hægir þannig á sýkingunni. Barnið þitt verður að taka Aptivus samhliða:

- litlum skammti af ritonavir (þetta hjálpar til við að ná nægilega háum skömmtum af Aptivus í blóðinu)
- önnur HIV lyf. Læknirinn mun ákveða, með þér, hvaða önnur lyf barnið á að taka. Þetta fer t.d. eftir því:
 - hvaða önnur lyf barnið hefur þegar notað við HIV
 - hvaða lyfjum HIV veiran hjá barninu er ónæg fyrir. Ef HIV veiran sem barnið er með er ónæg fyrir einhverjum HIV lyfjum þýðir það að lyfið mun ekki virka eins vel eða jafnvel ekki neitt.

Aptivus er sérstaklega ætlað sem meðferð við HIV veiru sem er ónæg fyrir flestum öðrum próteasahemlum. Áður en meðferðin hefst mun læknirinn hafa tekið blóðsýni til að athuga ónæmi HIV veirunnar sem barnið þitt er með. Þessi sýni hafa staðfest að HIV veiran í blóði barnsins er ónæg fyrir flestum öðrum próteasahemlum. Því er meðferð með Aptivus viðeigandi fyrir barnið þitt. Barnið þitt má ekki nota Aptivus ef það hefur aldrei áður fengið meðferð með andretróveirulyfjum eða ef meðferð með öðrum andretróveirulyfjum er möguleg.

Aptivus mixtúra er ætluð fyrir:

- börn 2 til 12 ára

2. Áður en barnið þitt byrjar að nota Aptivus

Barnið þitt verður að nota Aptivus í samsetningu með litlum skammti af ritonaviri og öðrum andretróveirulyfjum. Það er því mikilvægt að þú þekkir þessi lyf einnig. Þú skalt því lesa vel fylgiseðlana sem fylgja ritonavir og öðrum andretróveirulyfjum sem barnið fær. Ef þú hefur einhverjar frekari spurningar um ritonavir eða hin lyfin sem barnið þitt notar, skaltu hafa samband við lækinn eða lyfjafræðing.

Ekki má nota Aptivus

- ef barnið þitt er með ofnæmi fyrir tipranaviri eða einhverju öðru innihaldsefni lyfisins (talin upp í kafla 6)
- ef barnið þitt ert með í meðallagi til alvarlega lifrarkvilla. Læknirinn mun taka blóðsýni til að kanna hve vel lifrin hjá barninu þínu starfar (lifrarstarfsemi barnsins) Það getur þurft að fresta upphafi eða stöðva meðferð með Aptivus eftir því hvernig lifrarstarfsemin er hjá barninu þínu.
- ef barnið þitt er að nota lyf sem innihalda:
 - rifampicin (notað til meðhöndlunar á berklum)
 - cisaprid (notað til meðferðar við magakvillum)
 - pimozid eða sertindol (notað til meðferðar á geðklofa)
 - quetiapín (notað til meðferðar við geðklofa, geðhvarfasjúkdómi og alvarlegu þunglyndi)
 - lúrasídón (notað til meðferðar á geðklofa)
 - triazolam eða midazolam (til inntöku). Þessi lyf eru notuð til að meðhöndla kvíða og svefntruflanir)
 - ergotafleiður (notaðar til að meðhöndla höfuðverk)
 - astemizol eða terfenadin (notað við ofnæmi eða frjónæmi)
 - simvastatin eða lovastatin (notuð til að lækka kólesteról í blóði)
 - amiodaron, bepridil, flecainid, propafenon eða kinidin (notað til meðhöndlunar á hjartakvillum)
 - metoprolol (notað til meðferðar á hjartabilun)
 - alfuzosin og sildenafil (þegar þau eru notuð til að meðhöndla sjaldgæfan æðasjúkdóm sem lýsir sér með auknum þrýstingi í lungnaslagæðinni)
 - colchicin (þegar það er notað til að meðhöndla þvagsýrugigt hjá sjúklingum með nýrna- eða lifrarsjúkdóm).

Barnið þitt má ekki nota náttúruylf sem innihalda jóhannesarjurt (St Johns wort (*Hypericum perforatum*)) (náttúruylf við þunglyndi). Það getur hindrað verkun Aptivus.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en þú gefur barninu þínu Aptivus.

Segðu læknum ef barnið þitt er með:

- dreyrasýki tegund A eða B
- sykursýki
- lifrarsjúkdóm

Ef barnið þitt er með:

- hækkuð gildi úr prófum á lifrarstarfsemi
- lifrabólgu B eða C

er barnið almennt í aukinni hættu á að fá alvarlegar og hugsanlega lífshættulegar lifrarskemmdir á meðan það notar Aptivus. Læknirinn mun fylgjast með lifrarstarfsemi barnsins með því að taka blóðsýni fyrir og meðan á Aptivus meðferð stendur. Ef barnið ert með lifrarsjúkdóm eða lifrabólgu mun læknirinn ákveða hvort þörf er á viðbótarrannsóknum. Segðu læknum svo fljótt sem auðið er ef þú tekur eftir einhverjum merkjum um lifrabólgu hjá barninu þínu:

- hita
- lasleika (almenn vanlíðan)
- ógleði (magaóþægindi)
- uppköstum

- kviðverkjum
- þreytu
- gulu (húðin eða augnhvítan verður gul).

Aptivus er ekki lækning við HIV-sýkingu:

Því skal hafa í huga að barnið þitt getur áfram fengið sýkingar og aðra sjúkdóma sem tengjast HIV-sjúkdómnum. Því þarf að hafa samband við lækinn reglulega. Barnið þitt getur enn smitað aðra af HIV þrátt fyrir að það noti þetta lyf, þótt áhættan sé minni með virkri andretróveirumeðferð. Ræddu við lækni barnsins þíns um nauðsynlegar varúðarráðstafanir til að forðast að smita aðra.

Útbrot:

Væg til í meðallagi slæm útbrot, þar á meðal:

- ofsakláði
- útbrot með bæði sléttum og upphleyptum rauðum dílum
- viðkvæmni gagnvart sól

hafa verið skráð hjá u.þ.b. 1 af 10 sjúklingum sem fengið hafa Aptivus. Sumir sjúklinganna sem fengu útbrot höfðu einnig:

- verki í liðum eða stífleika
- herping í hálsi
- útbreiddan kláða

Hjá sumum sjúklingum með langt gengna HIV-sýkingu (alnæmi) og sögu um tækifærissýkingu geta merki eða einkenni um bólgu vegna fyrri sýkinga komið fram stuttu eftir að HIV-meðferð er hafin. Talið er að þessi einkenni séu vegna bættrar ónæmissvörunar líkamans sem gerir honum kleift að vinna á sýkingum sem gætu hafa verið til staðar án greinilegra einkenna. Segðu læknum strax frá því ef barnið þitt fær einkenni um sýkingu (til dæmis hita, stækkaða eitla).

Auk tækifærissýkinga geta sjálfsöfnæmissjúkdómar (ástand sem skapast þegar ónæmiskerfið ræðst á heilbrigðan líkamsvef) einnig komið fram eftir að barnið þitt byrjar að taka lyf til meðhöndlunar á HIV-sýkingunni. Sjálfsöfnæmissjúkdómar geta komið fram mörgum mánuðum eftir að meðferðin hefst. Ef þú tekur eftir einhverjum einkennum sýkingar eða öðrum einkennum eins og vöðvamáttleysi, máttleysi sem byrjar í höndum og fótum og færir upp eftir líkamanum í átt að bolnum, hjartsláttarónotum, skjálfta eða ofvirkni, skaltu segja læknum strax frá því til að fá nauðsynlega meðferð.

Segðu læknum frá því ef barnið þitt fær yfirliðstilfinningu eða finnst hjartslátturinn vera óeðlilegur. Notkun Aptivus með lágskammta ritonaviri getur valdið breytingu á hjartslætti og rafleiðni í hjartanu hjá barninu. Þessar breytingar geta sést á hjartalínuriti.

Beinkvillar: Hjá sumum sjúklingum, sem eru í samsettri andretróveirumeðferð, getur komið fram sjúkdómur í beinum sem kallast beindrep (beinvefur deyr vegna minnkaðs blóðflæðis til beina). Nokkrir af mörgum áhættuþáttum, fyrir myndun þessa sjúkdóms, geta verið lengd samsettrar andretróveirumeðferðar, notkun barkstera, áfengisneysla, öflug ónæmisbæling og hár líkamsþyngdarstuðull (BMI). Merki um beindrep eru stífleiki, verkir eða sársauki í liðum (einkum í mjöðm, hné og öxl) og erfiðleikar með hreyfingar. Ef barnið þitt færð eitthvað af þessum einkennum áttu að segja læknum frá því.

Börn og unglingar

Aptivus á hvorki að nota handa börnum sem eru yngri en 2 ára né unglungum 12 ára eða eldri.

Aptivus mixtúra, lausn inniheldur E vítamín. Barnið þitt má ekki taka að auki fæðubótarefni með E vítamíni.

Notkun annarra lyfja samhliða Aptivus

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð, einnig þau sem fengin eru án lyfseðils.

Þetta er **mjög áriðandi**. Ef barnið þitt tekur önnur lyfsamhliða Aptivus, ásamt ritonaviri, getur það aukið eða dregið úr virkni lyfjanna. Þessi áhrif eru kölluð milliverkanir og geta valdið alvarlegum aukaverkunum, eða komið í veg fyrir viðeigandi meðferð annarra sjúkdóma hjá barninu.

Milliverkanir við önnur HIV lyf:

- etravirin tilheyrir flokki HIV lyfja sem kallast bakritahemlar sem ekki eru núkleósíð (NNRTI). Ekki er ráðlagt að taka Aptivus með etravirini.
- abacavir og zidovudin. Þau tilheyra flokki HIV lyfja sem kallast núkleosíða bakritahemlar (NRTI). Læknirinn mun aðeins ávísa abacavir og zidovudin handa barninu þínu ef það getur ekki tekið aðra núkleosíða bakritahemla.
- didanosin: Ef barnið tekur didanosin sýruhúðaðar töflur, skal taka þær a.m.k. tveimur klst. fyrir eða eftir töku Aptivus.
- emtricitabin: Ef barnið tekur emtricitabin á að rannsaka nýrnastarfsemina áður en meðferð með Aptivus hefst.
- rilpivirin: Ef barnið tekur rilpivirin, mun læknirinn fylgjast náið með barninu.
- Próteasahemlar (PI): Notkun Aptivus getur valdið umtalsverðri lækkun á blóðþéttni annarra HIV próteasahemla. Lækkun verður til dæmis á próteasahemlunum amprenaviri, atazanaviri, lopinaviri og saquinaviri. Notkun Aptivus með atazanaviri, getur valdið töluverðri aukningu á blóðþéttni Aptivus og ritonavirs. Læknirinn mun íhuga vandlega hvort eigi að meðhöndla barnið þitt með blöndu af Aptivus og próteasahemlum.

Önnur lyf sem Aptivus getur milliverkað við eru:

- getnaðarvarnarlyf til inntöku/uppbótarmeðferð með hormónum: Ef barnið þitt er að taka getnaðarvarnartöflur til að fyrirbyggja þungun skal nota viðbótar eða aðra tegund getnaðarvarna (t.d. sæðishindrandi getnaðarvörn eins og verjur). Almenn er ekki ráðlagt að nota Aptivus með ritonaviri samtímis getnaðarvarnarlyfjum til inntöku eða uppbótarmeðferð með hormónum. Hafðu samráð við lækninn ef barnið vilt halda áfram að nota getnaðarvarnarlyf til inntöku eða uppbótarmeðferð með hormónum. Ef barnið þitt notar getnaðarvarnarlyf til inntöku eða uppbótarmeðferð með hormónum er það í aukinni hættu að fá húðútbrot á meðan það tekur Aptivus. Komi útbrot fram eru þau yfirleitt væg til í meðallagi slæm. Ráðfærðu þig við lækninn því barnið þitt gæti þurft að hætta tímabundið að nota annaðhvort Aptivus eða getnaðarvarnarlyfið/uppbótarmeðferðina með hormónum.
- carbamazepin, fenobarbital og fenytoin (notað til meðferðar við flogaveiki). Þau geta minnkað verkun Aptivus.
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (lyf til að framkalla og viðhalda stinningu lims). Áhrif sildenafil og vardenafil verða sennilega aukin ef þau eru tekin með Aptivus. Ekki má ávísa barninu þínu tadalafili fyrr en það hefur notað Aptivus í 7 daga eða lengur.
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (prótónpumpuhemlar notaðir til að minnka framleiðslu á magasýru)
- metronidazol (notað til meðhöndlunar á sýkingum)
- disulfiram (notað til meðferðar á áfengissýki)
- buprenorfin/naloxon (lyf notuð til að meðhöndla mikla verki)
- ciclosporin, tacrolimus, sirolimus (notað til að fyrirbyggja líffærahöfnun (til að bæla niður ónæmiskerfið))
- warfarín (notað til að meðhöndla og fyrirbyggja segamyndun)
- digoxin (notað til að meðhöndla hjartsláttaróreglu og hjartabilun)
- sveppalyf þ.m.t. fluconazol, itraconazol, ketoconazol og voriconazol

Notkun eftirfarandi lyfja er ekki ráðlögð:

- fluticason (notað til meðferðar á astma)
- atorvastatin (notað til að lækka kólesteról)
- salmeterol (notað til að ná langvarandi stjórn á astma og koma í veg fyrir berkjukrampa hjá fólki með langvinna lungnateppu)
- bosentan (notað við háþrýstingi í lungnaslagæð)
- halofantrín eða lumefantrín (notuð til að meðhöndla malaríu)
- tolterodin (notað til að meðhöndla ofvirka þvagblöðru (sem hefur einkennin tíð þvaglát, bráð þvaglát eða bráðan þvagleka))
- boceprevir og telaprevir (notuð til að meðhöndla lifrabólgu C)
- cobicistat og lyf sem innihalda cobicistat (notað til að auka virkni HIV lyfja).

Aptivus getur minnkað virkni sumra lyfja eins og:

- metadon, meperidin (petidin), notað í stað morfíns

Læknirinn gæti þurft að auka eða minnkað skammta annarra lyfja sem barnið þitt notar samtímis Aptivus. Það eru til dæmis:

- rifabutin og claritromycin (sýklalyf)
- teofyllín (notað til að meðhöndla astma)
- desipramín og trazodon (notað til að meðhöndla þunglyndi)
- midazolam (gefið sem stungulyf). Midazolam er róandi lyf sem er notað til að meðhöndla kvíða og til að hjálpa barninu að sofa
- rosuvastatin eða pravastatin (notuð til að lækka kólesteról í blóði).
- colchicine (notað þegar þvagsýrugigt blossar upp hjá þeim sem eru með eðlilega nýrna- og lifrarstarfssemi).

Ef barnið þitt tekur sýrubindandi lyf sem inniheldur ál og magnesium (notuð til að meðhöndla meltingartruflanir/vélindabakflæði) þurfa að líða a.m.k. tvær klukkustundir milli þess sem Aptivus og sýrubindandi lyf eru tekin.

Segðu læknum frá því ef barnið þitt notar lyf eins og blóðþynningarlyf eða ef það tekur inn E-vítamín. Læknirinn gæti viljað gera ákveðnar varúðarráðstafanir við þær aðstæður.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Ef barnið þitt er þungað eða með barn á brjósti, ef þú heldur að barnið þitt sé þungað eða að reyna að verða þungað, skal leita ráða hjá læknum eða lyfjafræðingi áður en lyfið er notað. Ekki er vitað hvort notkun Aptivus á meðgöngu er örugg. Það má ekki hafa barnið á brjósti því mögulegt er að barnið geti sýkst af HIV með brjóstamjólkinni. Sjá einnig kafla 2 undir „Getnaðarvarnarlyf til inntöku/uppbótarmeðferð með hormónum“.

Akstur og notkun véla

Sumar aukaverkanir Aptivus geta haft áhrif á hæfni til að aka eða nota vélar (t.d. sundl og syfja). Ef barnið þitt finnur fyrir því á ekki að aka eða nota vélar.

3. Hvernig nota á Aptivus

Notið lyfið alltaf eins og læknir barnsins hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum eða lyfjafræðingi. Barnið þitt verður að nota Aptivus ásamt ritonaviri.

Aptivus mixtúru á að taka með mat.

Skammturinn fyrir börn á aldrinum 2 til 12 ára verður reiknaður út af læknum. Þetta verður byggt á yfirborðsflatarmáli barnsins í fermetrum. Skammturinn fyrir börn má ekki fara yfir 5 ml (500 mg) tvisvar á sólarhring. Vertu viss um að læknirinn gefi þér skýrar upplýsingar um hver réttur skammtur sé fyrir barnið þitt. Þú skalt mæla réttan skammt með því að nota mælispautuna og millistykkið sem fylgir á eftirfarandi hátt:

1. Kannið hvort mixtúran sé tær (sjá á eftir)
2. Opnið glasið með því að ýta niður á lokið og skrúfa rangsælis.
3. Fjarlægðu sprautulokið sem er yfir oddi inntökusprautunnar (lokið er ekki á ef þetta er fyrsta skiptið sem sprautan er notuð)
4. Stingið inntökusprautunni í millistykkið sem er staðsett í stúti glassins. Gangið úr skugga um að inntökusprautan sé föst inni í millistykkinu. Hámarksrúmmál, sem hægt er að draga upp hverju sinni er 5 ml (jafngilt 500 mg tipranavir), sem er hámarks stakur skammtur fyrir barn með útreiknað líkamsyfirborð $> 1,33 \text{ m}^2$.
5. Veltið glasinu á hvolf og dragið varlega upp viðeigandi magn af Aptivus mixtúru
6. Tæmið varlega Aptivus mixtúru úr sprautunni í munn barnsins þíns.
7. Setjið sprautulokið aftur á eftir notkun inntökusprautunnar.

Fyrir notkun Aptivus skaltu kanna hvort mixtúran er tær. Kristallar geta sést sem örþunnt lag á botninum þegar glasið er geymt upprétt. Aðrar agnir geta verið á botni glassins. Lítið magn af kristöllum hefur ekki áhrif á styrk eða öryggi lyfsins.

Þú skalt skila glasinu og fá annað eins fljótt og hægt er ef:

- meira en örþunnt lag af kristöllum er á botni glassins eða
- ef þú ert óviss um magn kristalla sem sjást eða
- aðrar agnir sjást.

Þar til þú ert búin að skipta glasinu út skaltu halda áfram að gefa barninu þínu venjulega skammta af Aptivus mixtúrunni.

Aptivus á alltaf að nota í samsetningu með öðrum andretróvirulyfjum. Fylgið leiðbeiningum í fylgiseðli með þeim lyfjum.

Halda á áfram að nota Aptivus eins lengi og læknirinn gefur fyrirmæli um það. Við 12 ára aldur eiga börn sem meðhöndluð eru með Aptivus að skipta frá mixtúru í hylkin.

Ef notaður er stærri skammtur af Aptivus en mælt er fyrir um

Segja skal læknum frá því eins fljótt og hægt er ef notaður er stærri skammtur af Aptivus en fyrirskipaður er.

Ef gleymist að nota Aptivus

Ef barnið þitt gleymir að taka skammt af Aptivus eða ritonaviri í meira en 5 klst. skaltu bíða og gefa síðan næsta skammt af Aptivus og/eða ritonaviri á venjulegum tíma. Ef barnið þitt gleymir skammti í minna en 5 klst. skaltu gefa skammtinn strax. Síðan skaltu gefa næsta skammt af Aptivus og ritonaviri á venjulegum tíma.

Ekki á að tvöfalda skammt til að bæta upp skammt sem gleymst hefur að taka.

Ef hætt er að nota Aptivus

Sýnt hefur verið fram á að með því að taka inn alla skammta á viðeigandi tímum:

- getur aukið árangur af samsettu andretróvirulyfjameðferðinni
- getur minnkað hættuna á myndun ónæmis HIV veirunnar fyrir andretróvirulyfjunum.

Því er nauðsynlegt að halda áfram að nota Aptivus á réttan hátt eins og skýrt er frá hér ofar. Barnið þitt má EKKI hætta að nota Aptivus nema læknirinn fyrirskipi það.

Leitið til læknisins eða lyfjafræðings ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Á meðan á HIV-meðferð stendur getur líkamsþyngd, gildi blóðfitu og glúkósa aukist. Þetta er að hluta tengt betri heilsu og lífsstíl og hvað varðar blóðfitu er það stundum tengt HIV-lyfjunum sjálfum. Læknir barnsins mun gera próf vegna breytinganna.

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Það getur verið erfitt að greina á milli:

- aukaverkana vegna Aptivus
- aukaverkana vegna annarra lyfja, sem einnig er verið að nota
- fylgikvilla HIV-sýkingarinnar.

Vegna þessa er mjög nauðsynlegt að segja læknum frá öllum breytingum sem verða á heilsu barnsins þíns.

Alvarlegar aukaverkanir tengdar Aptivus:

- Afbrigðileg lifrarstarfsemi
 - Lifrabólga og fitulifur
 - Lifrabilun. Þetta getur leitt til dauða
 - Hækkuð blóðgildi gallrauða (niðurbrotsefni blóðrauða)Láttu lækinn vita ef barnið finnur fyrir:
 - Lystarleysi
 - Ógleði (magaþægindi)
 - Uppköstum og/eða gulusem geta verið einkenni lifrarkvilla
- Blæðingar
 - *Blæðing í heila. Þetta getur valdið varanlegri fötlun eða dauða og hefur komið fram hjá nokkrum sjúklingum í klínískum rannsóknum á Aptivus. Hjá meirihluta sjúklinganna gæti blæðingin hafa verið af öðrum orsökum. Til dæmis höfðu þeir annan sjúkdóm eða fengu önnur lyf sem gætu hafa valdið blæðingunni.

Hugsanlegar aukaverkanir:

Mjög algengar: geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Niðurgangur
- Ógleði (magaþægindi)

Algengar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Uppköst
- Kviðverkir (magaverkir)
- Vindgangur
- Þreyta
- Höfuðverkur
- Væg útbrot t.d. ofsakláði eða útbrot með bæði sléttum og upphleyptum rauðum dílum
- Hækkun á blóðfitum
- Meltingartruflanir

Sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum

- Fækkun rauðra og hvítra blóðkorna
- Fækkun blóðflagna
- Ofnæmisviðbrögð
- Minnkuð matarlyst
- Sykursýki
- Hækkaður blóðsykur
- Hækkuð blóðgildi kólesteróls

- Svefnleysi og aðrar svefntruflanir
- Syfja
- Sundl
- Dofi og/eða stingir og/eða verkir í fótum og höndum
- Öndunarörðugleikar
- Brjóstsviði
- Brisbólga
- Húðbólga
- Kláði
- Sinadráttur
- Vöðvaverkir
- Nýrnasjúkdómar
- Inflúensulík einkenni (vanlíðan)
- Hiti
- Þyngdartap
- Hækkuð blóðgildi brisensímsins amýlasa
- Aukning á virkni lifrarsíma
- Lifrabólga með skemmdum á lifrarfrumum af völdum eitraðra efna

Mjög sjaldgæfar: geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 1.000 einstaklingum

- Lifrabilun (sem hefur leitt til dauða)
- Lifarbólga
- Fitulífur
- Hækkun gallrauða í blóði (niðurbrotsefni blóðrauða)
- Ofþornun (þegar líkaminn hefur ekki nægilegt vatn)
- Fiturýrnun í andliti
- Blæðing í heila* (sjá hér fyrir framan)
- Hækkuð blóðgildi brisensímsins lípasa.

Frekari upplýsingar um mögulegar aukaverkanir tengdar samsettri andretróveirumeðferð:

- Blæðingar
 - Auknar blæðingar. Ef barnið þitt hefur dreyrasýki tegund A og B geta blæðingar verið auknar. Þetta getur verið í húð eða í liðum. Ef barnið færð auknar blæðingar skaltu hafa tafarlaust samband við lækinn.

Vöðvakvillar

Skýrt hefur verið frá verkjum, eymslum eða slappleika í vöðvum. Þetta hefur einkum komið fram þegar Aptivus eða aðrir próteasahemlar eru teknir með núkleósíðvirkum lyfjum. Í mjög sjaldgæfum tilvikum hafa þessir vöðvakvillar verið alvarlegir, og falið í sér niðurbrot á vöðvavef (rákvöðvalýsa).

Aðrar aukaverkanir sem geta komið fyrir hjá börnum og unglíngum

Algengustu aukaverkanirnar voru almennt svipaðar og komið hafa fram hjá fullorðnum. Uppköst, útbrot og hiti sáust oftast hjá börnum en fullorðnum.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn eða lyfjafræðing vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint **samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá Appendix V**. Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Aptivus

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á glasinu á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Geymið ekki við lægri hita en 15°C. Má ekki geyma í kæli. Má ekki frjósa. Eftir að glasið hefur fyrst verið opnað verður að nota lyfið innan 60 daga. Skrifðu dagsetninguna, þegar glasið er opnað, á merkimiðann og/eða öskjuna. Geymið ílátið í öskjunni.

Ef þú tekur eftir að meira en örþunnt lag af kristöllum er á botni glassins skaltu:

- gefa næsta skammt
- skila glasinu í apótekið eða til læknisins eins fljótt og hægt er til að fá nýjar birgðir.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða í apóteki um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Aptivus inniheldur

- Virka innihaldsefnið er tipranavir. Hver ml inniheldur 100 mg tipranavir.
- Önnur innihaldsefni eru: makrógól, E vítamín pólýetýlenglýkól succinat, hreinsað vatn, própýlenglýkól, ein/tvíglýceríð caprýl/capricsýra, súkralósi, askorbinsýra, butter mint og butter toffee bragðefni.

Lýsing á útliti Aptivus og pakkningastærðir

Aptivus mixtúra, lausn er tær gulur vökvi.

Aptivus mixtúra, lausn er fáanleg í gulbrúnum glösum sem innihalda 95 ml af mixtúru. 5 ml inntökusprauta og millistykki fylgja með til skömmtunar.

Markaðsleyfishafi

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

Framleiðandi

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður {MM/ÁÁÁÁ}

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu> og á vef Lyfjastofnunar (<http://www.serlyfjaskra.is>).