

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Aptivus 250 mg kapsuli rotob

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kapsula ratba fiha 250 mg ta' tipranavir.

Eċċipjenti b'effett magħruf: Kull kapsula ratba fiha

100.0 mg ethanol, 455.0 mg macrogolglycerol ricinoleate u 12.6 mg sorbitol

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Kapsula ratba.

Kapsuli rotob tal-ġelatina, tawwalin ta' lewn roża u fuqhom hemm stampat "TPV 250" bl-iswed.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Aptivus, li jingħata ma' doża baxxa ta' ritonavir, huwa indikat f'terapija antiretrovirali kombinata kontra l-infezzjoni bl-HIV-1 f'pazjenti adulti u adolexxenti ta' 12-il sena jew aktar li jkunu ġew ittrattati diversi drabi qabel u li għandhom il-virus rezistenti għall-enzimi multipli li jaġixxu fuq il-proteini. Aptivus għandu jintuża fi programm ta' kura antiretrovirali attiva f'kombinazzjoni f'pazjenti li ma fadallhomx għażliet terapewtiċi oħra.

Id-deċiżjoni li pazjent jibda jingħata Aptivus flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, għandha ssir fid-dawl ta' l-istorja medika tat-trattament ta' l-individwu, kif ukoll il-mod ta' kif il-mutazzjonijiet huma assoċjati ma' mediċini differenti. Testijiet ġenotipiċi jew fenotipiċi (meta disponibbli) u l-istorja tat-trattament għandhom ikunu ta' gwida meta jingħata Aptivus. Il-bidu tat-trattament għandu jqis il-kombinazzjonijiet ta' mutazzjonijiet li jistgħu jikkawunaw impatt ta' rispons nagattiv għal Aptivus, li jingħata ma' doża baxxa ta' ritonavir (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Aptivus għandu dejjem jingħata ma' doża baxxa ta' ritonavir bħala promotur farmakokinetiku, u flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħrajn. Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ritonavir għandu għalhekk dejjem jiġi konsultat qabel ma' tibda t-terapija b'Aptivus (speċjalment fit-taqsimiet li għandhom x'jaqsmu ma' kontra-indikazzjonijiet, twissijiet u effetti mhux mixtieqa).

Ir-ricetti għal Aptivus għandhom jinharġu minn tobbja b'esperjenza fil-kura ta' l-infezzjoni ta' HIV-1.

Pożoloġija

Adulti u adolexxenti (minn 12 – 18-il sena)

Id-doża rakkomandata ta' Aptivus hi ta' 500 mg, mogħtija flimkien ma' 200 mg ta' ritonavir (doża baxxa ta' ritonavir), darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.4 għal miżuri prekawzjonarji fl-adolexxenti).

Doži ta' ritonavir iktar baxxi minn 200 mg darbtejn kuljum m'għandhomx jintużaw għax jistgħu jibdlu il-profil tal-effikaċja tal-kombinazzjoni ta' mediċina.

Doża maqbuża

Il-pazjenti għandhom ikunu avżati dwar il-bżonn li Aptivus u ritonavir jittieħdu kuljum skont ir-riċetta. Jekk doża tintesa tittieħed b'iktar minn 5 sigħat, il-pazjent għandu jingħata istruzzjonijiet biex jistenna u mbagħad jieħu d-doża li jmiss ta' Aptivus u ritonavir fil-ħin regolari skedat tagħha. Jekk doża tintesa tittieħed b'inqas minn 5 sigħat, il-pazjent għandu jingħata istruzzjonijiet biex jieħu d-doża li tkun intesiet immedjatament, u mbagħad jieħu d-doża li jmiss ta' Aptivus u ritonavir fil-ħin regolari skedat tagħha.

Anzjani

Studji kliniċi dwar Aptivus ma inkludewx numri suffiċjenti ta' individwi li kellhom 65 sena jew iktar biex jiġi stabbilit jekk dawn jirrispondux b'mod differenti minn individwi iżgħar (ara sezzjoni 5.2). B'mod ġenerali, għandha tintuża kawtela fl-għoti u fil-monitoraġġ ta' Aptivus f'persuni aktar anzjani li tirrifletti frekwenza akbar ta' tnaqqis fil-funzjoni tal-fwied, tal-kliewi, jew dik kardijaka, u ta' mard ieħor jew ta' terapija oħra fl-istess ħin (ara sezzjoni 4.4).

Indeboliment epatiku

Tipranavir hu metabolizzat mis-sistema epatika. Għalhekk, l-indeboliment tal-fwied jista' jirriżulta f'espożizzjoni oġġla għal tipranavir u b'hekk jiħżien il-profil tas-sigurtà. Għalhekk, Aptivus għandu jintuża b'kawtela u jkun hemm frekwenza oġġla ta' monitoraġġ, f'pazjenti li għandhom indeboliment epatiku hafif (Child-Pugh Klassi A). Aptivus huwa kontra-indikat f'pazjenti li għandhom indeboliment moderat jew sever (Child-Pugh Klassi B jew Ċ) (ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament fid-doża m'hu meħtieġ f'pazjenti li għandhom indeboliment renali (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja tal-kapsuli Aptivus fit-tfal minn sentejn sa 12-il sena għadhom ma ġewx determinati s'issa. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjonijiet 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Barra minn hekk, aġġustamenti xierqa tad-doża fi tfal taħt it-12-il sena ma jistgħux jintlahqu b'kapsuli Aptivus. Aptivus soluzzjoni orali hija disponibbli għal tfal bejn 2 u 12-il sena (jekk jogħġbok ara l-SmPC rispettiv għal aktar dettalji).

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Aptivus fi tfal taħt is-sentejn għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Aptivus kapsuli rotob mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir għandhom jittieħdu mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontra-indikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

F'pazjenti li għandhom indeboliment epatiku minn moderat sa serju (Child-Pugh B jew Ċ).

L-għoti flimkien ta' rifampicin ma' Aptivus ma' doża baxxa fl-istess ħin ta' ritonavir hu kontra-indikat (ara sezzjoni 4.5).

Preparazzjonijiet bi hxejjex li fihom St John's wort (*Hypericum perforatum*) minhabba r-riskju li titbaxxa l-konċentrazzjoni fil-plażma ta' tipranavir u jitnaqqsu l-effetti kliniċi (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti kongunt ta' Aptivus flimkien ma' ritonavir b'doża baxxa, ma' sustanzi attivi li huma prinċipalment dipendenti fuq CYP3A għall-eliminazzjoni, u li l-konċentrazzjoni għolja tagħhom fil-plażma hija assoċjata ma' perikli serji u/jew li tista' tikkaguna l-mewt. Dawn is-sustanzi attivi jinkludu anti-arritmiċi (bħal amiodarone, bepridil, quinidine), antihistamini (bħal astemizole, terfenadine), derivati ta' ergot (bħal dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine), dawk li jagħmlu effett fuq il-movimenti ta' l-istonku u l-imsaren (bħal cisapride), antipsikotiċi (bħal pimozide, sertindole, quetiapine, lurasidone), sedattivi/ipnotiċi (bħal midazolam u triazolam mogħtijin b'mod orali) u impedituri ta' l-enzima HMG-CoA reductase (bħal simvastatin u lovastatin) (ara sezzjoni 4.5). L-użu tal-alpha-1 adrenoceptor antagonist alfuzosin u sildenafil meta jintuża għall-kura ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari wkoll. Barra minn hekk, l-ghoti kongunt ta' Aptivus flimkien ma' ritonavir b'doża baxxa u prodotti mediċinali oħra li l-eliminazzjoni tagħhom tiddependi prinċipalment fuq CYP2D6, bħall-anti-arritmiċi flecainide, propafenone u metoprolol mogħti f'falliment kardijaku (ara sezzjoni 4.5).

L-ghoti flimkien ta' colchicine ma' Aptivus/ritonavir f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Aptivus għandu jingħata ma' doża baxxa ta' ritonavir halli jkun żgurat l-effett terapewtiku tiegħu (ara sezzjoni 4.2). Jekk tipranavir u ritonavir ma jingħatawx flimkien b'mod korrett, il-livell ta' tipranavir fil-plażma jtnaqqas u b'hekk jista' ma jkollux l-effett mixtieq ta' kontra l-virus. Il-pazjenti għandhom ikunu infurmati dwar dan.

Aptivus m'huwiex kura għall-infezzjoni b'HIV-1 jew għall-AIDS. Pazjenti li jiehdu Aptivus jew xi terapija antiretrovirali oħra, jistgħu jkomplu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u kumplikazzjonijiet oħrajn assoċjati ma' l-infezzjoni b'HIV-1.

Filwaqt li soppresjoni virali b'terapija antiretrovirali effettiva għet ippruvata li tnaqqas b'mod sostanzjali r-riskju ta' trasmissjoni sesswali, riskju residwu ma jistax jiġi eskluż. Għandhom jittiehdu prekawzjonijiet skont il-linji gwida nazzjonali sabiex tiġi evitata t-trasmissjoni tal-marda.

Meta taqleb mill-kapsuli għas-soluzzjoni orali ta' Aptivus

Il-kapsuli Aptivus ma jistgħux jiġu skambjati mas-soluzzjoni orali. Meta titqabbel mal-kapsuli, l-espożizzjoni ta' tipranavir hi oġġla meta tingħata l-istess doża ta' soluzzjoni orali. Ukoll, l-għamla tas-soluzzjoni orali hi differenti minn dik tal-kapsuli, bil-kontenut għoli ta' vitamina E tkun partikolarment notevoli. Dawn iż-żewġ fatturi jistgħu jikkontribwixxu għal riskju oġġla ta' reazzjonijiet avversi (tip, frekwenza u/jew severità). Għalhekk pazjenti m'għandhomx jinqalbu mill-kapsuli Aptivus għal soluzzjoni orali ta' Aptivus (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Meta taqleb mill-kapsuli għas-soluzzjoni orali ta' Aptivus

Is-soluzzjoni orali ta' Aptivus ma tistax tiġi skambjata mal-kapsuli. Meta titqabbel mas-soluzzjoni orali, l-espożizzjoni ta' tipranavir hija anqas baxxa meta tingħata l-istess doża ta' kapsuli. Madankollu, tfal li kienu trattati qabel b'Aptivus soluzzjoni orali u jagħlqu 12-il sena għandhom jinqalbu fuq il-kapsuli, b'mod partikolari minhabba l-profil aktar favorevoli tal-profil tas-sigurtà tal-kapsuli. Ġie nnotat li t-taqleb minn soluzzjoni orali għal formulazzjoni tal-kapsula ta' Aptivus jista' jkun assoċjat ma' espożizzjoni mnaqqsa. Għalhekk, huwa rakkomandat li pazjenti li jinqalbu minn soluzzjoni orali ta' Aptivus għal kapsuli fl-eta ta' 12-il sena jiġu monitorati mill-qrib għar-rispons viroloġiku tal-programm ta' kura antiretrovirali tagħhom (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Mard tal-fwied

Aptivus huwa kontro-indikat f'pazjenti li għandhom insuffiċjenza epatika moderata jew gravi (Child-Pugh Klassi B jew Ċ). Attwalment, hemm dejta disponibbli ristretta dwar l-użu ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, f'pazjenti ko-infettati b'epatite B jew Ċ. Pazjenti li għandhom epatite B jew Ċ kronika ttrattati b'terapija retrovirali kombinata huma f'riskju akbar ta' reazzjoni epatika avversa serja jew li tista' twassal għal mewt. Aptivus għandu jingħata f'din il-popolazzjoni biss meta s-siwi potenzjali tiegħu jisboq ir-riskju potenzjali, u b'aktar monitoraġġi kliniċi u tal-laboratorju.

Fil-każ ta' terapija antivirali konkomitanti għal epatite B jew Ċ, jekk jogħġbok irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Pazjenti li għandhom ideboliment epatiku ħafif (Child-Pugh Klassi A) għandhom jiġu monitorati mill-qrib.

Pazjenti bi fwied indebolit, li jinkludi l-epatite kronika attiva, għandhom frekwenza ogħla ta' problemi fil-funzjonament tal-fwied meta jingħataw lhom terapiji kombinati u għandhom jiġu monitorati skond il-prattika standard. Aptivus ma' ritonavir għandu jiġi mwaqqad la darba jkun hemm sinjali li l-funzjoni tal-fwied qed tmur għal aghar f'pazjenti li diġà għandhom mard tal-fwied.

Aptivus mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ġie assoċjat ma' rapporti ta' epatite klinika u mewt minħabba insuffiċjenza tal-fwied. Dawn ġeneralment seħhew f'pazjenti fejn il-marda ta' l-HIV kienet avanzata u li kienu qed jieħdu diversi prodotti mediċinali. Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta jingħata Aptivus, lil pazjenti li għandhom abnormalitajiet fl-enżimi tal-fwied jew bi storja ta' epatite. Monitoraġġ aktar ta' spiss għal ALAT/ASAT għandu jiġi kkonsidrat f'dawn il-pazjenti.

It-terapija b'Aptivus m'għandhiex tiġi mibdija f'pazjenti li l-ASAT jew l-ALAT tagħhom ta' qabel it-trattament huwa ta' aktar minn 5 darbiet mil-Limitu Normali ta' Fuq (ULN) sakemm il-livell bażi ta' riferiment ta' l-ASAT/ALAT jiġi stabbilit f'livelli inqas minn 5X l-ULN, kemm-il darba s-siwi potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali.

It-terapija b'Aptivus għandha tiġi mwaqqfa meta l-pazjenti jkollhom żjidiet fl-ASAT jew l-ALAT ta' aktar minn 10X l-ULN, jew meta jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' epatite klinika waqt it-trattament. Jekk kawża oħra tiġi identifikata (eż. virus ta' l-epatite A, B jew Ċ akuta, mard tal-marrara, prodotti mediċinali oħra), allura l-għoti mill-ġdid ta' Aptivus għandu mnejn jiġi kkonsidrat la darba l-ASAT/ALAT ikunu rritornaw fil-livelli ta' riferiment bażi tal-pazjent.

Monitoraġġ tal-fwied

Il-monitoraġġ tat-testijiet epatiċi għandu jsir qabel ma tinbeda t-terapija, wara ġimagħtejn, erba' ġimgħat u mbagħad kull erba' ġimgħat sa 24 ġimgħa u eventwalment darba kull tminja sa tnax-il ġimgħa. Monitoraġġ aktar frekwenti (i.e. qabel il-bidu tat-terapija, kull ġimagħtejn waqt l-ewwel tliet xhur ta' trattament, sa 48 ġimgħa, u mbagħad kull tmin sa tnax-il ġimgħa wara dan) huwa meħtieġ li jsir meta Aptivus u doża baxxa ta' ritonavir huma amministrati lil pazjenti li għandhom livelli ta' ASAT u ALAT ogħljin, indeboliment ħafif tal-fwied, epatite B jew Ċ kronika, jew mard tal-fwied fl-isfond.

Pazjenti li qatt ma rċevew dan it-trattament qabel

Fi studju mwettaq fuq pazjenti adulti li qatt ma rċevew dan it-trattament qabel, tipranavir 500 mg ma' ritonavir 200 mg darbtejn kuljum, meta mqabbel ma' lopinavir/ritonavir, kien assoċjat ma' eċċess f'każijiet ta' żidied sinifikanti (grad 3 u 4) ta' transaminase, mingħajr vantaġġ f'termini ta' effikaċja (xejra lejn anqas effikaċja). L-istudju ġie mwaqqaf b'mod prematur wara 60 ġimgħa. Għalhekk tipranavir ma' ritonavir m'għandux jintuza f'pazjenti li qatt ma rċevew dan it-trattament qabel (ara sezzjoni 4.2).

Indeboliment renali

Peress li r-rata ta' eliminazzjoni renali ta' tipanivir hi neglīgibbli, żjieda fil-koncentrazzjonijiet tal-plażma mhix mistennija f'pazjenti b'indeboliment renali.

Emofilja

Kien hemm rapporti ta' żjieda fil-fsada, li jinkludu każijiet spontanji ta' ematoma tal-ġilda u emartrozi, f'pazjenti li kellhom emofilja ta' tip A u B, u li kienu kkurati permezz ta' impedituri ta' l-enżimi protease. F'xi pazjenti ngħata Fattur VIII addizzjonali. F'aktar minn nofs tal-każijiet rapportati, il-kura permezz ta' impedituri ta' l-enżimi protease tkomplet jew reġġet inbdiet jekk it-trattament kien twaqqaf. Dawn l-effetti ġew assoċjati mat-terapija b'mod każwali iżda l-mod kif dan jiġri għadu mhux mifhum sew. Għaldaqstant, pazjenti bl-emofilja għandhom ikunu informati dwar il-possibiltà ta' żjieda fil-fsada.

Fsada

Il-partecipanti fl-istudju RESIST li kienu qed jirċievu Aptivus ma' ritonavir kellhom riskju akbar ta' fsada; wara 24 ġimgħa r-riskju relattiv kien ta' 1.98 (95% CI=1.03, 3.80). Wara 48 ġimgħa r-riskju relattiv tnaqqas għal 1.27 (95% CI=0.76, 2.12). Ma kienx hemm skema fil-mod kif dehru l-effetti ta' fsada u ma kienx hemm xi differenza bejn gruppi ta' trattament f'parametri ta' koagulazzjoni. Is-sinifikat ta' dan l-eżitu qed jiġi mmonitorjat aktar fil-fond.

Emorraġiji intrakranjali fatali u mhux fatali (ICH) ġew rapportati f'pazjenti li kienu qed jieħdu Aptivus, li ħafna minnhom kellhom kundizzjonijiet mediċi oħra jew kienu qed jieħdu prodotti mediċinali flimkien ma' dawn li setgħu rriżultaw jew ikkontribwew għal dawn l-effetti. Madankollu, f'xi każijiet ir-rwol ta' Aptivus ma jistax jiġi eskluż. B'mod ġenerali ma ġiet osservata l-ebda skema ta' parametri ematoloġiċi anormali jew tal-koagulazzjoni fil-pazjenti jew qabel l-iżvilupp ta' ICH. Għalhekk, attwalment għadu mhux indikat li jrid ikun hemm kejl regolari tal-parametral-koagulazzjoni fil-ġestjoni ta' pazjenti fuq Aptivus.

Riskju oġġla ta' ICH kien osservat qabel f'pazjenti li għandhom marda avanzata ta' l-HIV/AIDS bħal dawk trattati fil-provi kliniċi ta' Aptivus.

F'esperimenti *in vitro*, tipranavir kien osservat li jimpedixxi l-aggregazzjoni ta' pjastrini umani f'livelli konsistenti ma' espożizzjonijiet osservati f'pazjenti li qed jirċievu Aptivus ma' ritonavir.

Fil-firien, meta nġhata flimkien ma' vitamina E kien hemm żieda fl-effetti ta' emorraġija ta' tipranavir (ara sezzjoni 5.3).

Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li jinsabu friskju ta' aktar fsada minħabba trawmjet, kirurgiji, jew kundizzjonijiet mediċi oħra, jew li qed jirċievu prodotti mediċinali magħrufa li jgħollu r-riskju ta' fsada bħal mediċini kontra l-plejtlets u anti-koagulanti jew li qed jieħdu vitamina supplementali E. Skond il-limiti ta' espożizzjoni disponibbli minn osservazzjoni tal-provi kliniċi, huwa rakkomandat li m'għandux jingħata aktar minn 1200 IU ta' vitamina E lil pazjenti kuljum.

Parametri tal-piż u metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' sseħħ żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-dem. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tal-kura, filwaqt li għaż-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Żieda oġġla ta' lipidi fid-dem ġiet osservata b'tipranavir/ritonavir milli bil-komparaturi (inibituri tal-protease oħrajn) fil-provi kliniċi. Għall-monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-dem, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b'mod klinikament xieraq.

Sindromu ta' l-attivazzjoni mill-ġdid tas-sistema immunitarja

Pazjenti infettati b'HIV b'immunità batuta b'mod serju meta jkun se jibdeu it-terapija permezz ta' mediċini antiretrovirali, magħrufa bħala CART, jistgħu jiżviluppaw reazzjonijiet infjammatorji jew infezzjonijiet minn xi mikrobi opportunistiċi u patoġeniċi li jistgħu ma jurux sintomi jew is-sintomi li jkollhom jistgħu jmorru għall-aġġar. Ġeneralment, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fl-ewwel ġimgħat jew xhur wara li tinbeda l-CART. Eżempji rilevanti huma infezzjonijiet b'cytomegalovirus retinitis, infezzjonijiet majkobatteriċi ġenerali u/jew iffokati u pneumocystis pneumonia. Kull sintomu ta' infjammazzjoni għandu jkun evalwat u għandu jinbeda trattament kif meħtieġ. Barraminhekk, ġiet osservata r-riattivazzjoni ta' *herpes simplex* u *herpes zoster* fl-istudji kliniċi b'Aptivus, mogħti ma' doża baxxa ta' ritonavir.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura.

Raxx

Kien hemm rapporti f'suġġetti li qed jingħataw Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ta' raxx minn ħafif sa moderat li jinkludi raxx urtikarju, raxx mukulopapulari u fotosensittività. Wara 48 ġimgħa ta' provi ta' Fażi III raxx ta' diversi tipi kien osservat f' 15.5% ta' l-irġiel u 20.5% tan-nisa li qed jirċievu Aptivus, li ngħata flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. Barra minn hekk, fi prova ta' interazzjoni f'nisa voluntieri b'saħħithom li ngħataw doża waħda ta' ethinyl oestradiol segwita b'Aptivus li ngħata flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, 33% tas-suġġetti żviluppaw raxx. Raxx flimkien ma' uġiġh fil-ġogi jew ebusija, griżmejn issikkati jew prurite ġeneralizzata ġew irrapporati kemm f'nisa u rġiel li kienu qed jirċievu Aptivus flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. Fil-prova klinika pedjatrika, il-frekwenza ta' raxx (il-gradi kollha, kull każwalità) għal 48 ġimgħa ta' trattament kienet oghla milli għal pazjenti adulti.

Osteonekrosi

Għalkemm l-aetjoloġija hi kkonsiderata li hi multifattorjali (li tinkludi l-użu ta' corticosteroid, il-konsum ta' alkohol, immunosuppressjoni serja, indiċi oghla tal-piż korporali), każijiet ta' osteonekrosi ġew rapportati f'pazjenti li għandhom mard avanzat ta' HIV u/jew espożizzjoni fuq tul ta' żmien għal terapija antiretrovirali kombinata (CART). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu għal parir mediku jekk ikollhom uġiġh fil-ġogi, ebusija tal-ġogi jew diffikultà fiċ-ċaqliq.

Interazzjonijiet

Il-profil ta' interazzjoni ta' tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu kumpless. Il-mekkaniżmi u l-mekkaniżmi potenzjali li jinkontribwixxu għal profil ta' interazzjonijiet ta' tipranavir huma deskritti, (ara sezzjoni 4.5).

Abacavir u zidovudine

L-użu kongunt ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' zidovudine jew abacavir, jirriżulta fi tnaqqis sinifikanti fil-koncentrazzjoni tal-plażma ta' dawn l-impedituri tat-tip nucleoside reverse transcriptase (NRTIs). Għalhekk, l-użu kongunt ta' zidovudine jew abacavir ma' Aptivus, li jingħata f'doża baxxa ta' ritonavir, mhux rakkomandat sakemm ma jkunx hemm NRTIs ohra disponibbli li huma adattati għal ġestjoni tal-pazjent (ara sezzjoni 4.5).

Impedituri ta' enzimi protease

L-użu kongunt ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' l-impedituri ta' enzimi protease amprenavir, lopinavir jew saquinavir (kull wieħed jingħata flimkien ma' ritonavir b'doża baxxa), f'reġimen ta' żewġ dożi booster, jirriżulta f'koncentrazzjonijiet sinifikanti mnaqqsa ta' dawn l-impedituri ta' enzimi protease. Tnaqqis sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet tal-plażma ta' atazanavir u żjieda notevoli fil-koncentrazzjonijiet ta' tipranavir u ritonavir ġiet osservata meta Aptivus, assoċjat ma' doża baxxa ta' ritonavir, ġew mogħtija flimkien ma' atazanavir (ara sezzjoni 4.5). Attwalment, għad m'hemmx cifri dwar ir-reazzjonijiet ta' meta tipranavir jingħata flimkien ma' ritonavir b'doża baxxa, u jintuża ma' impedituri ta' enzimi protease, minbarra dawk li hemm imniżżla fuq. Għalhekk, l-aministrazzjoni kongunta ta' tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' impedituri ta' l-enzimi protease mhix rakkomandata.

Kontraċettivi orali u oestrogens

Peress li l-livelli ta' ethinyl oestradiol huma mnaqqsa, l-amministrazzjoni kongunta tagħhom ma' Aptivus mogħti flimkien ma' ritonavir mhix rakkomandata. Miżuri alternattivi jew addizzjonali ta' kontraċezzjoni għandhom jittieħdu meta kontraċettivi orali bbażati fuq oestrogen huma mogħtija flimkien ma' Aptivus mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir (ara sezzjoni 4.5). Pazjenti li jużaw oestrogens bħala terapija ta' sostituzzjoni ormonali għandhom jiġu monitorati b'mod kliniku għal sinjali ta' defiċjenza fl-oestrogen. Nisa li jużaw oestrogens ikollhom riskju akbar li jizvillupaw raxx li ma jkunx serju.

Antikonvulsanti

Għandha tintuża l-kawtela meta jinkitbu fuq ir-riċetta carbamazepine, phenobarbital u phenytoin. Aptivus jista' jkun inqas effettiv minhabba konċentrazzjonijiet mnaqqsa ta' tipranavir fil-plażma f'pazjenti li jieħdu dawn il-mediċini flimkien.

Halofantrine, lumefantrine

Minhabba l-profil metaboliku tagħhom u r-riskju inerenti li jiġi indott torsades de pointes, l-ġhoti ta' halofantrine u lumefantrine ma' Aptivus mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, mhux rakkomandat.

Disulfiram/metronidazole

Il-kapsuli rotob ta' Aptivus fihom l-alkoħol (7% ethanol, ie 100 mg kull kapsula jew sa 200 mg kull doża) li jistgħu jikkagunaw reazzjonijiet simili għal ta' disulfiram meta jiġu mogħtija flimkien ma' disulfiram jew prodotti mediċinali oħra li jipproduċu din ir-reazzjoni (eż metronidazole).

Fluticasone

L-użu kongunt ta' tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, u fluticasone jew glucocorticoids oħrajn li huma metabolizzati b'CYP3A4 mhux rakkomandat għajr meta s-siwi potenzjali jisboq ir-riskju minn effetti sistematiċi ta' corticosteroids inkluż is-sindromu ta' Cushing u t-trażzin adrenali (ara sezzjoni 4.5).

Atorvastatin

Tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' atorvastatin fil-plażma (ara sezzjoni 4.5). Il-kombinazzjoni tagħhom mhix rakkomandata. Impedituri HMG-CoA reductase oħrajn għandhom jiġu konsidrati bħal pravastatin, fluvastatin jew rosuvastatin (ara sezzjoni 4.5). Madankollu, jekk atorvastatin huwa speċifikament meħtieġ għal ġestjoni tal-pazjent, għandu jinbeda bl-iktar doża baxxa u monitoraġġ b'kawtela huwa meħtieġ.

Omeprazole u impedituri oħrajn tal-pompa tal-proton

L-użu kkombinat ta' Aptivus ma' ritonavir ma' omeprazole, esomeprazole jew ma' impedituri oħrajn tal-pompa tal-proton mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Colchicine

F'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi u tal-fwied, tnaqqis fid-dożaġġ ta' colchicine jew interruzzjoni fil-kura b'colchicine huma rakkomandati meta jkun hemm l-ġhoti flimkien (ara sezzjoni 4.5).

Salmeterol

L-użu fl-istess hin ta' salmeterol u Aptivus, mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Bosentan

Minhabba l-epatotossicità notevoli ta' bosentan u l-potenzjal li jżid it-tossicità fil-fwied assoċjata ma' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, din il-kombinazzjoni mhijiex rakkomandata.

Twissijiet relatati ma' ċerti sustanzi mhux attivi

Minhabba li Aptivus fih ammonti żgħar ta' sorbitol, pazjenti li għandhom problemi ereditarji rari ta' intolleranza tal-fruttożju m'għandhomx jieħdu din il-mediċina.

Aptivus fih macrogolglycerol ricinoleate li jista' jikkawża taqlib fl-istonku u dijarea.

Dan il-prodott mediċinali fih 7 vol% ta' ethanol (alkoħol), i.e. sa 400 mg f'kull doża ta' kuljum, ekwivalenti 8 ml ta' birra, jew inqas minn 4 ml ta' nbid. Jagħmel il-ħsara lil dawk li jbatu mill-alkoħoliżmu.

Dan għandu jiġi kkunsidrat f'nisa tqal jew li qed iredgħu, tfal u gruppi li qegħdin f'riskju għoli bħal pazjenti b'mard fil-fwied, jew epilessija.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Il-profil ta' l-interazzjonijiet ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, huwa kumpless u jeħtieġ attenzjoni speċjali b'mod partikolari meta jingħata ma' mediċini anti-retrovirali oħra.

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Profil metaboliku ta' tipranavir

Tipranavir huwa sustrat, stimulant u impeditur tas-cytochrome P450 CYP3A. Meta jinghata ma' ritonavir bid-doża rakkomandata (ara sezzjoni 4.2), ikun hemm impediment nett ta' P450 CYP3A. Meta Aptivus jinghata flimkien ma' ritonavir f' doża baxxa, ma' mediċini li jkunu metabolizzati permezz ta' CYP3A, jista' jkun hemm bidla fil-livelli tal-plażma ta' tipranavir jew mediċini oħrajn, u b'hekk jistgħu jinbidlu l-effetti terapewtiċi u l-effetti mhux mixtieqa tal-mediċini konċernati (ara lista u dettalji ta' mediċini kkonsidrati hawn isfel). Mediċini li huma kontra-indikati b' mod partikolari minhabba l-qawwa ta' l-interazzjoni tagħhom u l-potenzjal li jikkawunaw reazzjonijiet avversi ta' natura serja, huma iddetaljati f'din is-sezzjoni u mniżżla f' sezzjoni 4.3.

Sar studju koktejl fuq 16-il volutier b' saħħithom b' għoti darbtejn kuljum ta' kapsula ta' tipranavir 500 mg ma' ritonavir 200 mg għal 10 ijiem sabiex jiġi assessjat l-effett nett fuq l-attività ta' CYP 1A2 epatiku (kaffeina), 2C9 (warfarina), 2D6 (dextromethorphan), CYP 3A4 (midazolam) kemm ta' l-imsaren/fwied u P-glycoprotein (P-gp) (digoxin). Fl-istat fiss kien hemm sensibilazzjoni sinifikanti ta' CYP 1A2 u induzzjoni żgħira ta' CYP 2C9. Kien osservat li kien hemm impediment qawwi ta' CYP 2D6 u ta' l-attività ta' CYP 3A4 kemm tal-fwied u ta' l-imsaren. L-attività P-gp hija impedita b' mod sinifikanti wara l-ewwel doża, iżda kien hemm induzzjoni żgħira fl-istat fiss. Rakkomandazzjonijiet prattiċi li joħroġu minn dan l-istudju huma murija taħt.

Studji fil-mikrozomi tal-fwied uman indikaw li tipranavir huwa impeditur għal CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 u CYP 2D6. L-effett potenzjali nett ta' tipranavir ma' ritonavir fuq CYP 2D6 hu ta' impediment, peress li ritonavir huwa impeditur CYP 2D6. L-effett nett *in vivo* ta' tipranavir ma' ritonavir fuq CYP 1A2, CYP 2C9 u CYP 2C19, jindika, minn studju preliminari, potenzjal li tipranavir ma' ritonavir jissensitizza CYP1A2 u, f'każ aktar ristrett, lil CYP2C9 u P-gp wara diversi jiem ta' trattament. Għad mhemmx dejta disponibbli li tindika jekk tipranavir jimpedixxi jew jistimulax glucuronosyl transferases.

Studji *in vitro* juru li tipranavir huwa sustrat, kif ukoll impeditur ta' P-gp.

Huwa diffiċli li wiehed jipprevedi l-effett nett ta' Aptivus mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir fil-bijodisponibilità orali u l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' mediċini li huma sustrati kemm ta' CYP3A u P-gp. L-effett nett se jvarja skond l-affinità relattiva ta' sustanzi amministrati konguntivament għal CYP3A u P-gp, u l-firxa ta' metabolizmu intestinali fl-ewwel stadji/effluss.

L-għoti kongunt ta' Aptivus u mediċini li jissensitizzaw CYP3A u/jew P-gp jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' tipranavir u jnaqqsu l-effett terapewtiku tiegħu (ara lista u dettalji ta' mediċini kkonsidrati, hawn isfel). L-għoti kongunt ta' Aptivus u prodotti mediċinali li jimpedixxu l-P-gp jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' tipranavir.

Interazzjonijiet magħrufa u teoretici bi prodotti mediċinali antiretrovirali u non-antiretrovirali magħżula huma mniżżla fit-tabella hawn taħt.

Tabella tal-interazzjonijiet

Interazzjonijiet bejn Aptivus tipranavir u prodotti mediċinali mogħtija flimkien huma mniżżla fit-tabella hawn taħt (żieda hi indikat b'hala "↑", tnaqqis b'hala "↓", u l-ebda bidla b'hala "↔", darba kuljum b'hala "QD", darbtejn kuljum b'hala "BID").

Flief jekk mhux iddikjarat mod ieħor, l-istudji msemmija hawn taħt saru bid-dożaġġ rakkomandat ta' Aptivus/r (i.e. 500/200 mg BID). Madankollu, xi studji dwar l-interazzjonijiet PK ma twettqux b'dan id-dożaġġ rakkomandat. Biss, ir-riżultati ta' hafna minn dawn l-istudji dwar l-interazzjonijiet jistgħu jiġu estrapolati għad-dożaġġ rakkomandat għax id-doži użati (eż. TPV/r 500/100 mg, TPV/r 750/200 mg) jirrapprezentaw l-estremi tal-induzzjoni tal-enzimi epatici u inibizzjoni u *bracketed* tad-dożaġġ rakkomandat ta' Aptivus/r.

Mediċini skont iż-żona terapewtika	Interazzjoni Bidla medja ġeometrika (%)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
Mediċini kontra l-infezzjoni		
Antiretrovirali		
Impedituri nucleoside u nucleotide reverse transcriptase (NRTIs)		
Billi m'hemm l-ebda impatt sinifikanti ta' analogi ta' nucleoside u nucleotide fuq is-sistema tal-enzimi P450, l-ebda aġġustament fid-dożaġġ ta' Aptivus mhu meħtieġ meta jinghata flimkien ma' dawn il-mediċini.		
Abacavir 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	C_{max} ta' Abacavir ↓ 46% AUC ta' Abacavir ↓ 36% Ir-rilevanza klinika ta' dan it-tnaqqis ma ġietx stabbilita, iżda tista' tnaqqas l-effikaċja ta' abacavir. Mekkaniżmu mhux magħruf.	L-użu fl-istess hin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' abacavir, mhuwiex rakkomandat hliet jekk ma jkun hemm l-ebda NRTIs oħrajn disponibbli li jkunu adattati għall-immaniġġjar tal-pazjent. F'każijiet bħal dawn, l-ebda aġġustament fid-dożaġġ ta' abacavir ma jista' jiġi rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Didanosine 200 mg BID, ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg BID) - 125 mg BID, < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	C_{max} ta' Didanosine ↓ 43% AUC ta' Didanosine ↓ 33% C_{max} ta' Didanosine ↓ 24% AUC ta' Didanosine ↔ Ir-rilevanza klinika ta' dan it-tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' didanosine ma ġietx stabbilita. Mekkaniżmu mhux magħruf.	Id-dożaġġ ta' didanosine miksi b'mod enteriku u kapsuli rotob ta' Aptivus, mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, għandhom ikunu separati minn intervall ta' mill-inqas sagħtejn biex tiġi evitata inkompatibilità tal-formulazzjoni.
Emtricitabine Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet	Interazzjonijiet potenzjali ma' trasportaturi tal-kliewi ma jistgħux jiġu esklużi b'mod sħiħ.	L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi. F'każ tal-ghoti fl-istess hin ta' emtricitabine u Aptivus/ritonavir, il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi evalwata qabel ma jinbeda l-ghoti flimkien.
Lamivudine 150 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	L-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti ma ġiet osservata.	L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ.
Stavudine 40 mg BID ≥ 60 kg 30 mg BID < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	L-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti ma ġiet osservata.	L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ.
Zidovudine 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	C_{max} ta' Zidovudine ↓ 49% AUC ta' Zidovudine ↓ 36% Ir-rilevanza klinika ta' dan it-tnaqqis ma ġietx stabbilita, iżda tista' tnaqqas l-effikaċja ta' zidovudine. Mekkaniżmu mhux magħruf.	L-użu fl-istess hin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' zidovudine, mhuwiex rakkomandat hliet jekk ma jkun hemm l-ebda NRTIs oħrajn disponibbli li jkunu adattati għall-immaniġġjar tal-pazjent. F'każijiet bħal dawn, l-ebda aġġustament fid-dożaġġ ta' zidovudine ma jista' jiġi rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Tenofovir 300 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	L-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti ma ġiet osservata.	L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ.

Impedituri non-nucleoside tar-reverse transcriptase (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg QD	L-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti ma ġiet osservata.	L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ.
Etravirine	C_{max} ta' etravirine ↓ 71% AUC ta' etravirine ↓ 76% C_{min} ta' etravirine ↓ 82% L-użu fl-istess hin ta' Aptivus/ritonavir ikkawża tnaqqis fl-esponiment għal etravirine li jista' jindebolixxi b'mod sinifikanti r-rispons viroloġiku għal etravirine.	L-għoti flimkien ta' etravirine u Aptivus/ritonavir mhuwiex rakkomandat.
Nevirapine Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet	Id-dejta limitata disponibbli minn studju ta' fażi IIa f'pazjenti infettati bl-HIV, tissuggerixxi li l-ebda interazzjoni sinifikanti mhi mistennija bejn nevirapine u TPV/r. Barra dan, studju b'TPV/r u NNRTI ieħor (efavirenz) ma wera l-ebda interazzjoni klinikament rilevanti (ara hawn fuq).	L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ.
Rilpivirine Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet	L-użu fl-istess hin ta' rilpivirine ma' xi inibituri tal-protease imsahhin b'ritonavir wera żieda fil-koncentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma.	Monitoraġġ mill-qrib għal sinjali ta' tossiċità b'rilpivirine u possibbilment ukoll aġġustament fid-doża ta' rilpivirine huma rakkomandati meta jingħata flimkien ma' Aptivus/ritonavir.
Impedituri tal-protease (PIs)		
<u>Skont il-linji gwida kurrenti tal-kura, terapija doppja b'impedituri tal-protease ġeneralment mhijiex rakkomandata</u>		
Amprenavir/ritonavir 600/100 mg BID	C_{max} ta' Amprenavir ↓ 39% AUC ta' Amprenavir ↓ 44% C_{min} ta' Amprenavir ↓ 55% Ir-rilevanza klinika ta' dan it-tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' amprenavir ma ġietx stabbilita. Mekkanizmu mhux magħruf.	L-użu fl-istess hin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' amprenavir/ritonavir, mhuwiex rakkomandat. Jekk madankollu t-taħlita tkun ikkunsidrata li hi meħtieġa, il-monitoraġġ tal-livelli fil-plażma ta' amprenavir hu inkoraġġit bil-qawwa (ara sezzjoni 4.4).
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD (TPV/r 500/100 mg BID)	C_{max} ta' Atazanavir ↓ 57% AUC ta' Atazanavir ↓ 68% C_{min} ta' Atazanavir ↓ 81% Mekkanizmu mhux magħruf. C_{max} ta' Tipranavir ↑ 8% AUC ta' Tipranavir ↑ 20% C_{min} ta' Tipranavir ↑ 75% Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn atazanavir/ritonavir u induzzjoni minn tipranavir/r.	L-użu fl-istess hin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' atazanavir/ritonavir, mhuwiex rakkomandat. Jekk madankollu l-għoti flimkien ikun ikkunsidrat li hu meħtieġ, monitoraġġ mill-qrib tas-sigurtà ta' tipranavir u monitoraġġ tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' atazanavir, huma inkoraġġiti bil-qawwa (ara sezzjoni 4.4).

<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>C_{max} ta' Lopinavir ↓ 47% AUC ta' Lopinavir ↓ 55% C_{min} ta' Lopinavir ↓ 70%</p> <p>Ir-rilevanza klinika ta' dan it-tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' lopinavir ma gietx stabbilita.</p> <p>Mekkanizmu mhux magħruf.</p>	<p>L-użu fl-istess hin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' lopinavir/ritonavir, mhuwiex rakkomandat.</p> <p>Jekk madankollu t-taħlita tkun ikkunsidrata li hi meħtieġa, il-monitoraġġ tal-livelli fil-plażma ta' lopinavir hu inkoraġġit bil-qawwa (ara sezzjoni 4.4).</p>
<p>Saquinavir/ritonavir 600/100 mg QD</p>	<p>C_{max} ta' Saquinavir ↓ 70% AUC ta' Saquinavir ↓ 76% C_{min} ta' Saquinavir ↓ 82%</p> <p>Ir-rilevanza klinika ta' dan it-tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' saquinavir ma gietx stabbilita.</p> <p>Mekkanizmu mhux magħruf.</p>	<p>L-użu fl-istess hin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' saquinavir/ritonavir, mhuwiex rakkomandat.</p> <p>Jekk madankollu t-taħlita ta' mediċini tkun ikkunsidrata li hi meħtieġa, il-monitoraġġ tal-livelli fil-plażma ta' saquinavir hu inkoraġġit bil-qawwa (ara sezzjoni 4.4).</p>
<p>Impedituri tal-protease minbarra dawk imniżżla hawn fuq</p>	<p>Bħalissa m'hemm l-ebda dejta disponibbli fuq l-interazzjonijiet ta' tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' impedituri tal-protease minbarra dawk imniżżla hawn fuq.</p>	<p>It-taħlita ma' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.4)</p>
<p>Impedituri tal-fużjoni</p>		
<p>Enfuvirtide Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Fi studji fejn tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir intuża bi jew mingħajr enfuvirtide, kien osservat li l-koncentrazzjoni minima ta' tipranavir fil-plażma fl-istat fiss ta' pazjenti li kienu qed jirċievu enfuvirtide kienet 45% oġġla meta mqabbel ma' pazjenti li ma kinux qed jirċievu enfuvirtide. L-ebda informazzjoni mhi disponibbli għall-parametri tal-AUC u tas-C_{max}. Interazzjoni farmakokinetika hi mekkanistalment mhux mistennija u l-interazzjoni ma kinitx ikkonfermata fi studju kkontrollat dwar l-interazzjonijiet.</p>	<p>L-impatt kliniku tad-dejta osservata, speċjalment dwar il-profil tas-sigurtà ta' tipranavir ma' ritonavir, jibqa' mhux magħruf. Madankollu, id-dejta klinika disponibbli mill-provi RESIST ma tissuggerixxi l-ebda bidla sinifikanti tal-profil tas-sigurtà ta' tipranavir ma' ritonavir meta jiġi kkombinat ma' enfuvirtide meta mqabbel ma' pazjenti kkurati b'tipranavir ma' ritonavir mingħajr enfuvirtide.</p>
<p>Impedituri tat-trasferiment ta' integrase strand</p>		
<p>Raltegravir 400 mg BID</p>	<p>C_{max} ta' Raltegravir ↔ AUC 0-12 ta' Raltegravir ↔ Raltegravir C12: ↓ 45%</p> <p>Minkejja kważi tnaqqis bin-nofs ta' C12, studji kliniċi fil-passat b'din il-kombinazzjoni ma wrewx indeboliment fir-riżultat.</p> <p>Il-mekkanizmu ta' azzjoni hu maħsub li hu induzzjoni ta' glucuronosyltransferase minn tipranavir/r.</p>	<p>L-ebda aġġustament partikulari fid-doża mhu rakkomandat.</p>

Enhancer farmakokinetiku		
Cobicistat u prodotti li fihom cobicistat	Meta jinghataw flimkien, l-esponimenti għal tipranavir u cobicistat ikunu iktar baxxi b' mod notevoli meta mqabbla ma' dawk ta' tipranavir meta jkun imsaħħaħ b' doża baxxa ta' ritonavir.	Aptivus/ritonavir m' għandhomx jinghataw fl-istess hin ma' cobicistat jew prodotti li fihom cobicistat.
Mediċini kontra l-HCV		
Boceprevir Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet	Fi studju farmakokinetiku ta' voluntiera b' saħħithom, boceprevir naqqas l-esponiment ta' ritonavir, u xi inibituri tal-protease imsaħħin b' ritonavir. L-esponiment għal boceprevir tnaqqas meta ngħata flimkien ma' lopinavir imsaħħaħ b' ritonavir jew darunavir imsaħħaħ b' ritonavir. Dawn l-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' inibituri tal-protease tal-HIV u/jew boceprevir meta jinghataw flimkien.	L-għoti flimkien ta' boceprevir ma' Aptivus/ritonavir mhuwiex rakkomandat.
Telaprevir Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet	Telaprevir jiġi metabolizzat fil-fwied minn CYP3A u hu substrat ta' glikoproteina P (P-gp), iżda enzimi oħrajn jistgħu jkunu involuti fil-metabolizmu. Meta Aptivus/ritonavir jinghata flimkien ma' telaprevir, tnaqqis jew zieda fl-esponiment għal telaprevir jistgħu jkunu mistennija. Hemm effett eteroġenu ta' telaprevir fuq il-livelli tal-mediċina fil-plażma ta' inibitur tal-protease imsaħħaħ b' ritonavir, skont l-inibituri tal-protease. Għalhekk, modifika tal-esponiment għal Aptivus ma tistax tiġi eskluża.	L-għoti flimkien ta' telaprevir ma' Aptivus/ritonavir mhuwiex rakkomandat.
Antifungali		
Fluconazole 200 mg QD (Jum 1) imbagħad 100 mg QD	Fluconazole ↔ C_{max} ta' Tipranavir ↑ 32% AUC ta' Tipranavir ↑ 50% C_{min} ta' Tipranavir ↑ 69% Mekkanizmu mhux magħruf	L-ebda aġġustamenti fid-dożaġġ m' huma rakkomandati. Doži ta' fluconazole >200 mg/kuljum mhumiex rakkomandati.
Itraconazole Ketoconazole Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet	Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mistenni li jżid il-koncentrazzjonijiet ta' itraconazole jew ketoconazole Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, il-koncentrazzjonijiet ta' tipranavir jew ritonavir jistgħu jiżdiedu mal-għoti flimkien ma' itraconazole jew ketoconazole.	Itraconazole jew ketoconazole għandhom jintużaw bl-attenzjoni (doži >200 mg/kuljum mhumiex rakkomandati).

<p>Voriconazole Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Minhabba sistemi multipli ta' isoenzimi CYP involuti fil-metaboliżmu ta' voriconazole, hu diffiċli biex wiehed ibassar l-interazzjoni ma' tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.</p>	<p>Ibbażat fuq l-interazzjoni magħrufa ta' voriconazole ma' doża baxxa ta' ritonavir (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' voriconazole) l-ghoti flimkien ta' tipranavir/r u voriconazole għandu jiġi evitat, hlief jekk evalwazzjoni tal-benefiċċju/riskju lill-pazjent tiġġustifika l-użu ta' voriconazole.</p>
<p>Mediċini kontra l-gotta</p>		
<p>Colchicine Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, il-konċentrazzjonijiet ta' colchicine jistgħu jiżdiedu mal-ghoti flimkien ma' tipranavir u doża baxxa ta' ritonavir, minhabba inibizzjoni għal tipranavir/ritonavir CYP3A u P-gp. Madankollu, tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' colchicine ma jistax jiġi eskluż għax kemm tipranavir kif ukoll ritonavir juru induzzjoni potenzjali lejn CYP3A u P-gp.</p> <p>Colchicine hu sottostrat ta' CYP3A4 u P-gp (trasportatur tal-efflus intestinali).</p>	<p>Tnaqqis fid-dożaġġ ta' colchicine jew interruzzjoni tal-kura b'colchicine huma rakkomandati f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi jew indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi jekk il-kura b'Aptivus/ritonavir tkun meħtieġa (ara sezzjoni 4.4). F'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied, l-ghoti flimkien ta' colchicine f'pazjenti fuq Aptivus/ritonavir hu kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).</p>
<p>Antibijotiċi</p>		
<p>Clarithromycin 500 mg BID</p>	<p>C_{max} ta' Clarithromycin ↔ AUC ta' Clarithromycin ↑ 19% C_{min} ta' Clarithromycin ↑ 68%</p> <p>C_{max} ta' 14-OH-clarithromycin ↓ 97% AUC ta' 14-OH-clarithromycin ↓ 97% C_{min} ta' 14-OH-clarithromycin ↓ 95%</p> <p>C_{max} ta' Tipranavir ↑ 40% AUC ta' Tipranavir ↑ 66% C_{min} ta' Tipranavir ↑ 100%</p> <p>L-inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r u P-gp (trasportatur tal-effluss intestinali) inibizzjoni minn clarithromycin.</p>	<p>Filwaqt li tibdil fil-parametri ta' clarithromycin mhumiex kkunsidrati li huma klinikament rilevanti, it-tnaqqis fl-AUC tal-metabolit 14-OH, għandu jiġi kkunsidrat għall-kura ta' infezzjonijiet ikkawżati minn <i>Haemophilus influenzae</i> li fihom il-metabolit 14-OH hu l-aktar attiv. Iż-żieda tas-C_{min} ta' tipranavir jista' jkun klinikament rilevanti. Pazjenti li jużaw clarithromycin f'doži oghla minn 500 mg darbtejn kuljum, għandhom jiġu mmonitorjati bl-attenzjoni għal sinjali ta' tossiċità ta' clarithromycin u tipranavir. Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' clarithromycin (ara l-informazzjoni dwar il-prodott ta' clarithromycin u ritonavir).</p>

<p>Rifabutin 150 mg QD</p>	<p>C_{max} ta' Rifabutin ↑ 70% AUC ta' Rifabutin ↑ 190% C_{min} ta' Rifabutin ↑ 114%</p> <p>C_{max} ta' 25-O-desacetylriofabutin ↑ 3.2 darbiet AUC ta' 25-O-desacetylriofabutin ↑ 21 darba C_{min} ta' 25-O-desacetylriofabutin ↑ 7.8 darbiet</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r</p> <p>L-ebda bidla klinikament sinifikanti ma kienet osservata fil-parametri PK ta' tipranavir.</p>	<p>Tnaqqis fid-dożaġġ ta' rifabutin b'mill-inqas 75% tas-soltu ta' 300 mg/kuljum hu rakkomandat (i.e. 150 mg kull jumejn, jew tliet darbiet kull ġimgha). Pazjenti li jkunu qed jirċievu rifabutin ma' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal żvilupp ta' avvenimenti avversi assoċjati mat-terapija b'rifabutin. Tnaqqis addizzjonali fid-dożaġġ jista' jkun meħtieġ.</p>
<p>Rifampicin</p>	<p>L-ġhoti flimkien ta' impedituri tal-protease ma' rifampicin inaqas b'mod sostanzjali l-konċentrazzjonijiet tal-impeditur tal-protease. Fil-każ ta' tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, l-użu fl-istess hin ma' rifampicin hu mistenni li jirriżulta f'livelli ta' tipranavir li ma jkunux mill-aħjar, u dan jista' jwassal għal telf ta' rispons viroloġiku u reżistenza possibbli għal tipranavir.</p>	<p>L-użu fl-istess hin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, u rifampicin, hu kontraindikant (ara sezzjoni 4.3). Sustanzi alternattivi antimikobatterjali bħal rifabutin għandhom jiġu kkunsidrati.</p>
<p>Mediċini kontra l-malarja</p>		
<p>Halofantrine Lumefantrine Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' halofantrine u lumefantrine</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r</p>	<p>Minhabba l-profil metaboliku tagħhom u r-riskju inerenti tal-induzzjoni ta' <i>torsades de pointes</i>, l-ġhoti ta' halofantrine u lumefantrine ma' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).</p>

Mediċini kontra l-konvulżjoni		
Carbamazepine 200 mg BID	<p>C_{max} totali* ta' Carbamazepine ↑ 13%</p> <p>AUC totali* ta' Carbamazepine ↑ 16%</p> <p>C_{min} totali* ta' Carbamazepine ↑ 23%</p> <p>*Carbamazepine totali = totali ta' carbamazepine u epoxy-carbamazepine ([it-tnejn huma <i>moieties</i> farmakoloġikament attivi).</p> <p>Iż-żieda fil-parametri PK ta' carbamazepine totali mhijiex mistennija li jkollha konsegwenzi kliniċi.</p> <p>C_{min} ta' Tipranavir ↓ 61% (meta mqabbel ma' dejta storika)</p> <p>It-tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' tipranavir jistgħu jirriżultaw fi tnaqqis fl-effettività.</p> <p>Carbamazepine jikkaguna CYP3A4.</p>	Carbamazepine għandu jintuża bl-attenzjoni flimkien ma' tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. Doži oghla ta' carbamazepine (> 200 mg) jistgħu jirriżultaw fi tnaqqis akbar fil-konċentrazzjonijiet ta' tipranavir fil-plażma (ara sezzjoni 4.4).
Phenobarbital Phenytoin Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet	Phenobarbital u phenytoin jikkagunaw CYP3A4.	Phenobarbital u phenytoin għandhom jintużaw bl-attenzjoni flimkien ma' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir (ara sezzjoni 4.4).
Mediċini antispasmodiċi		
Tolterodine Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet	<p>Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' tolterodine.</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 3A4 u CYP 2D6 minn tipranavir/r</p>	L-għoti flimkien mhuwiex rakkomandat.
Antagonisti tar-riċettur ta' endothelin		
Bosentan	<p>Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan jistgħu jiżiedu mal-għoti flimkien ma' tipranavir u doża baxxa ta' ritonavir.</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r</p>	L-għoti flimkien ta' bosentan u Aptivus ma' doża baxxa ta' ritonavir, mhuwiex rakkomandat. (ara sezzjoni 4.4)

Impedituri ta' HMG-CoA reductase		
<p>Atorvastatin 10 mg QD</p>	<p>C_{max} ta' Atorvastatin ↑ 8.6 darbiet AUC ta' Atorvastatin ↑ 9.4 darbiet C_{min} ta' Atorvastatin ↑ 5.2 darbiet</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r</p>	<p>L-ghoti flimkien ta' atorvastatin u Aptivus, mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, mhuwiex rakkomandat. Impedituri oħrajn ta' HMG-CoA reductase għandhom jiġu kkunsidrati, bħal pravastatin, fluvastatin jew rosuvastatin (Ara wkoll sezzjoni 4.4 u rakkomandazzjonijiet dwar rosuvastatin u pravastatin). F'każijiet fejn l-ghoti flimkien ikun meħtieġ, id-doża ta' 10 mg ta' atorvastatin kuljum m'għandhiex tinqabeż. Hu rakkomandat li tibda bl-inqas doża u jkun meħtieġ b'monitoraġġ kliniku bir-reqqa jekk (ara sezzjoni 4.4).</p>
<p>Rosuvastatin 10 mg QD</p>	<p>C_{max} ta' Rosuvastatin ↑ 123% AUC ta' Rosuvastatin ↑ 37% C_{min} ta' Rosuvastatin ↑ 6%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Mekkanizmu mhux magħruf.</p>	<p>L-ghoti flimkien ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, u rosuvastatin, għandu jinbeda bl-inqas doża (5 mg/kuljum) ta' rosuvastatin, ittritat skont ir-rispons tal-kura, u akkumpanjat b'monitoraġġ kliniku bir-reqqa għal sintomi assoċjati ma' rosuvastatin kif deskritt fuq it-tikketta ta' rosuvastatin.</p>
<p>Pravastatin Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Ibbażat fuq xebh fl-eliminazzjoni bejn pravastatin u rosuvastatin, TPV/r jista' jżid il-livelli ta' pravastatin fil-plażma.</p> <p>Mekkanizmu mhux magħruf.</p>	<p>L-ghoti flimkien ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, u pravastatin, għandu jinbeda bl-inqas doża (10 mg/kuljum) ta' pravastatin, ittritat skont ir-rispons tal-kura, u akkumpanjat b'monitoraġġ kliniku bir-reqqa għal sintomi assoċjati ma' pravastatin kif deskritt fuq it-tikketta ta' pravastatin.</p>
<p>Simvastatin Lovastatin Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>L-impedituri ta' HMG-CoA reductase simvastatin u lovastatin jiddependu ħafna fuq CYP3A għal metabolizmu.</p>	<p>L-użu fl-istess hin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' simvastatin jew lovastatin, hu kontraindikant minħabba żieda fir-riskju ta' mijopatija, li tinkludi rabdomijolosi (ara sezzjoni 4.3).</p>

PRODOTTI LI ĠEJJIN MILL-HXEJJEX		
<p>St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>) Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Il-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' tipranavir jistgħu jitnaqqsu bl-użu fl-istess hin tal-preparazzjoni li ġejja mill-ħxejjex St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>). Dan hu minħabba l-induzzjoni ta' enzimi metabolanti fil-medicina minn St John's wort.</p>	<p>Preparazzjonijiet li ġejjin mill-ħxejjex li fihom St. John's wort m'għandhomx jithalltu ma' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. L-ġhoti flimkien ta' Aptivus ma' ritonavir, ma' St. John's wort hu mistenni li jnaqqas b'mod sostanzjali l-koncentrazzjonijiet ta' tipranavir u ritonavir u jista' jirriżulta f'livelli ta' tipranavir li ma jkunux mill-aħjar, u dan jista' jwassal għal telf ta' rispons viroloġiku u reżistenza possibbli għal tipranavir.</p>
Beta agonisti li jingibdu man-nifs		
<p>Salmeterol</p>	<p>L-ġhoti fl-istess hin ta' tipranavir u doża baxxa ta' ritonavir jista' jirriżulta f'żieda fir-riskju ta' avvenimenti avversi kardjovaskulari assoċjati ma' salmeterol, li jinkludu titwil tal-QT, palpatazzjonijiet u takikardija tas-sinus.</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r.</p>	<p>L-ġhoti flimkien ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, mhuwiex rakkomandat.</p>
Kontraċettivi orali/Estroġeni		
<p>Ethinyl oestradiol 0.035 mg / Norethindrone 1.0 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)</p>	<p>C_{max} ta' Ethinyl oestradiol ↓ 52% AUC ta' Ethinyl oestradiol ↓ 43%</p> <p>Mekkanizmu mhux magħruf</p> <p>C_{max} ta' Norethindrone ↔ AUC ta' Norethindrone ↑ 27%</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>L-ġhoti fl-istess hin ma' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, mhuwiex rakkomandat. Miżuri kontraċettivi alternattivi jew addizzjonali għandhom jintużaw meta kontraċettivi orali bbażati fuq l-estroġenu jingħataw flimkien ma' Aptivus u doża baxxa ta' ritonavir. Pazjenti li jkunu qed jużaw l-estroġeni bħala terapija tas-sostituzzjoni tal-ormoni, għandhom jiġu mmonitorjati klinikament għal sinjali ta' defiċjenza tal-estroġenu (ara sezzjoni 4.4 u 4.6).</p>

Impedituri ta' phosphodiesterase 5 (PDE5)		
<p>Sildenafil Vardenafil Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>L-għoti flimkien ta' tipranavir, ma' doża baxxa ta' ritonavir ma' impedituri PDE5 hu mistenni li jżid sostanzjalment il-koncentrazzjonijiet ta' PDE5 u jista' jirriżulta f'żieda fl-avvenimenti avversi assoċjati ma' impedituri ta' PDE5, li jinkludu pressjoni baxxa, tibdil fil-viżta u prijapiżmu.</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/ r</p>	<p>Għandha tingħata attenzjoni partikulari meta tingħata riċetta għal impedituri ta' phosphodiesterase (PDE5) sildenafil jew vardenafil f'pazjenti li jkunu qed jirċievu tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. Doża sigura u effettiva ma gietx stabbilita meta jintużaw ma' Aptivus, mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. Hemm żieda fil-potenzjal għal avvenimenti avversi assoċjati ma' inibitur PDE5 (li jinkludu disturbi tal-vista, pressjoni baxxa, erezzjoni fit-tul, u sinkope).</p> <p>L-għoti flimkien ta' Aptivus/ritonavir ma' sildenafil, meta jintuża għal kura ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari, hu kontraindikata.</p>
<p>Tadalafil 10 mg QD</p>	<p>C_{max} tal-ewwel doża ta' Tadalafil ↓ 22% AUC tal-ewwel doża ta' Tadalafil ↑ 133%</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 3A4 u induzzjoni minn tipranavir/r</p> <p>C_{max} ta' Tadalafil fl-istat fiss ↓ 30% AUC ta' Tadalafil fl-istat fiss ↔</p> <p>L-ebda bidla klinikament sinifikanti ma kienet osservata fil-parametri PK ta' tipranavir.</p>	<p>Hu rakkomandat li r-riċetta għal tadalafil tingħata wara mill-inqas 7 ijiem ta' dożaġġ ta' Aptivus ma' ritonavir. Doża sigura u effettiva ma gietx stabbilita meta jintużaw ma' Aptivus, mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. Hemm żieda fil-potenzjal għal avvenimenti avversi assoċjati ma' inibitur PDE5 (li jinkludu disturbi tal-vista, pressjoni baxxa, erezzjoni fit-tul, u sinkope).</p>
Analġesiċi narkotiċi		
<p>Methadone 5 mg QD</p>	<p>C_{max} ta' Methadone ↓ 55% AUC ta' Methadone ↓ 53% C_{min} ta' Methadone ↓ 50%</p> <p>C_{max} ta' R-methadone ↓ 46% AUC ta' R-methadone ↓ 48%</p> <p>C_{max} ta' S-methadone ↓ 62% AUC ta' S-methadone ↓ 63%</p> <p>Mekkaniżmu mhux magħruf</p>	<p>Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għas-sindrome ta' meta wiehed jieqaf jieħu l-opiate. Id-dożaġġ tal-methadone jista' jkollu jizdied.</p>

<p>Meperidine Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' meperidine u jżid il-konċentrazzjonijiet tal-metabolit normeperidine.</p>	<p>Żieda fid-dożaġġ u l-użu fit-tul ta' meperidine ma' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, mhumiex rakkomandati minhabba ż-żieda fil-konċentrazzjonijiet tal-metabolit normeperidine li għandu kemm attività analġesika kif ukoll attività stimulanti tas-CNS (eż. puplesiji).</p>
<p>Buprenorphine/Naloxone</p>	<p>Buprenorphine ↔ AUC Norbuprenorphine ↓ 79% C_{max} ta' Norbuprenorphine ↓ 80% C_{min} ta' Norbuprenorphine ↓ 80%</p>	<p>Minhabba t-tnaqqis fil-livelli tal-metabolit attiv norbuprenorphine, l-għoti flimkien ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, u buprenorphine/naloxone jista' jirriżulta fi tnaqqis tal-effikaċja klinika ta' buprenorphine. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għas-sindrome ta' meta wiehed jieqaf jieħu l-opiate.</p>
<p>Immunosoppressanti</p>		
<p>Cyclosporin Tacrolimus Sirolimus Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Konċentrazzjonijiet ta' cyclosporin, tacrolimus, jew sirolimus ma jistgħux jiġu mbassra meta jingħataw flimkien ma' tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, minhabba effett konfligġenti ta' tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, fuq CYP 3A u P-gp.</p>	<p>Monitoraġġ iktar frekwenti tal-konċentrazzjoni ta' dawn il-prodotti medicinali hu rakkomandat sakemm il-livelli fid-demmm ikunu stabbilizzaw.</p>
<p>Mediċini antitrombotiċi</p>		
<p>Warfarin 10 mg QD</p>	<p>L-ewwel doża ta' tipranavir/r: C_{max} ta' S-warfarin ↔ AUC ta' S-warfarin ↑ 18% Tipranavir/r fl-istat fiss: C_{max} ta' S-warfarin ↓ 17% AUC ta' S-warfarin ↓ 12% Inibizzjoni ta' CYP 2C9 mal-ewwel doża ta' tipranavir/r, imbagħad induzzjoni ta' CYP 2C9 b'tipranavir/r fl-istat fiss</p>	<p>Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, meta kombinat ma' warfarin jista' jkun assoċjat ma' tibdil fil-valuri tal-INR (International Normalised Ratio), u jista' jaffettwa l-antikoagulazzjoni (effett tromboġeniku) jew żieda fir-riskju ta' ħruġ ta' demm. Monitoraġġ kliniku u bijoloġiku mill-qrib (kejl ta' INR) hu rakkomandat meta warfarin u tipranavir jiġu kombinati.</p>
<p>Antaċidi</p>		
<p>antaċidu bbażat fuq aluminju u magnesium QD</p>	<p>C_{max} ta' Tipranavir ↓ 25% AUC ta' Tipranavir ↓ 27% Mekkanizmu mhux magħruf</p>	<p>Id-dożaġġ ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' antaċidi, għandu jittiehed wara intervall ta' mill-inqas saġhtejn.</p>

Impedituri tal-pompa tal-proton (PPIs)		
Omeprazole 40 mg QD	<p>C_{max} ta' Omeprazole ↓ 73%</p> <p>AUC ta' Omeprazole ↓ 70%</p> <p>Effetti simili kienu osservati għall-S-enantiomer, esomeprazole.</p> <p>Induzzjoni ta' CYP 2C19 minn tipranavir/r</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>L-użu kombinat ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' jew omeprazole jew esomeprazole mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4). Jekk dan ikun inevitabbli, jista' jiġi kkunsidrat agġustament 'il fuq fid-doża għal omeprazole jew esomeprazole, ibbażat fuq ir-rispons kliniku għat-terapija. M'hemm l-ebda dejta disponibbli li tindika li agġustamenti fid-doża ta' omeprazole jew esomeprazole ser jegħlbu l-interazzjoni farmakokinetika osservata. Rakkomandazzjonijiet għal doži massimi ta' omeprazole jew esomeprazole jinsabu fl-informazzjoni tal-prodott korrispondenti. L-ebda agġustament fid-doża ta' tipranavir ma' ritonavir mhu meħtieġ.</p>
<p>Lansoprazole</p> <p>Pantoprazole</p> <p>Rabeprazole</p> <p>Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Ibbażat fuq il-profilu metabolici ta' tipranavir/r u impedituri tal-pompa tal-proton, tista' tiġi mistennija interazzjoni. Bħala riżultat ta' inibizzjoni ta' CYP3A4 u induzzjoni ta' CYP2C19 minn tipranavir/r, il-konċentrazzjonijiet ta' lansoprazole u pantoprazole fil-plażma huma diffiċli biex jitbassru. Il-konċentrazzjonijiet ta' rabeprazole fil-plażma jistgħu jonqsu bħala riżultat ta' induzzjoni ta' CYP2C19 minn tipranavir/r.</p>	<p>L-użu kombinat ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' impedituri tal-pompa tal-proton mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4). Jekk l-għoti flimkien jiġi ggudikat li hu inevitabbli, dan għandu jsir taħt monitoraġġ kliniku mill-qrib.</p>
Antagonisti ta' riċettur H2		
Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet	L-ebda dejta mhi disponibbli għal antagonisti ta' riċettur H2 flimkien ma' tipranavir u doża baxxa ta' ritonavir.	Żieda fil-pH gastriku li tista' tirriżulta minn terapija b'antagonisti ta' riċettur H2 mhix mistennija li jkollha impatt fuq il-konċentrazzjonijiet ta' tipranavir fil-plażma.
Mediċini anti-arritimiċi		
<p>Amiodarone</p> <p>Bepridil</p> <p>Quinidine</p> <p>Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretici, tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' amiodarone, bepridil u quinidine.</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r</p>	<p>L-użu fl-istess hin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' amiodarone, bepridil jew quinidine, hu kontraindikata minhabba avvenimenti potenzjalment serji u/jew ta' periklu għall-hajja (ara sezzjoni 4.3)</p>

<p>Flecainide Propafenone Metoprolol (mogħti waqt insuffiċjenza tal-qalb) Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' flecainide, propafenone u metoprolol.</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 2D6 minn tipranavir/r</p>	<p>L-użu fl-istess hin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' flecainide, propafenone jew metoprolol, hu kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)</p>
Antistamini		
<p>Astemizole Terfenadine Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' astemizole u terfenadine.</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r</p>	<p>L-użu fl-istess hin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' astemizole jew terfenadine, hu kontraindikata minhabba avvenimenti potenzjalment serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.3)</p>
Derivattivi ta' ergot		
<p>Dihydroergotamine Ergonovine Ergotamine Methylergonovine Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine u methylergonovine.</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r</p>	<p>L-użu fl-istess hin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine jew methylergonovine hu kontraindikata minhabba avvenimenti potenzjalment serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.3).</p>
Sustanzi tal-moviment gastrointestinali		
<p>Cisapride Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' cisapride.</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r</p>	<p>L-użu fl-istess hin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' cisapride, hu kontraindikata minhabba avvenimenti potenzjalment serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.3)</p>
Mediċini antipsikotiċi		
<p>Pimozide Sertindole Quetiapine Lurasidone Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' pimozide, sertindole, quetiapine u lurasidone.</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r</p>	<p>L-użu fl-istess hin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' pimozide, sertindole, quetiapine jew lurasidone hu kontraindikata minhabba avvenimenti potenzjalment serji u/jew ta' periklu għall-ħajja, li jinkludu koma (ara sezzjoni 4.3)</p>

Sedattivi/ipnotiċi		
<p>Midazolam 2 mg QD (iv)</p>	<p>L-ewwel doża ta' tipranavir/r: C_{max} ta' Midazolam ↔ AUC ta' Midazolam ↑ 5.1 darbjet</p> <p>Tipranavir/r fl-istat fiss: C_{max} ta' Midazolam ↓ 13% AUC ta' Midazolam ↑ 181%</p>	<p>L-użu fl-istess hin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, u midazolam orali, hu kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). Jekk Aptivus ma' ritonavir jingħata ma' midazolam parenterali, għandu jinbeda monitoraġġ kliniku mill-qrib għal tnaqqis respiratorju u/jew sedazzjoni fit-tul, u aġġustament fid-doża għandu jiġi kkunsidrat.</p>
<p>Midazolam 5 mg QD (po)</p>	<p>L-ewwel doża ta' tipranavir/r C_{max} ta' Midazolam ↑ 5.0 darbjet AUC ta' Midazolam ↑ 27 darba</p> <p>Tipranavir/r fl-istat fiss C_{max} ta' Midazolam ↑ 3.7 darbjet AUC ta' Midazolam ↑ 9.8 darbjet</p> <p>Ritonavir hu impeditur qawwi ta' CYP3A4 u għalhekk jaffettwa mediċini metabolizzati minn din l-enzima.</p>	
<p>Triazolam Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mistenni li jżid il-koncentrazzjonijiet ta' triazolam.</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r</p>	<p>L-użu fl-istess hin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' triazolam, hu kontraindikata minhabba avvenimenti potenzjalment serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.3)</p>
Impedituri nucleoside analogue DNA polymerase		
<p>Valaciclovir doża waħda ta' 500 mg</p>	<p>L-għoti flimkien ta' valaciclovir, tipranavir u doża baxxa ta' ritonavir ma kienx assoċjati ma' effetti farmakokinetiċi klinikament rilevanti.</p> <p>Tipranavir: ↔ Valaciclovir: ↔</p>	<p>Valaciclovir u Aptivus ma' doża baxxa ta' ritonavir, jistgħu jingħata flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.</p>
Antagonisti ta' alpha 1-adrenoreceptor		
<p>Alfuzosin</p>	<p>Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, l-għoti flimkien ta' tipranavir ma' doża baxxa ta' ritonavir u alfuzosin jirriżulta f'żieda fil-koncentrazzjonijiet tal-alfuzosin u jista' jirriżulta fi pressjoni baxxa.</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r</p>	<p>L-użu fl-istess hin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' alfuzosin, hu kontraindikata.</p>

Ohrajn		
<p>Theophylline Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Ibbażat fuq dejta minn cocktail study fejn l-AUC tal-kaffeina (substrat ta' CYP1A2) tnaqqset bi 43%, tipranavir ma' ritonavir hu mistenni li jnaqqas il-koncentrazzjonijiet ta' theophylline.</p> <p>Induzzjoni ta' CYP 1A2 minn tipranavir/r</p>	<p>Il-koncentrazzjonijiet ta' theophylline fil-plażma għandhom jiġu mmonitorjati matul l-ewwel ġimagħtejn tal-ġhotti flimkien ma' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, u d-doża ta' theophylline għandha tiżdied skont il-htieġa.</p>
<p>Desipramine Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mistenni li jżid il-koncentrazzjonijiet ta' desipramine</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 2D6 minn tipranavir/r</p>	<p>Tnaqqis fid-dożaġġ u l-monitoraġġ tal-koncentrazzjoni ta' desipramine huma rakkomandati.</p>
<p>Digoxin 0.25 mg QD iv</p> <p>Digoxin 0.25 mg QD po</p>	<p>L-ewwel doża ta' tipranavir/r C_{max} ta' Digoxin ↔ AUC ta' Digoxin ↔</p> <p>Tipranavir/r fl-istat fiss C_{max} ta' Digoxin ↓ 20% AUC ta' Digoxin ↔</p> <p>L-ewwel doża ta' tipranavir/r C_{max} ta' Digoxin ↑ 93% AUC ta' Digoxin ↑ 91%</p> <p>Inibizzjoni temporanja ta' P-gp minn tipranavir/r, segwita minn induzzjoni ta' P-gp minn tipranavir/r fl-istat fiss</p> <p>Tipranavir/r fl-istat fiss C_{max} ta' Digoxin ↓ 38% AUC ta' Digoxin ↔</p>	<p>Monitoraġġ tal-koncentrazzjonijiet ta' digoxin fis-serum hu rakkomandat sakemm jinkiseb l-istat fiss.</p>
<p>Trazodone Studju dwar l-interazzjonijiet twettaq biss b'ritonavir</p>	<p>Fi studju farmakokinetiku li sar f'voluntiera b'saħħithom, l-użu fl-istess hin ta' doża baxxa ta' ritonavir (200 mg darbtejn kuljum) ma' doża waħda ta' trazodone, wassal għal zieda tal-koncentrazzjoni fil-plażma ta' trazodone (l-AUC żdiedet bi 2.4 darbiet). Avvenimenti avversi ta' nawseja, sturdament, pressjoni baxxa u sinkope kienu osservati wara l-ġhotti flimkien ta' trazodone u ritonavir f'dan l-istudju. Madankollu, mhux magħruf jekk it-taħlita ta' tipranavir ma' ritonavir tistax tikkawża zieda akbar fl-espożizzjoni għal trazodone.</p>	<p>Din it-taħlita għandha tintuża bl-attenzjoni u doża iktar baxxa ta' trazodone għandha tiġi kkunsidrata.</p>

<p>Bupropion 150 mg BID</p>	<p>C_{max} ta' Bupropion ↓ 51% AUC ta' Bupropion ↓ 56%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>It-tnaqqis tal-livelli ta' bupropion fil-plażma x'aktarx li jsehh minhabba induzzjoni ta' attività ta' CYP2B6 u UGT minn RTV</p>	<p>Jekk l-ghoti flimkien ma' bupropion jiġi ġġudikat li hu inevitabbli, dan għandu jsir taht monitoraġġ kliniku mill-qrib għall-effikaċja ta' bupropion, mingħajr ma jinqabeż id-dożaġġ rakkomandat, minkejja l-induzzjoni osservata.</p>
<p>Loperamide 16 mg QD</p>	<p>C_{max} ta' Loperamide ↓ 61% AUC ta' Loperamide ↓ 51%</p> <p>Mekkanizmu mhux magħruf</p> <p>C_{max} ta' Tipranavir ↔ AUC ta' Tipranavir ↔ C_{min} ta' Tipranavir ↓ 26%</p>	<p>Studju farmakodinamiku dwar l-interazzjonijiet f'voluntiera b'saħħithom wera li l-ghoti ta' loperamide u Aptivus, mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma jikkawża l-ebda bidla klinikament rilevanti fir-rispons respiratorju għal carbon dioxide. Ir-rilevanza klinika tal-koncentrazzjoni mnaqqsa ta' loperamide fil-plażma mhijiex magħrufa.</p>
<p>Fluticasone propionate Studju dwar l-interazzjonijiet twettaq biss b'ritonavir</p>	<p>Fi studju kliniku fejn kapsuli ta' ritonavir 100 mg kapsuli bid ingħataw flimkien ma' 50 µg ta' fluticasone propionate minn gol-immieher (4 darbiet kuljum) għal 7 ijiem f'pazjenti b'saħħithom, il-livelli ta' fluticasone propionate fil-plażma żdiedu b'mod sinifikanti, filwaqt li l-livelli intrinsiċi ta' cortisol naqsu b'madwar 86% (90% intervall ta' kunfidenza 82-89%). Effetti akbar jistgħu jiġu mistennija meta fluticasone propionate jingħibed man-nifs. Effetti kortikosteroidi sistemici li jinkludu is-sindrome ta' Cushing u trażzin adrenali, kienu rrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu ritonavir u fluticasone propionate li jingħibed man-nifs jew minn gol-immieher; dan jista' jsehh ukoll ma' kortikosteroidi oħrajn metabolizzati permezz tal-passaġġ P450 3A, eż. budesonide. Mhux magħruf jekk it-tahlita ta' tipranavir ma' ritonavir tistax tikkawża zieda akbar fl-espożizzjoni għal fluticasone.</p>	<p>L-ghoti fl-istess hin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, u dawn il-glukokortikoidi, mhuwiex rakkomandat ħlief jekk il-benefiċċju potenzjali tal-kura jiżboq ir-riskju ta' effetti kortikosteroidi sistemici (ara sezzjoni 4.4). Tnaqqis fid-doża tal-glukokortikoidje għandha tiġi kkunsidrata flimkien ma' monitoraġġ mill-qrib ta' effetti sistemici u lokali u jew li l-pazjent jaqleb għal glukokortikoidje, li mhuwiex substrat għal CYP3A4 (eż. beclomethasone). Barra dan, f'każ ta' twaqqif tal-glukokortikoidi, tnaqqis progressiv fid-doża jista' jkollu jsir fuq perjodu itwal ta' żmien. L-effetti ta' espożizzjoni sistemika għolja għal fluticasone fuq il-livelli fil-plażma ta' ritonavir s'issa għadhom mhux magħrufa.</p>

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Tipranavir jinteraġixxi b'mod avvers ma' kontraċettivi orali. Għaldaqstant, waqt il-kura, għandu jintuża metodu alternattiv ta' kontraċezzjoni li jkun sigur u effettiv (ara sezzjoni 4.5).

Tqala

M'hemmx dejta bizzejjed dwar l-użu ta' tipranavir f'nisa tqal. Studji f'animali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. Fit-tqala, tipranavir għandu jintuża biss jekk is-siwi potenzjali tiegħu jisboq ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddiġh

B'mod konsistenti mar-rakkomandazzjoni li ommijiet infettati bl-HIV m'għandhomx ireddgħu lit-trabi tagħhom taħt l-ebda ċirkostanza biex jevitaw ir-riskju tat-tixrid ta' l-HIV wara t-tqala, l-ommijiet għandhom iwaqqfu l-irdiġh jekk qed jieħdu Aptivus.

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta klinika disponibbli dwar il-fertilità għal tipranavir. Studji ta' qabel l-użu kliniku li twettqu b'tipranavir ma wrew l-ebda effett avvers fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Sturdament, nġhas, u għeja ġew irrappurtati f'xi pazjenti. Għalhekk, il-kawtela għandha tiġi rakkomandata meta ssuq karozza jew thaddem xi makkinarju. Jekk il-pazjenti jkollhom għeja, sturdament jew nġhas, dawn għandhom jevitaw xogħol potenzjalment perikoluż bħal sewqan jew thaddim ta' makkinarju.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fost l-iktar reazzjonijiet avversi komuni rrappurtati għal Aptivus kien hemm sintomi gastrointestinali bħal dijarea u nawseja kif ukoll iperlipidimja. L-iktar reazzjonijiet avversi serji jinkludu indeboliment tal-fwied u tossiċità tal-fwied. Emorragija intrakranjali (ICH) ġiet osservata biss fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.4).

Aptivus mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ġie assoċjat ma' rapporti ta' tossiċità sinifikanti tal-fwied. Fil-provi RESIST ta' Fażi III, il-frekwenza ta' żidiet fit-transaminase kibret b'mod sinifikanti fil-każ ta' tipranavir ma' ritonavir meta mqabbel mal-komparatur. Monitoraġġ mill-qrib hu għalhekk meħtieġ f'pazjenti trattati b'Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir (ara sezzjoni 4.4).

Attwalment, hemm biss ċifri ristretti dwar l-użu ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, f'pazjenti ko-infettati b'epatite B jew Ċ. Għalhekk Aptivus għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li huma ko-infettati b'epatite B jew Ċ. Aptivus għandu jingħata f'din il-popolazzjoni biss meta s-siwi potenzjali tiegħu jisboq ir-riskju potenzjali, u b'aktar monitoraġġi kliniċi u tal-laboratorju.

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

L-evalwazzjoni ta' reazzjonijiet avversi minn dejta minn studji kliniċi dwar l-HIV-1 hi bbażata fuq l-esperjenza fil-provi kollha ta' Fażi II u III li saru fuq persuni adulti kkurati b'doża ta' 500 mg ta' tipranavir flimkien ma' 200 mg ta' ritonavir darbtejn kuljum (n=1397) u huma mnizzla hawn taħt skont il-klassi tal-organi tas-sistema u l-frekwenza skont il-kategoriji li ġejjin:

Komuni (ħafna ($\geq 1/10$); komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$)

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi assoċjati ma' Aptivus ibbażat fuq studji kliniċi u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq:

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
mhux komuni	newtrogenija, anemija, trombocitopenija
Disturbi fis-sistema immuni	
mhux komuni	sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
komuni	ipertrigliceridemija, iperlipidimja
mhux komuni	anoreksja, nuqqas ta' aptit, tnaqqis fil-piż, iperamijalasemija, iperkolesterolemija, dijabete mellitus, iperglicemija
rari	deidrazzjoni
Disturbi psikjatriċi	
mhux komuni	nuqqas ta' rqaq, problemi biex torqod
Disturbi fis-sistema nervuża	
komuni	uġiġh ta' ras
mhux komuni	sturdament, newropatija periferali, nġhas
rari	emorragija intrakranjali*
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
mhux komuni	qtuġh ta' nifs
Disturbi gastro-intestinali	
komuni hafna	dijarea, nawseja
komuni	rimettar, gass, uġiġh ta' żaqq, nefha fiż-żaqq, dispepsja
mhux komuni	marda ta' rifluss gastroesofagali, pankreatite
rari	żieda fil-livell tal-lipase
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
mhux komuni	żieda fl-enzimi tal-fwied (ALAT, ASAT), epatite ċitolitika, test tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali (ALAT, ASAT), epatite tossika
rari	insuffiċjenza tal-fwied (li tinkludi riżultat fatali), epatite, steatożi tal-fwied, iperbilirubinemija
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
komuni	raxx
mhux komuni	ħakk, eksantema
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
mhux komuni	majalġja, spażmi fil-muskoli

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
mhux komuni	kollass tal-kliewi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
komuni	għeja kbira
mhux komuni	deni, mard qisu influwenza, telqa

* ara sezzjoni Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula "Fsada" għal aktar informazzjoni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Il-karatteristiċi ta' sigurtà klinika li ġejjin (epatotossicità, iperlipidimja, każijiet ta' fsada, raxx) deheru fi frekwenza oghla fost pazjenti trattati b'tipranavir ma' ritonavir meta mqabbla mal-komparatur ta' pazjenti fil-provi ta' RESIST, jew li ġew osservati bl-għoti b'tipranavir ma' ritonavir. It-tifsira klinika ta' dawn l-osservazzjonijiet għadha ma ġietx mistharrġa sew.

Epatotossicità

Wara 48 ġimgħa ta' segwitu, il-frekwenza ta' abnormalitajiet ALAT u/jew ASAT ta' Grad 3 jew 4 kienet oghla f'pazjenti fuq tipranavir ma' ritonavir meta mqabbla ma' pazjenti bil-komparatur (10% u 3.4%, rispettivament). Analizi multivarjati wrew li l-livell bażi ta' riferiment ta' ALAT jew ASAT 'il fuq minn Grad 1 ta' DAIDS u ko-infezzjoni b'epatite B jew Ċ kienu fatturi ta' predispożizzjoni għal dawn iż-żidiet. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti setgħu jissoktaw bit-trattament b' tipranavir ma' ritonavir.

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demem jistgħu jiżiedu matul it-terapija antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Iperlipidemija

Żidiet ta' grad 3 jew 4 tat-triglycerides seħhew aktar ta' spiss bl-użu ta' tipranavir ma' ritonavir meta mqabbla ma' l-użu tal-komparatur. Fi-48 ġimgħa dawn ir-rati kienu ta' 25.2% f'pazjenti fuq tipranavir ma' ritonavir u 15.6% fil-każ tal-komparatur.

Fsada

Din ir-reazzjoni avversa ġiet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq iżda ma ġietx osservata fi provi kliniċi kkontrollati li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali (n=6300). Partecipanti fl-istudju RESIST li kienu qed jirċievu tipranavir ma' ritonavir intwerew li jinsabu friskju akbar ta' fsada; wara 24 ġimgħa r-riskju relattiv kien ta' 1.98 (95% CI=1.03, 3.80). Mat-48 ġimgħa r-riskju relattiv tnaqqas għal 1.27 (95% CI=0.76, 2.12). Ma kienx hemm skema ta' każijiet ta' fsada u ma kienx hemmx differenza bejn gruppi ta' trattament f'parametri ta' koagulazzjoni. Is-sinifikat ta' dan l-eżitu qed jiġi mmonitorjat aktar fil-fond.

Emorraġiji intrakranjali fatali u mhux fatali (ICH) ġew rapportati f'pazjenti li qed jieħdu tipranavir, li hafna minnhom kellhom kundizzjonijiet mediċi oħra jew kienu qed jieħdu prodotti mediċinali flimkien ma' dawn li setgħu rriżultaw jew ikkontribwixxu għal dawn l-każijiet. Madankollu, f'xi każijiet ir-rwol ta' tipranavir ma jistax jiġi eskluż. L-ebda skema ta' parametri ematoloġiċi anormali jew tal-koagulazzjoni ma ġiet osservata b'mod ġenerali fil-pazjenti jew qabel l-iżvilupp ta' ICH. Għalhekk, attwalment għadu mhux indikat li jrid ikun hemm kejl regolari tal-parametri tal-koagulazzjoni fil-ġestjoni ta' pazjenti fuq Aptivus.

Riskju oghla ta' ICH kien osservat qabel f'pazjenti li għandhom HIV/AIDS bhal dawk trattati fil-provi kliniċi ta' Aptivus.

Raxx

Studju dwar l-interazzjoni fin-nisa bejn tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, u ethinyl oestradiol/norethindrone wera frekwenza għolja ta' raxx mhux serju. Fil-provi ta' RESIST, ir-riskju ta' raxx kien simili bejn tipranavir ma' ritonavir u l-komparaturi (16.3% vs. 12.5%

rispettivamente; ara sezzjoni 4.4). Ma kien ebda każijiet irrapportati tas-Sindromu ta' Stevens-Johnson jew in-Nekrolisi Epidermali Tossika fil-programm ta' żvilupp kliniku ta' tipranavir.

Abnormalitajiet tal-laboratorju

Il-frekwenzi ta' riżultati abnormali tal-laboratorju li spikkaw (Grad 3 jew 4) ġew rapportati f' mill-anqas 2% tal-pazjenti fuq tipranavir ma' ritonavir li ħadu sehem fl-istudji kliniċi (RESIST-1 u RESIST-2) tal-Fażi III wara 48 ġimgħa wrew żjieda fl-ASAT (6.1%), żjieda fl-ALAT (9.7%), żjieda fl-amylase (6.0%), żjieda fil-kolesterol (4.2%), żjieda fit-trigliceridi (24.9%) u tnaqqis fl-ghadd totali ta' ċelluli bojod tad-demem, (5.7%).

Żjieda fis-CPK, majalġja, mijosite, u rarament, rabdomajoliżi, kienu ġew rapportati ma' l-użu ta' impedituri ta' l-eżima protease, b'mod partikolari meta ntużaw flimkien ma' impedituri ta' l-eżima reverse transcriptase.

Meta tinbeda t-terapija kombinanti antiretrovirali (CART), pazjenti infettati bl-HIV li għandhom sistema immunitarja batuta ħafna, jistgħu jiżviluppaw reazzjoni inflammatorja minħabba infezzjoni bla sintomi, jew minħabba li jkun hemm mikrobi opportunistiċi li jikkagunaw infezzjoni. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrapportati wkoll li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrapportat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4). Ġie osservat li kien hemm riattivazzjoni tal-virus ta' herpes simplex u herpes zoster fil-provi RESIST.

Kienu rrapportati każijiet ta' osteonekrosi, partikolarment f'pazjenti li ġeneralment għandhom fatturi ta' predispożizzjoni magħrufa, li huma morda b'HIV avanzat jew li kellhom espożizzjoni fuq tul ta' żmien għat-terapija antiretrovirali kombinata (CART). Il-frekwenza ta' din mhix magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju sabieħ tinstab id-doża adattata bit-tikketta tidher ta' tipranavir li ngħata flimkien ma' ritonavir (Prova 1182.14), 28 tifel u tifla li kien għad ma għalqux 12-il sena rċewew kapsuli ta' Aptivus. B'mod ġenerali, ir-reazzjonijiet avversi kienu simili bħal fl-adulti, ħlief li remettar, raxx u deni li kienu rapportati aktar frekwenti fi tfal milli f'adulti. L-aktar reazzjonijiet moderati jew severi frekwenti rrapportati fl-analiżi mifruxa fuq 48 ġimgħa huma nnotati hawn isfel.

L-aktar reazzjonijiet avversi moderati jew severi f'pazjenti pedjatriċi minn età ta' 12 sa 18-il sena li ħadu l-kapsuli Aptivus (rapportati f'żewġ itfal jew aktar, fil-Prova 1182.14, mifruxa fuq 48 ġimgħa, Sett t'Analiżi Shiha).

Total ta' pazjenti trattati (N)	28
Każijiet [N(%)]	
Remettar/ tqalligh	3 (10.7)
Dardir	2 (7.1)
Ugigh addominali ¹	2 (7.1)
Raxx ²	3 (10.7)
Nuqqas ta' rġad	2 (7.1)
Żieda fl-ALAT	4 (14.3)

¹ Jinkludi ugigh addominali (N=1) u dispepsja (N=1).

² Raxx li jikkonsisti f' wiehed jew aktar tat-termini ppreferuti ta' raxx, eruzzjoni ta' mediċina, raxx makulari, raxx papulari, eritema, raxx makulo-papulari, raxx minħabba l-ħakk u urtikarja.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Esperjenza fil-bnedmin b'doża eċċessiva ta' tipranavir hi limitata ħafna. L-ebda sinjali u sintomi speċifiċi ta' doża eċċessiva mhuma magħrufa. Generalment, żieda fil-frekwenza u severità oġġla ta' reazzjonijiet avversi jistgħu jirriżultaw minn doża eċċessiva.

M'hemmx antidotu magħruf għal doża eċċessiva ta' tipranavir. It-trattament ta' doża eċċessiva għandu jikkonsisti f'miżuri ġenerali ta' sostenn, li jinkludu l-monitoraġġ ta' sinjali vitali kif ukoll ta' l-istat kliniku tal-pazjent. Jekk ikun indikat, l-eliminazzjoni tat-tipranavir li ma jkunx assorbit, tista' tkun miksuba permezz ta' emeżi jew b'hasil ta' l-istonku. Jista' jintuża ukoll faħam attivatt biex jgħin fit-tneħħija tas-sustanza mhix assorbita. X'aktarx li d-dijalizi ma tkunx ta' għajjnuna minħabba li tipranavir jehel b'mod qawwi mal-proteini.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: medicini antivirali għal użu sistemiku, impedituri tal-eżzima protease, Kodiċi ATC: J05A-E09

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-virus ta' l-immunodeficijenza umana (HIV-1) jikkodifika eżzima aspartyl protease li hi essenzjali biex il-prekursuri tal-proteina virali jinqasmu u jimmaturaw. Tipranavir huwa impeditur ta' l-eżzima HIV-1 protease, mhux peptidiku, li jimpedixxi r-replikazzjoni tal-virus billi ma' jhallix il-particelli virali jimmaturaw.

Attività anti-virali *in vitro*

Tipranavir jimpedixxi r-replikazzjoni ta' razez tal-laboratorju ta' HIV-1 u ta' kampjuni kliniċi elevati, waqt studji fuq mudelli ta' infezzjoni akuta taċ-ċelluli-T, b'valuri ta' 50% u 90% ta' koncentrazzjonijiet effettivi (EC₅₀ u EC₉₀) fuq firxa bejn 0.03 sa 0.07 µM (18-42 ng/ml) u 0.07 sa 0.18 µM (42-108 ng/ml), rispettivment. Tipranavir juri attività antivirali *in vitro* kontra firxa wiesja ta' *HIV-1 group M non-clade B isolates* (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Grupp O u kampjuni iżolati ta' HIV-2 għandhom suxxettibilità mnaqqsa *in vitro* għal tipranavir b'valuri ta' EC₅₀ li jvarjaw minn 0.164-1 µM u 0.233-0.522 µM, rispettivment. Studji fuq kif jehel mal-proteini wera li l-attività antiretrovirali ta' tipranavir, tonqos b'medja ta' 3.75 darbiet meta jkun hemm serum uman.

Reżistenza

L-iżvilupp ta' reżistenza kontra tipranavir *in vitro* iseħħ bil-mod u huwa kumpless. F'esperiment partikolari li sar *in vitro* dwar ir-reżistenza, kampjun ta' HIV-1 li kien reżistenti b'87 darba għal tipranavir, ġie magħżul wara 9 xhur, u kien fi 10 punti ta' mutazzjonijiet fil-protease: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V kif ukoll, mutazzjoni oħra fiż-żona ta' fejn tinqasam il-proteina magħrufa bhala gag polyprotein CA/P2. Esperimenti ġenetiċi riversi wrew li l-preżenza ta' 6 mutazzjonijiet fil-protease (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) kienet meħtieġa biex tkun aktar minn 10 darbiet reżistenti għal tipranavir, filwaqt li meta jkun hemm ġenotip mimli bl-10 mutazzjonijiet, ikun hemm reżistenza ta' 69 darba. *In vitro*, hemm korrelazzjoni inversa bejn il-qawwa tar-reżistenza kontra tipranavir u l-kapaċità tal-virus biex jirreplika. Virusis rikombinanti li wrew ≥ 3 darbiet reżistenza għal tipranavir jikbru b'inqas minn 1% tar-rata li jikbru biha HIV-1 ta' tip selvaġġ fl-istess kundizzjonijiet. Viruses reżistenti għal tipranavir li joħroġu *in vitro* minn HIV-1 ta' tip selvaġġ juru tnaqqis fis-suxxettibilità għall-impedituri ta' l-eżzima protease amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir u ritonavir imma jibqgħu sensitivi għal saquinavir.

Permezz ta' serje ta' analiżi rigressivi fi stadji multipli tal-linja ta' referenza bażi u tal-ġenotipi li kienu ttrattati waqt l-istudji kliniċi, 16-il aċidu amminiku nstabu li kienu assoċjati ma' tnaqqis fis-suxxettibilità għal tipranavir u/jew tnaqqis ta' 48 ġimġha fl-għadd ta' viruses: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D u 84V. Il-kampjuni iżolati kliniċi li wrew tnaqqis ta' ≥10 darbiet fis-suxxettibilità ta' tipranavir kellhom 8 mutazzjonijiet

jew aktar assoċjati ma' tipranavir. Fil-provi kliniċi ta' Fażi II u III, 276 pazjent b'ġenotipi ta' trattament urew li l-mutazzjonijiet emerġenti predominanti bit-trattament ta' tipranavir kienu L33F/I/V, V82T/L and I84V. Il-kombinazzjoni tat-tlieta li huma hija ġeneralment meħtieġa għal tnaqqis fis-suxxetabilità. Mutazzjonijiet f'pożizzjoni 82 jiżvillupaw permezz ta' żewġ modi: waħda minn mutazzjoni eżistenti 82A għal 82T, u l-oħra mit-tip selvaġġ 82V għal 82L.

Reżistenza inkroċjata

Tipranavir iżomm attività ta' kontra l-vajrus sinifikanti (reżistenza < 4 darbjet aktar) kontra l-maġġoranza tal-kampjuni kliniċi ta' HIV-1 li juru tnaqqis fis-suxxettibilità ta' wara t-trattament għal impedituri protease li huma approvati attwalment: amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir u saquinavir. Mhux komuni li jkun hemm aktar minn 10 darbjet reżistenza għal tipranavir (< 2.5% tal-kampjuni ttestjati) go viruses meħuda minn pazjenti b'esperjenza ta' ħafna terapiji li ngħataw aktar minn tip wieħed ta' impeditur tal-peptide protease.

Evalwazzjoni tal-ECG

L-effett ta' tipranavir ma' doża baxxa ta' ritonavir fuq l-intervall tal-QTcF tkejjel fi studju li fih 81 persuna b'saħħithom irċivew il-kuri li ġejjin darbtejn kuljum għal 2.5 jiem: tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir f'doża supratherapewtika (750/200 mg), u placebo/ritonavir (-/200 mg). Wara aġġustament fil-linja bażi u placebo, il-medja massima tat-tibdil tal-QTcF kienet ta' 3.2 ms (1-sided 95% Upper CI: 5.6 ms) għad-doża ta' 500/200 mg u 8.3 ms (1-sided 95% Upper CI: 10.8 ms) għad-doża supratherapewtika ta' 750/200 mg. Għaldaqstant tipranavir fid-doża terapewtika ma' doża baxxa ta' ritonavir ma tawwalx l-intervall tal-QTc iżda jista' jagħmel hekk fid-doża supratherapewtika.

Dejta farmakodinamika klinikali

Din l-indikazzjoni hija bbażata fuq ir-riżultati ta' żewġ studji ta' fażi III, imwettqa f'pazjenti adulti li ġew ikkurati minn qabel b'mod qawwi (numru medjan ta' 12-il agent antiretrovirali fil-passat) bil-virus reżistenti għall-impedituri ta' protease, u fuq studju wieħed ta' fażi II li investiga l-farmakokinetika, is-sigurtà u l-effikaċja ta' Aptivus f'pazjenti adolexxenti li fil-biċċa l-kbira tagħhom kienu rċivew kura fil-passat, li kellhom bejn 12 sa 18-il sena.

Id-dejta li ġejja hija meħuda minn analiżi ta' taġħrif ta' 48 ġimġha minn studji li għadhom għaddejjin (RESIST-1 u RESIST-2) dwar il-livelli ta' RNA ta' l-HIV fil-plażma kif ukoll fl-għadd ta' ċelluli CD4. Il-provi RESIST-1 u RESIST-2 li għadhom għadejjin, huma mingħajr ordni partikolari, bit-tikketta-miftuħa, multi-ċentrali u qed isiru fuq pazjenti li rriżultaw pożittivi għal HIV u b'esperjenza ta' klassi-tripla, u dawn qed jivvalutaw it-trattament b'500 mg ta' tipranavir mogħti flimkien ma' ritonavir b'doża baxxa, (500 mg/200 mg darbtejn kuljum), kif ukoll trattament sekondarju ottimizzat (OBR) li huwa speċifiku għall-pazjent u bbażat skond ir-riżultati tat-testijiet dwar ir-reżistenza ġenotipika kif ukoll skond l-istorja medika tal-pazjent. Il-kors ta' trattament komparattiv jinkludi ritonavir mqawwi b'PI (li jkun wkoll skond l-individwu) flimkien ma' OBR. Ir-ritonavir mqawwi b'PI kien magħżul minn fost saquinavir, amprenavir, indinavir jew lopinavir/ritonavir.

Il-pazjenti kollha kienu ngħataw mill-anqas żewġ trattamenti antiretrovirali bbażati fuq l-impedituri tal-protease (PI), u meta bdew f'dan l-istudju fallilhom trattament ibbażat fuq l-impedituri tal-protease. Mill-anqas mutazzjoni ewlenija waħda fil-gene tal-protease minn fost 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V jew 90M kellha tkun preżenti fil-linja ta' referenza bażi, b'mhux aktar minn żewġ mutazzjonijiet fuq codons 33, 82, 84 jew 90.

Wara Ġimġha 8, pazjenti bil-komparatur li ssodisfaw il-parametri mfissra fil-protokoll ta' nuqqas inizjali ta' rispons viroloġiku kellhom l-għażla li jew jieqfu mit-trattament jew iduru fuq studju *roll-over* separat ta' tipranavir ma' ritonavir.

L-1483 pazjent inkluzi fl-analiżi temporanja primarja, kienu ta' età medja ta' 43 sena (firxa ta' bejn 17-80), fejn minnhom 86% kienu irġiel, 75% bojod, 13% suwed u 1% Asjatiċi. Fil-grupp ta' tipranavir u dak komparattiv, il-linja bażi ta' referenza medja ta' l-għadd ta' ċelluli ta' CD4 kienet ta' 158 u 166 ċelluli/mm³, rispettivament, (fuq firxa ta' bejn 1-1893 u 1-1184 ċelluli/mm³); il-valur tal-linja bażi

medja ta' HIV-1 RNA kienet ta' 4.79 u 4.80 log₁₀kopji/ml, rispettivament (fuq firxa ta' 2.34-6.52 u 2.01-6.76 log₁₀ kopji/ml).

Il-pazjenti kellhom espożizzjoni minn qabel għal medjan ta' 6 NRTIs, 1 NNRTI, u 4 PIs. Fiz-żewġ studji, total ta' 67% viruses ta' pazjenti kienu rezistenti u 22% kienu possibilmment rezistenti għal PIs komparaturi magħzula minn qabel. B'kollox 10% tal-pazjenti kienu użaw enfuvirtide qabel. Il-pazjenti kellhom linja ta' referenza bażi medjana ta' kampjuni ta' HIV-1 ta' 16-il mutazzjoni fil-gene tal-protease ta' HIV-1, li jinkludu wkoll valur medjan ta' 3 mutazzjonijiet prinċipali fil-gene tal-protease: D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V, u L90M. Fir-rigward ta' mutazzjonijiet fil-codons 33, 82, 84 u 90 madwar 4% ma kellhomx mutazzjonijiet, 24% kellhom mutazzjonijiet f'codons 82 (inqas minn 1% tal-pazjenti kellhom mutazzjoni f'V82L) u 90, 18% kellhom mutazzjonijiet f'codons 84 u 90 u 53% kellhom ta' lanqas mutazzjoni ewlenija f'codon 90. Pazjent wiehed li kien qed jiehu tipranavir kellu erba' mutazzjonijiet. Barra minn hekk il-maġġoranza tal-partecipanti kellhom mutazzjonijiet assoċjati kemm ma' rezistenza ta' NRTI u NNRTI. Suxxetibilità fenotipika ta' riferiment bażi giet evalwata f'454 kampjun ta' pazjent ta' riferiment bażi. Kien hemm tnaqqis medju fis-suxxetibilità ta' darbtejn għat-tip selvaġġ (WT) għal tipranavir, 12-il darba għal amprenavir, 55 darba WT għal atazanavir, 41 darba WT għal indinavir, 87 darba WT għal lopinavir, 41 darba WT għal nelfinavir, 195 darba WT għal ritonavir u 20 darba WT għal saquinavir.

Rispons ta' trattament kombinat ta' 48 ġimġha (Endpoint komposta hija mfissra hekk kif il-pazjenti jkunu kkonfermati b' ≥ 1 log RNA li taqa' mil-linja ta' referenza bażi u mingħajr ħjiel li t-trattament ifalli) għaż-żewġ studji kienu 34% bl-użu ta' tipranavir ma' ritonavir u 15% bil-komparatur. Ir-rispons għat-trattament hu preżentat għall-popolazzjoni globali (murija bl-użu ta' enfuvirtide), u dettaljata bi strata ta' PI għas-sottogrupp ta' pazjenti b'razez ġenotipikament rezistenti fit-Tabella hawn isfel.

Riżultati tar-rispons għat-trattament* f'ġimġha 48 (pazjenti b'esperjenza fi trattamenti fl-istudji RESIST-1 u RESIST-2)

studju RESIST	Tipranavir/RTV		CPI/RTV**		valur p
	n (%)	N	n (%)	N	
Popolazzjoni globali					
FAS	255 (34.2)	746	114 (15.5)	737	<0.0001
PP	171 (37.7)	454	74 (17.1)	432	<0.0001
- b'ENF (FAS)	85 (50.0)	170	28 (20.7)	135	<0.0001
- mingħajr ENF (FAS)	170 (29.5)	576	86 (14.3)	602	<0.0001
Ġenotipikament rezistenti					
LPV/r					
FAS	66 (28.9)	228	23 (9.5)	242	<0.0001
PP	47 (32.2)	146	13 (9.1)	143	<0.0001
APV/r					
FAS	50 (33.3)	150	22 (14.9)	148	<0.0001
PP	38 (39.2)	97	17 (18.3)	93	0.0010
SQV/r					
FAS	22 (30.6)	72	5 (7.0)	71	<0.0001
PP	11 (28.2)	39	2 (5.7)	35	0.0650
IDV/r					
FAS	6 (46.2)	13	1 (5.3)	19	0.0026
PP	34 (50.0)	6	1 (7.1)	14	0.0650

* Endpoint komposta hija mfissra hekk kif il-pazjenti jkunu kkonfermati b'1 log RNA li taqa' mill-linja ta' referenza bażi u mingħajr ħjiel li t-trattament ifalli

** PI/RTV komparatur : LPV/r 400 mg/100 mg darbtejn kuljum (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg darbtejn kuljum (n=23), SQV/r 1000 mg/100 mg darbtejn kuljum jew 800 mg/200 mg darbtejn kuljum (n=162), APV/r 600 mg/100 mg darbtejn kuljum (n=194)

ENF Enfuvirtide; FAS Full Analysis Set; PP Per Protocol; APV/r Amprenavir/ritonavir; IDV/r Indinavir/ritonavir; LPV/r Lopinavir/ritonavir; SQT/r Saquinavir/ritonavir

Fin medjan ikkombinat ta' 48 ġimgħa għal falliment fit-trattament għaż-żewġ studji kien ta' 115-il jum fid-driegħ ta' tipranavir ma' ritonavir u 0 t'jiem għad-driegħ komparatur (l-ebda rispons għat-trattament ma ġie imputat fil-jum 0).

Fi 48 ġimgħa ta' trattament, il-proporzjon ta' pazjenti li użaw tipranavir ma' ritonavir meta mqabbel mal-komparatur ta' PI/ritonavir b'HIV-1 RNA < 400 kopji/ml kien ta' 30% u 14% rispettivament, u b'HIV-1 RNA < 50 kopji/ml kien 23% u 10% rispettivament. Fost il-pazjenti kollha magħżula bl-addoċċ u trattati, il-bidla medja mil-livell ta' riferiment bażi f'HIV-1 RNA fl-aħħar kejl sa Ġimgħa 48 kien $-0.64 \log_{10}$ kopji/ml f'pazjenti li jirċievu tipranavir ma' ritonavir kontra $-0.22 \log_{10}$ kopji/ml li ngħataw il-komparatur ta' PI/ritonavir.

Fost il-pazjenti kollha li ntagħżlu bl-addoċċ u li ġew trattati, il-bidla medjan mil-livell ta' riferiment fl-għadd ta' ċelluli ta' CD4+ mill-aħħar kejl sa Ġimgħa 48 kien ta' +23 ċelluli/mm³ f'pazjenti li qed jirċievu tipranavir ma' ritonavir (N=740) kontra +4 ċelluli/mm³ f'pazjenti bil-komparatur PI/ritonavir (N=727).

Is-superjorità ta' tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir fuq il-komparatur, impeditur tal-protease/ritonavir kien osservat fuq il-parametri ta' effikaċja kollha f'ġimgħa 48. Ma ntweriex li tipranavir huwa superjuri għal dawn l-impedituri tal-protease tal-komparatur mqawwija f'pazjenti li fihom hemm razez suxxetibbli għal dawn l-impedituri tal-protease. Id-dejta minn RESIST turi wkoll li meta tipranavir jiġi mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir ikun hemm rispons għat-trattament ahjar fl-48 ġimgħa meta l-OBR ikun fih mediċini ġenotipiċi antiretrovirali disponibbli (eg enfuvirtide).

Attwalment, m'hemmx riżultati minn provi kkontrollati li jevalwaw l-effett ta' tipranavir fuq kif jiżviluppa klinikament l-HIV.

Popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti pedjatriċi pożittivi għal HIV, bejn l-etajiet ta' sentejn u 18-il sena kienu studjati fi studju każwali, multicentrali, bit-tikketta tidher (prova 1182.14). Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom linja ta' riferiment bażi ta' koncentrazzjoni ta' RNA ta' HIV tal-anqas ta' 1500 kopja/ml, kienu mqassma skont l-età (2 sa <6 snin, 6 sa < 12-il sena u minn 12-il sena sa 18-il sena) u magħżula każwalment sabiex jirċievu doża ta' reġimen wiehed minn tnejn ta' tipranavir ma' ritonavir: doża ta' 375 mg/m²/150 mg/m² mqabbla ma' doża 290 mg/m²/115 mg/m², flimkien ma' terapija fl-isfond ta' wiehed minn żewġ prodotti mediċinali antiretrovirali impedituri mhux ta' protease, li ġew ottimizzati b'testijiet ta' riferenza bażika għal reżistenza ġenotipika. Il-pazjenti kollha rċewew soluzzjoni orali ta' Aptivus. Il-pazjenti pedjatriċi li kellhom 12-il sena jew aktar u rċewew doża massima ta' 500 mg/200 mg darbtejn kuljum setgħu jaqilbu għal kapsuli ta' Aptivus mit-28 jum ta' studju. Il-prova vvalutat il-farmakokinetiċi s-sigurtà u t-tollerabilità, kif ukoll risponsi viroloġeniċi u immunoloġiċi sa 48 ġimgħa.

M'hemm l-ebda *data* disponibbli dwar l-effikaċja u s-sigurtà tal-kapsuli Aptivus fi tfal li għad m'għandhomx 12-il sena. Peress li l-kapsuli u s-soluzzjoni orali ta' Aptivus mhumiex bjoekwivalenti, ir-riżultati miksuba bis-soluzzjoni orali ma jistgħux jiġu estrapolati għal fuq il-kapsuli (ara wkoll sezzjoni 5.2). F'pazjenti li għandhom erja korporali superficjali ta' inqas minn 1.33 m² aġġustamenti xierqa fid-doża ma jistgħux jintlahqu bil-formulazzjoni tal-kapsula.

Il-karatteristiċi ta' riferiment bażiku u r-riżultati ewlenin ta' effikaċja wara 48 ġimgħa għal pazjenti pedjatriċi li qed jirċievu soluzzjoni orali ta' Aptivus huma murija fit-tabelli t'hawn isfel. Tagħrif minn 29 pazjent li nqalbu għal kapsula matul l-ewwel 48 ġimgħa huma preżentati. Minhabba limitazzjonijiet dwar kif kien maħsub l-istudju (eż. bidla mhix każwali skont id-deċiżjoni tal-pazjent/tabib), kull paragon bejn pazjenti li hadu il-kapsuli u s-soluzzjoni orali hu bla tifsira

Karatteristiċi ta' linja bażi għal pazjenti ta' bejn 12 -18-il sena li hadu l-kapsula

Varjabbli		Valur
Numru ta' Pazjenti		29
Età-Medjana (snn)		15.1
Generu Seeswali	% Rġiel	48.3%
Race	% Bojod	69.0%
	% Suwed	31.0%
	% Ażjatiċi	0.0%
Riferiment bażi ta' RNA għal HIV-1 (log ₁₀ kopji/ml)	Median (Min – Massimu)	4.6 (3.0 – 6.8)
	% b'VL > 100,000 kopji/ml	27.6%
Riferiment bażi CD4+ (celluli/mm ³)	Medjan (Min – Massimu)	330 (12 – 593)
	% ≤ 200	27.6%
Riferiment bażi % CD4+ celluli	Medjan (Min – Massimu)	18.5% (3.1% – 37.4%)
ADI* Preċedenti	% b' Kategorija Ċ	29.2%
Storja ta' trattament	% b'kull ARV	96.8%
	Medjan # NRTI preċedenti	5
	Medjan # NNRTI preċedenti	1
	Medjan # PI preċedenti	3

* marda li tiddefinixxi l-AIDS

Riżultati ta' effikaċja ewlenin wara 48 ġimgħa għal pazjenti ta' bejn 12 - 18-il sena li hadu l-kapsula

Punt ta' riferiment aħhari	Riżultat
Għadd ta' pazjenti	29
Punt ta' riferiment aħhari għal effikaċja primarja: % b'VL < 400	31.0%
Bidla medjana mil-linja bażi f' log ₁₀ RNA ta' HIV-1 (kopji/ml)	-0.79
Bidla medjana mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli ta' CD4+ (ċelluli/mm ³)	36
Bidla medjana mil-linja bażi fl-għadd ta' % ta' CD4+ ċelluli	3%

Analizi ta' rezistenza għal tipranavir f'pazjenti li kienu diġà trattati qabel

Ir-rati ta' rispons ta' tipranavir ma' ritonavir fl-istudju RESIST ġew assessjati skond il-linja ta' riferiment ġenotipiku u fenotipiku ta' tipranavir. Ir-relazzjonijiet bejn is-suxxetibilità fenotipika ta' riferiment għal tipranavir, il-mutazzjonijiet primarji ta' PI, mutazzjonijiet tal-protease f' kodons 33, 82, 84 u 90, il-mutazzjonijiet assoċjati mar-reżistenza ta' tipranavir, u r-rispons għat-terapija ta' tipranavir ma' ritonavir ġew assessjati.

Ta' min jinnota, il-pazjenti fl-istudji RESIST kellhom skema ta' mutazzjoni speċifika fil-linja ta' riferiment ta' mil-lanqas mutazzjoni primarja waħda ta' gene fost kodons 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V jew 90M, u mhux aktar minn żewġ mutazzjonijiet fuq kodons 33, 82, 84 jew 90.

Saru l-osservazzjonijiet li ġejjin:

- *Mutazzjonijiet primarji ta' Pis*

Analiżi sar ukoll sabiex jassessja ukoll l-eżitu viroloġiku skond l-għadd ta' mutazzjonijiet primarji ta' PIs (kull bidla fil-*protease codons* 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 u 90) preżenti fil-livell ta' riferiment bażi. Ir-rati ta' rispons kienu oġġla fil-pazjenti li qegħdin fuq tipranavir ma' ritonavir milli fil-medicina ta' tqabbil msaħħa b'ritonavir f'pazjenti fuq enfuvirtide ġdid, jew pazjenti mingħajr enfuvirtide ġdid. Madankollu, mingħajr enfuvirtide ġdid xi pazjenti bdew jitilfu l-attività antivirali bejn il-ġimgħat 4 u 8

- *Mutazzjonijiet f'protease codons 33, 82, 84 u 90*

Tnaqqis fir-rispons viroloġiku ġie osservat f'pazjenti b'razez virali li għandhom żewġ mutazzjonijiet jew aktar fil-codons tal-*protease* ta' HIV 33, 82, 84 jew 90, u li mhux qed jirċievu enfuvirtide ġdid.

- *Mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal Tipranavir*

Rispons viroloġiku għal terapija b'tipranavir ma' ritonavir ġiet evalwata permezz ta' punteġġ ta' suxxetibilità assoċjat ma' tipranavir msejjes fuq ġenotip fil-livell ta' riferiment bażi f'pazjenti b'esperjenza fit-trattament li ipparteċipaw fil-provi ta' RESIST-1 u RESIST-2. Dan il-punteġġ (li jgħodd 16-il aċidu amminiku huwa assoċjat ma' tnaqqis fis-suxxettibilità għal tipranavir u/jew tnaqqis ta' 24 ġimgħa fl-għadd tal-viruses: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D u 84V) kien applikat għal sekwenzi ta' livelli ta' riferiment bażi għal *protease* virali. Ġiet stabbilita korrelazzjoni bejn il-punteġġ ta' suxxetibilità ta' tipranavir u r-rispons għat-terapija ta' tipranavir ma' ritonavir f'ġimgħa 48.

Dan il-punteġġ ġie stabbilit mill-popolazzjoni magħzula ta' pazjenti fil-prova RESIST li għandha kriterja ta' mutazzjoni speċifika ta' inkluzjoni u għalhekk l-ekstrapolazzjoni għal popolazzjoni aktar wiesgħa teħtieġ attenzjoni

Fit-48 ġimgħa, proporzjon oġġla ta' pazjenti li jirċievu tipranavir ma' ritonavir, laħqu rispons għat-trattament li jitqabbel ma' l-impeditur tal-*protease*/ritonavir tal-komparatur għal kważi l-kombinazzjonijiet kollha possibbli ta' mutazzjonijiet ta' reżistenza ġenotipika.

Il-proporzjon ta' pazjenti li jiksbu rispons għat-trattament f'Ġimgħa 48 (tnaqqis ikkonfermat fil-viral load ta' $\geq 1 \log_{10}$ /kopji/ml meta mqabbel mal-linja ta' riferiment bażi), skond il-punteġġ ta' suxxetibilità ta' riferiment bażi u l-użu ta' enfuvirtide f'pazjenti fil-provi RESIST

	ENF ġdid	L-ebda ENF* ġdid
L-għadd ta' Punteġġi TPV għas-Suxxetibilità**	TPV/r	TPV/r
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
≥ 5	47%	13%
Pazjenti kollha	61%	29%

* Jinkludi pazjenti li ma rċevewx ENF u dawk li qabel kienu ttrattati bi u kontinwament b'ENF

** Mutazzjonijiet f'HIV *protease* fil-pożizzjonijiet L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D jew I84V

ENF Enfuvirtide; TPV/r Tipranavir ma' ritonavir

Tnaqqis sostnut ta' HIV-1 RNA sa Ġimgħa 48 kien osservat f'pazjenti li ħadu tipranavir ma' ritonavir u enfuvirtide ġdid. Jekk il-pazjenti ma rċevewx tipranavir ma' ritonavir ma enfuvirtide ġdid, deher tnaqqis fir-rispons f' Ġimgħa 48, meta mqabbel ma' l-użu ta' enfuvirtide ġdid (Ara Tabella isfel).

Tnaqqis medju fil-viral load mil-livell ta' riferiment sa ġimgha 48, skond il-punteġġ ta' riferiment bażi dwar mutazzjonijiet għal tipranavir u l-użu ta' enfuvirtide f'pazjenti fil-provi ta' RESIST.

	ENF ġdid	L-ebda ENF* ġdid
L-ġhadd ta' Punteġġi TPV għas-Suxxetibilità**	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
Pazjenti kollha	-2.0	-1.0

* Jinkludi pazjenti li ma rċevewx ENF u dawk li qabel kienu ttrattati bi u kontinwament b'ENF

** Mutazzjonijiet f'HIV protease fil-pożizzjonijiet L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D jew I84V

ENF Enfuvirtide; TPV/r Tipranavir ma' ritonavir

- *Reżistenza fenotipika għal tipranavir*

Żieda fil-bidla tal-linja bażi ta' riferiment fenotipiku għal tipranavir f'kampjuni iżolati hija korrelata ma tnaqqis fir-rispons viroloġiku. Kampjuni iżolati b'bidla fil-linja ta' riferiment ta' bejn >0 sa 3 huma kkonidrati suxxetibbli: kampjuni iżolati b'bidla ta' bejn >3 sa 10 għandhom suxxetibilità mnaqqsa; Kampjuni iżolati b'bidliet ta' >10 huma reżistenti.

Konkluzjonijiet dwar ir-rilevanza ta' mutazzjonijiet partikolari jew skemi mutazzjonali huma suġġetti għal bidla skond dejta addizzjonali pendenti, u huwa rakkomandat li dejjem għandek tikkonsulta sistemi ta' interpretazzjoni attwali meta tiġi biex tanalizza riżultati ta' testijiet ta' reżistenza.

5.2 Tagħrif farmakokinetiku

Huwa essenzjali li sabiex tintlaħaq konċentrazzjoni effettiva ta' tipranavir fil-plażma tipranavir jinghata flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.2). Ritonavir jaġixxi billi jimpedixxi ċ-ċitokroma epatika P450 CYP3A, P-glycoprotein (P-gp) efflux pump ta' l-imsaren u possibbilment ċ-ċitokroma ta' l-imsaren P450 CYP3A ukoll. Prova b'diversi dożi fuq 113-il voluntiera rġiel u nisa f'saħħithom, li rriżultaw negattivi għal HIV, uriet li ritonavir iżid l-AUC_{0-12h}, C_{max} and C_{min} u jnaqqas ir-rata ta' l-eliminazzjoni totali mill-ġisem ta' tipranavir. Meta 500 mg ta' tipranavir jinghata flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir (200 mg; darbtejn kuljum), dan kien assoċjat ma' żieda ta' 29 darba fil-medja ġeometrika fissa tal-konċentrazzjoni ta' tipranavir fil-plażma ta' fil-ġhodu, meta mqabbel ma' doża ta' 500 mg mogħtija darbtejn kuljum mingħajr ritonavir.

Assorbiment

L-assorbiment ta' tipranavir fil-bniedem huwa limitat, għalkemm ma kienx kwantifikat b'mod assolut. Tipranavir huwa sustrat ta' P-gp, impeditur dgħajjed ta' P-gp u jidher li jista' jkun anke aġent induċenti ta' P-gp. Id-dejta tissuġerixxi li, minkejja li ritonavir huwa impeditur ta' P-gp, l-effett nett ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, fir-reġimen tad-doża proposta fl-istat fiss, hu ta' induzzjoni għal P-gp. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jintlaħqu f'bejn siegħa u 5 sigħat wara li tkun ingħatat id-doża u skond il-qawwa tad-doża. Meta jinghataw dożi ripetuti, il-konċentrazzjonijiet ta' tipranavir fil-plażma huma aktar baxxi minn dawk mistennija fuq doża waħda, aktarx minhabba s-sensitizzazzjoni ta' l-enżimi epatici. L-istat fiss jinlaħaq fil-biċċa l-kbira tas-suġġetti, wara 7 t'ijiem bit-trattament tad-doża. Meta tipranavir jinghata ma' ritonavir b'doża baxxa, jkollu farmakokinetika lineari waqt stat fiss.

Dożaġġ b'kapsuli ta' Aptivus 500 mg darbtejn kuljum flimkien ma' 200 mg ritonavir darbtejn kuljum għal bejn ġimagħtejn sa 4 ġimghat u mingħajr restrizzjoni ta' ikel irriżulta f'konċentrazzjoni medja l-aktar għolja ta' tipranavir fil-plażma (C_{max}) ta' $94.8 \pm 22.8 \mu\text{M}$ għal pazjenti femminili ($n=14$) u $77.6 \pm 16.6 \mu\text{M}$ għal pazjenti maskili ($n=106$), li sehhet f'madwar 3 sigħat wara t-tehid. Il-konċentrazzjoni medja l-aktar baxxa ta' l-istat fiss qabel id-doża ta' filgħodu kienet ta' $41.6 \pm 24.3 \mu\text{M}$ għal pazjenti nisa u $35.6 \pm 16.7 \mu\text{M}$ għal pazjenti rġiel. L-AUC ta' tipranavir fuq intervall medju ta' dożaġġ ta' 12-il siegħa kienet ta' $851 \pm 309 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ ($CL=1.15 \text{ l/h}$) għal pazjenti nisa u $710 \pm 207 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ ($CL=1.27 \text{ l/h}$) għal pazjenti rġiel. Il-*half-life* medja kienet ta' 5.5 (nisa) jew 6.0 sigħat (irġiel).

L-effetti ta' l-ikel fuq l-assorbiment mill-ħalq

L-ikel itejjeb it-tollerabilità ta' tipranavir ma' ritonavir. Għalhekk Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, għandu jingħata ma' l-ikel.

L-assorbiment ta' tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mnaqqas fil-preżenza ta' antaċidi (ara sezzjoni 4.5).

Distribuzzjoni

Tipranavir jehel b' mod qawwi mal-proteini tal-plażma (>99.9%). Minn kampjuni kliniċi meta tipranavir ingħata mingħajr ritonavir, instab li kampjuni kliniċi mehuda minn voluntiera f'saħħithom u pazjenti pożittivi għal HIV-1, kellhom valur medju kważi l-istess, tal-proporzjon ta' tipranavir liberu fil-plażma (voluntiera f'saħħithom $0.015\% \pm 0.006\%$; suġġetti pożittivi għal HIV $0.019\% \pm 0.076\%$). Il-livelli totali ta' tipranavir fil-plażma f'dawn il-kampjuni, kien bejn 9 u $82 \mu\text{M}$. Il-proporzjon ta' tipranavir li ma jehilx deher li ma jiddependix fuq l-konċentrazzjoni totali fuq din il-firxa ta' konċentrazzjonijiet.

Ma kienx hemm studji mwettqa sabiex tiġi stabbilita d-distribuzzjoni ta' tipranavir fil-fluwidu ċerebrospinali uman u s-semen.

Bijotrasformazzjoni

Studji fuq il-metaboliżmu *in vitro* fuq mikrosomi tal-fwied uman, indikaw li CYP3A4 hija l-isoform prinċipali ta' CYP li tiehu sehem fil-metaboliżmu ta' tipranavir.

Ir-rata ta' l-eliminazzjoni mill-ġisem ta' meta jingħata tipranavir mill-ħalq, tonqos meta jingħata ma' ritonavir li jista' jikkaguna tnaqqis fir-rata ta' tneħħija tas-sustanza *first pass* fis-sistema gastro-intestinali, kif ukoll fil-fwied.

Il-metaboliżmu ta' tipranavir fil-preżenza ta' doża baxxa ta' ritonavir hu minimu. Studju fil-bniedem permezz ta' ^{14}C -tipranavir (500 mg ^{14}C -tipranavir ma' ritonavir 200 mg, darbtejn kuljum), irriżulta li tipranavir mhux mibdul kien aktar predominanti u kien jammonta għal 98.4% jew iżjed tar-radjuattività totali tal-plażma li kienet qed tiċċirkula 3, 8, jew 12-il siegħa wara li ttiehdet id-doża. Kienu f'it wisq il-metaboliti li nstabu fil-plażma u dawn kienu f'ammonti ta' traċċi (0.2% jew anqas tar-radjuattività fil-plażma). Fl-ippurgar, tipranavir mhux mibdul, kien jirrapreżenta l-biċċa l-kbira tar-radjuattività li kien hemm (79.9% tar-radjuattività fl-ippurgar). L-aktar metabolit ta' tipranavir li nstab fl-ippurgar kien il-hydroxyl u ta riżultat ta' 4.9% tar-radjuattività ta' l-ippurgar (3.2% tad-doża). Instabu traċċi ta' tipranavir mhux mibdul fl-awrina (0.5% tar-radjuattività fl-awrina). L-aktar metabolit abbondanti fl-awrina kien glucuronide conjugate li kien jirrapreżenta 11.0% tar-radjuattività fl-awrina (0.5% tad-doża).

Eliminazzjoni

L-ghoti ta' ^{14}C -tipranavir lis-suġġetti ($n = 8$) li ħadu 500 mg ta' tipranavir ma' 200 mg ta' ritonavir darbtejn kuljum, f'doži biex jintlaħaq l-istat fiss, wera li r-radjuattività (medja ta' 82.3%) l-aktar għolja kienet eliminata fl-ippurgar, filwaqt li kien biss ammont medju ta' 4.4% tad-doża radjuattiva li kienet irkuprata mill-awrina. Barra minn hekk, l-ogħla radjuattività (56%) kienet eliminata bejn 24 u 96 siegħa wara t-tehid tad-doża. Il-valur medju effettiv tal-half life ta' l-eliminazzjoni ta' tipranavir ma' ritonavir f'voluntiera b'saħħithom ($n = 67$) u f'pazjenti adulti infettati bl-HIV ($n = 120$) kien ta' madwar 4.8 u 6.0 sigħat, rispettivament, waqt l-istat fiss u wara li ntużat doża ta' 500 mg/200 mg, darbtejn kuljum ma' iklha hafifa.

Popolazzjonijiet speċjali

Għalkemm id-dejta disponibbli f'dan l-istadju hi attwalment ristretta biex tippermetti analiżi definittiva, din tindika li l-profil farmakokinetiku mhux mibdul f'persuni aktar anzjani u hu komparabbli bejn ir-razzes. B'kuntra, l-evalwazzjoni ta' l-istat fiss ta' koncentrazzjonijiet minimi ta' tipranavir fil-plażma f'10-14-il siegħa wara li tingħata d-doża mill-istudji ta' RESIST-1 u RESIST-2 turi li n-nisa ġeneralment għandhom koncentrazzjonijiet ta' tipranavir oġhla mill-irġiel. Wara erba' ġimgħat ta' 500 mg ta' Aptivus ma' 200 mg ta' ritonavir (darbtejn kuljum), il-koncentrazzjoni minima medja ta' tipranavir fil-plażma kienet ta' 43.9 µM għan-nisa u 31.1 µM għall-irġiel. Din id-differenza fil-koncentrazzjonijiet m'għandiex bżonn ta' aġġustament tad-doża.

Indeboliment renali

Il-farmakokinetika ta' tipranavir ma' gietx mistharrġa f'pazjenti li għandhom indeboliment renali. Madankollu, la darba r-rata ta' eliminazzjoni awrinali ta' tipranavir hija ftit li xejn, mhux mistenni li jkun hemm tnaqqis fir-rata ta' l-eliminazzjoni mill-ġisem f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi.

Indeboliment epatiku

Waqt studju fejn 9 pazjenti li kellhom indeboliment ħafif tal-fwied (Child-Pugh A) ġew mqabbla ma' 9 kontrolli, instab li meta ntużat doża waħda jew doži ripetuti, id-dispożizzjoni farmakokinetika għal tipranavir u ritonavir żdiedet, iżda xorta kienet fil-medda osservata waqt l-istudji kliniċi. M'hemmx bżonn ta' aġġustamenti fid-doži f'pazjenti b'indeboliment ħafif tal-fwied imma l-pazjenti għandhom jiġu monitorati mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

L-influenza ta' indeboliment moderat (Child-Pugh B) jew qawwi (Child-Pugh C) tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' doži multipli ta' tipranavir jew ritonavir għadha ma' gietx mistharrġa. Tipranavir huwa kontra-indikat f'indeboliment epatiku moderat jew serju (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-soluzzjoni orali intweriet li għandha bijodisponibilità oġhla mill-formulazzjoni tal-kapsula ratba.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Saru studji tossikoloġiċi fuq l-annimali b'tipranavir biss, fuq ġriedien, firien u klieb, u b'tipranavir flimkien ma' ritonavir (bi proporzjon ta' 3.75:1 w/w) fuq firien u klieb. Meta ntuża tipranavir flimkien ma' ritonavir ma' nstab l-ebda effett tossiku addizzjonali meta mqabbel ma' dak użat meta tipranavir kien ingħata waħdu fl-istudju tossikoloġiċi.

L-effetti ewlenin ta' l-użu ripetut ta' tipranavir fuq l-ispeċi kollha li ġew studjati minhabba l-effetti tossiċi, kienu fuq l-apparat gastro-intestinali (emesi, ippurgar merħi u dijarrea) u l-fwied (ipertrofija). L-effetti kienu reversibbli meta waqaf it-trattament. Il-bidliet addizzjonali kienu jinkludu fsada fil-firien meta ngħataw doži għoljin (speċifiċi għal firien). Il-fsada osservata fil-firien kienet assoċjata ma' *prothrombin time* (PT) mdewwem, *activated partial thromboplastin time* (APTT) u tnaqqis f'fatturi li huma dipendenti fuq il-vitamina K. L-għoti flimkien ta' tipranavir ma' vitamina E f'għamla ta' TPGS (d-alphatocopherol polyethylene glycol 1000 succinate) minn 2322 IU/m² 'il fuq fil-firien irriżultaw f'żieda sinifikanti fl-effetti tal-parametri ta' koagulazzjoni, każijiet ta' fsada u mwiet. Fi studji ta' qabel l-użu kliniku fi klieb, ma' deher ebda effett fuq il-parametri ta' koagulazzjoni. L-għoti flimkien ta' tipranavir u vitamina E ma' ġie studjat fil-klieb.

Il-maġġoranza ta' l-effetti fi studji dwar l-effetti tat-tossiċità minhabba doži ripetuti deheru f'livelli ta' espożizzjoni sistematiċi li huma ekwivalenti għal jew anke taħt il-livelli għall-espożizzjoni tal-bniedem fid-doża klinika rakkomandata.

Fi studji *in vitro*, tipranavir instab li jimpedixxi l-aggregazzjoni ta' plejtlets meta intużaw plejtlets tal-bniedem (ara sezzjoni 4.4) u thromboxane A2 binding f'mudell ta' ċelluli *in vitro* f'livelli konsistenti ma' l-espożizzjoni osservata f'pazjenti li qed jirċievu Aptivus ma' ritonavir. L-implikazzjonijiet kliniċi ta' dawn ir-riżultati m'humix magħrufa.

Fi studju mwettaq fuq il-firien b'tipranavir flivelli ta' espożizzjoni sistematika (AUC) ekwivalenti għall-espożizzjoni tal-bniedem fid-doża klinika rakkomandata, ma dehru l-ebda effetti avversi fuq tghammir jew fertilità. Fid-doži maternali li jipproduċu livelli ta' espożizzjoni sistematiki simili għal jew taht id-doża klinika rakkomandata, tipranavir ma pproduċiex effetti teratoġeniċi. Fl-espożizzjonijiet ta' tipranavir fil-firien 0.8 darbiet aktar mill-espożizzjoni tal-bniedem tad-doża klinika, kienet osservata tossiċità fetali (tnaqqis ta' ossifikazzjoni sternebrae u piżijiet tal-ġisem). Fi studju ta' l-iżvilupp ta' qabel jew wara t-twelid b'tipranavir fil-firien, l-impediment għall-iżvilupp tal-frieh kien osservat f'doži tossiċi maternali ta' madwar 0.8 darbiet l-espożizzjoni tal-bniedem.

Studji dwar il-kanċeroġeniċità fil-ġrieden u l-firien żewlew potenzjal tumorigeniku li hu speċifiku għal dawn l-ispeċi, li hu meqjus bħala li mhumiex ta' rilevanza klinika. Tipranavir ma wera l-ebda prova ta' tossiċità għal materjal ġenetiku wara li saru sensiela ta' testijiet *in vitro* u *in vivo*.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Il-kontenut tal-kapsula

Macrogolglycerol ricinoleate
Ethanol
Mono/diglycerides of caprylic/capric acid
Propylene glycol
Ilma purifikat
Trometamol
Propyl gallate

Il-qoxra tal-kapsula

Ġelatina
Red iron oxide (E 172)
Propylene glycol
Ilma purifikat
'Sorbitol special-glycerin blend' (d-sorbitol, 1,4 sorbitan, mannitol u glycerin)
Titanium dioxide (E 171)

Linka ta' l-istampar sewda

Propylene glycol
Black iron oxide (E 172)
Polyvinyl acetate phthalate
Macrogol
Ammonium hydroxide

6.2 Inkompatibbiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

3 snin

Hażna waqt l-użu: sa 60 jum (f'temperatura taht 25°C), wara li jinfetaħ il-flixxun l-ewwel darba. Huwa rakkomandat li l-pazjent jikteb id-data ta' meta fetaħ il-flixxun fuq it-tikketta u/jew il-kartuna.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Ahżen fi friġġ (f'temperatura ta' 2°C - 8°C).

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Fliexken tal-polyethylene ta' densità għolja (HDPE) li fihom għatu magħmul minn żewġ partijiet li ma jinfetaħx mit-tfal (qoxra ta' barra u ta' tal-ġewwa polypropylene, b'inforra ta' pulpboard/aluminju). Kull fliexkun fih 120 kapsula ratba.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi

L-ebda htigijiet speċjali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/05/315/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 t'Ottubru 2005

Data tal-aħħar tiġdid: 19 ta' Ġunju, 2015

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

Aptivus 100 mg/ml soluzzjoni orali

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull ml ta' soluzzjoni orali fih 100 mg ta' tipranavir.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Soluzzjoni orali.

Likwidu viskuż safrani ċar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Aptivus, li jingħata ma' doża baxxa ta' ritonavir, huwa indikat f'terapija antiretrovirali kombinata kontra l-infezzjoni bl-HIV-1 fi tfal li kienu trattati sew qabel ta' bejn l-etajiet ta' sentejn u 12-il sena li għandhom il-vajrus rezistenti għal protease multiplu. Aptivus għandu jintuża fi programm ta' kura antiretrovirali f'kombinazzjoni attiva f'pazjenti li ma fadallhomx għażliet terapewtiċi oħra (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1).

Id-deċiżjoni li pazjent jibda jingħata Aptivus flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, għandha ssir fid-dawl ta' l-istorja medika tat-treatment ta' l-individwu, kif ukoll il-mod ta' kif il-mutazzjonijiet huma assoċjati ma' mediċini differenti. Testijiet ġenotipiċi jew fenotipiċi (meta disponibbli) u l-istorja tat-treatment għandhom ikunu ta' gwida meta jingħata Aptivus. Il-bidu tat-treatment għandu jqis il-kombinazzjonijiet ta' mutazzjonijiet li jistgħu jikkawunaw impatt ta' rispons nagattiv għal Aptivus, li jingħata ma' doża baxxa ta' ritonavir (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

Aptivus għandu dejjem jingħata ma' doża baxxa ta' ritonavir bħala promotur farmakokinetiku, u flimkien ma' prodotti mediċinali antiretrovirali oħrajn. Is-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' ritonavir għandu għalhekk dejjem jiġi konsultat qabel ma' tibda t-terapija b'Aptivus (speċjalment fit-taqsimiet li għandhom x'jaqsmu ma' kontra-indikazzjonijiet, twissijiet u effetti mhux mixtieqa).

Ir-riċetti għal Aptivus għandhom jinħarġu minn tobbja b'esperjenza fil-kura ta' l-infezzjoni ta' HIV-1.

Aptivus ma' ritonavir m'għandux jintuża f'pazjenti li huma li qatt ma rċevew dan it-treatment qabel.

Pożoloġija

Id-doża rakkomandata għat-tfal (fl-etajiet ta' bejn sentejn u 12-il sena) hi ta' 375 mg/m² Aptivus li għandu jingħata ma' 150 mg/m² ritonavir, darbtejn kuljum. Id-doża fi tfal m'għanhiex taqbeż id-doża ta' 500 mg/200 mg.

Doża ta' Aptivus ma' ritonavir (375 mg/m² Aptivus + 150 mg/m² ritonavir)				
Firxa BSA (m²)	Doża ta' Aptivus (mg)	Volum ta' Aptivus (ml)	Doża ta' ritonavir (mg)	Volum ta' 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

Doži ta' ritonavir li huma inqas minn 150 mg/m² darbtejn kuljum m'għandhomx jintużaw peress li jistgħu jibdlu l-profil tal-effikaċja tal-kombinazzjoni.

Aptivus jiġi f'kapsuli rotob għal adulti u adolexxenti minn 12-il sena 'l fuq (jekk jogħġbok irreferi għal SKP għal aktar dettalji). Pazjenti trattati b'Aptivus u li jilhqu l-età ta' 12-il sena għandu jinqalbu fuq il-formulazzjoni tal-kapsula (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.1)

Doża maqbuża

Il-pazjenti għandhom ikunu avżati dwar il-bżonn li Aptivus u ritonavir jittiehdu kuljum skont ir-riċetta. Jekk doża tintesa tittiehed b'iktar minn 5 sigħat, il-pazjent għandu jingħata istruzzjonijiet biex jistenna u mbagħad jieħu d-doża li jmiss ta' Aptivus u ritonavir fil-ħin regolari skedat tagħha. Jekk doża tintesa tittiehed b'inqas minn 5 sigħat, il-pazjent għandu jingħata istruzzjonijiet biex jieħu d-doża li tkun intesiet immedjatament, u mbagħad jieħu d-doża li jmiss ta' Aptivus u ritonavir fil-ħin regolari skedat tagħha.

Indeboliment epatiku

Tipranavir hu metabolizzat mis-sistema epatika. Għalhekk, l-indeboliment tal-fwied jista' jirriżulta f'espożizzjoni oghla għal tipranavir u b'hekk jiħżien il-profil tas-sigurtà. Għalhekk, Aptivus għandu jintuża b'kawtela u jkun hemm frekwenza oghla ta' monitoraġġ, f'pazjenti li għandhom indeboliment epatiku ħafif (Child-Pugh Klassi A). Aptivus huwa kontraindikata f'pazjenti b'indeboliment epatiku moderat jew sever.(ara sezzjonijiet 4.3, 4.4 u 5.2).

Indeboliment renali

L-ebda aġġustament fid-doża m'hu mehtieg f'pazjenti li għandhom indeboliment renali (ara sezzjonijiet 4.4 u 5.2).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' Aptivus fi tfal taħt is-sentejn għadhom ma ġewx determinati s'issa. M'hemm l-ebda *data* disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Użu orali.

Aptivus soluzzjoni orali mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir soluzzjoni orali għandha tittiehed mal-ikel (ara sezzjoni 5.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

F'pazjenti li għandhom indeboliment epatiku minn moderat sa serju (Child-Pugh B jew Ċ).

L-għoti flimkien ta' rifampicin ma' Aptivus ma' doża baxxa fl-istess ħin ta' ritonavir hu kontra-indikat (ara sezzjoni 4.5).

Preparazzjonijiet bi hxejjex li fihom St John's wort (*Hypericum perforatum*) minhabba r-riskju li titbaxxa l-koncentrazzjoni fil-plażma ta' tipranavir u jitnaqqsu l-effetti kliniċi (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti kongunt ta' Aptivus flimkien ma' ritonavir b'doża baxxa, ma' sustanzi attivi li huma prinċipalment dipendenti fuq CYP3A għall-eliminazzjoni, u li l-koncentrazzjoni għolja tagħhom fil-plażma hija assoċjata ma' perikli serji u/jew li tista' tikkaġuna l-mewt. Dawn is-sustanzi attivi jinkludu anti-arritmiċi (bħal amiodarone, bepridil, quinidine), antihistamini (bħal astemizole, terfenadine), derivati ta' ergot (bħal dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylergonovine), dawk li jagħmlu effett fuq il-movimenti ta' l-istonku u l-imsaren (bħal cisapride), antipsikotiċi (bħal pimozide, sertindole, quetiapine, lurasidone), sedattivi/ipnotiċi (bħal midazolam u triazolam mogħtijin b'mod orali) u impedituri ta' l-enzima HMG-CoA reductase (bħal simvastatin u lovastatin) (ara sezzjoni 4.5). L-użu tal-alpha-1 adrenoceptor antagonist alfuzosin u sildenafil meta jintuża għall-kura ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari wkoll. Barra minn hekk, l-għoti kongunt ta' Aptivus flimkien ma' ritonavir b'doża baxxa u prodotti mediċinali oħra li l-eliminazzjoni tagħhom tiddependi prinċipalment fuq CYP2D6, bħall-anti-arritmiċi flecainide, propafenone u metoprolol mogħti f'falliment kardijaku (ara sezzjoni 4.5).

L-għoti flimkien ta' colchicine ma' Aptivus/ritonavir f'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Aptivus għandu jingħata ma' doża baxxa ta' ritonavir halli jkun żgurat l-effett terapewtiku tiegħu (ara sezzjoni 4.2). Jekk tipranavir u ritonavir ma jingħatawx flimkien b'mod korrett, il-livell ta' tipranavir fil-plażma jitnaqqas u b'hekk jista' ma jkollux l-effett mixtieq ta' kontra-l-virus. Il-pazjenti għandhom ikunu infurmati dwar dan.

Aptivus m'huwiex kura għall-infezzjoni b'HIV-1 jew għall-AIDS. Pazjenti li jieħdu Aptivus jew xi terapija antiretrovirali oħra, jistgħu jkomplu jiżviluppaw infezzjonijiet opportunistiċi u kumplikazzjonijiet oħrajn assoċjati ma' l-infezzjoni b'HIV-1.

Filwaqt li soppresjoni virali b'terapija antiretrovirali effettiva għet ippruvata li tnaqqas b'mod sostanzjali r-riskju ta' trasmissjoni sesswali, riskju residwu ma jistax jiġi eskluż. Għandhom jittieħdu prekawzjonijiet skont il-linji gwida nazzjonali sabiex tiġi evitata t-trasmissjoni tal-marda.

Meta taqleb mill-kapsuli għas-soluzzjoni orali ta' Aptivus

Il-kapsuli Aptivus ma jistgħux jiġu skambjati mas-soluzzjoni orali. Meta titqabbel mal-kapsuli, l-espożizzjoni ta' tipranavir hi oghla meta tingħata l-istess doża ta' soluzzjoni orali. Ukoll, l-għamla tas-soluzzjoni orali hi differenti minn dik tal-kapsuli, bil-kontenut għoli ta' vitamina E tkun partikolarment notevoli. Dawn iż-żewġ fatturi jistgħu jikkontribwixxu għal riskju oghla ta' reazzjonijiet avversi (tip, frekwenza u/jew severità). Għalhekk pazjenti m'għandhomx jinqalbu mill-kapsuli Aptivus għal soluzzjoni orali ta' Aptivus (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2).

Meta taqleb mill-kapsuli għas-soluzzjoni orali ta' Aptivus

Is-soluzzjoni orali ta' Aptivus ma tistax tiġi skambjata mal-kapsuli. Meta titqabbel mas-soluzzjoni orali, l-espozizzjoni ta' tipranavir hija anqas baxxa meta tingħata l-istess doża ta' kapsuli. Madankollu, tfal li kienu trattati qabel b' Aptivus soluzzjoni orali u jagħlqu 12-il sena għandhom jinqalbu fuq il-kapsuli, b' mod partikolari minhabba l-profil aktar favorevoli tal-profil tas-sigurtà tal-kapsuli. Ġie nnotat li t-taqleb minn soluzzjoni orali għal formulazzjoni tal-kapsula ta' Aptivus jista' jkun assoċjat ma' espozizzjoni mnaqqsa. Għalhekk, huwa rakkomandat li pazjenti li jinqalbu minn soluzzjoni orali ta' Aptivus għal kapsuli fl-eta ta' 12-il sena jiġu monitorati mill-qrib għar-rispons viroloġiku tal-programm ta' kura antiretrovirali tagħhom (ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2)

Mard tal-fwied

Aptivus huwa kontro-indikat f' pazjenti li għandhom insuffiċjenza epatika moderata jew gravi (Child-Pugh Klassi B jew Ċ). Attwalment, hemm dejta disponibbli ristretta dwar l-użu ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, f' pazjenti ko-infettati b'epatite B jew Ċ. Pazjenti li għandhom epatite B jew Ċ kronika ttrattati b'terapija retrovirali kombinata huma f'riskju akbar ta' reazzjoni epatika avversa serja jew li tista' twassal għal mewt. Aptivus għandu jingħata f'din il-popolazzjoni biss meta s-siwi potenzjali tiegħu jisboq ir-riskju potenzjali, u b'aktar monitoraġġi kliniċi u tal-laboratorju. Fil-każ ta' terapija antivirali konkometanti għal epatite B jew Ċ, jekk jogħġbok irreferi wkoll għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' dawn il-prodotti mediċinali.

Pazjenti li għandhom ideboliment epatiku ħafif (Child-Pugh Klassi A) għandhom jiġu monitorati mill-qrib.

Pazjenti bi fwied indebolit, li jinkludi l-epatite kronika attiva, għandhom frekwenza oghla ta' problemi fil-funzjonament tal-fwied meta jingħataw lhom terapiji kombinati u għandhom jiġu monitorati skond il-prattika standard. Aptivus ma' ritonavir għandu jiġi mwaqqad la darba jkun hemm sinjali li l-funzjoni tal-fwied qed tmur għal aghar f' pazjenti li diġà għandhom mard tal-fwied.

Aptivus mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ġie assoċjat ma' rapporti ta' epatite klinika u mewt minhabba insuffiċjenza tal-fwied. Dawn ġeneralment sehhew f' pazjenti fejn il-marda ta' l-HIV kienet avvanzata u li kienu qed jieħdu diversi prodotti mediċinali. Għandha tiġi eżerċitata kawtela meta jingħata Aptivus, lil pazjenti li għandhom abnormalitajiet fl-enżimi tal-fwied jew bi storja ta' epatite. Monitoraġġ aktar ta' spiss għal ALAT/ASAT għandu jiġi kkonsidrat f'dawn il-pazjenti.

It-terapija b' Aptivus m'għandhiex tiġi mibdija f' pazjenti li l-ASAT jew l-ALAT tagħhom ta' qabel it-trattament huwa ta' aktar minn 5 darbiet mil-Limitu Normali ta' Fuq (ULN) sakemm il-livell bażi ta' riferiment ta' l-ASAT/ALAT jiġi stabbilit f'livelli inqas minn 5X l-ULN, kemm-il darba s-siwi potenzjali jiġġustifika r-riskju potenzjali.

It-terapija b' Aptivus għandha tiġi mwaqqfa meta l-pazjenti jkollhom żjidiet fl-ASAT jew l-ALAT ta' aktar minn 10X l-ULN, jew meta jiżviluppaw sinjali jew sintomi ta' epatite klinika waqt it-trattament. Jekk kawża oħra tiġi identifikata (eż. virus ta' l-epatite A, B jew Ċ akuta, mard tal-marrara, prodotti mediċinali oħra), allura l-ghoti mill-ġdid ta' Aptivus għandu mnejn jiġi kkonsidrat la darba l-ASAT/ALAT ikunu rritornaw fil-livelli ta' riferiment bażi tal-pazjent.

Monitoraġġ tal-fwied

Il-monitoraġġ tat-testijiet epatici għandu jsir qabel ma tinbeda t-terapija, wara ġimagħtejn, erba' ġimagħat u mbagħad kull erba' ġimagħat sa 24 ġimgħa u eventwalment darba kull tminja sa tnax-il ġimgħa. Monitoraġġ aktar frekwenti (i.e. qabel il-bidu tat-terapija, kull ġimagħtejn waqt l-ewwel tliet xhur ta' trattament, sa 48 ġimgħa, u mbagħad kull tmin sa tnax-il ġimgħa wara dan) huwa meħtieġ li jsir meta Aptivus u doża baxxa ta' ritonavir huma amministrati lil pazjenti li għandhom livelli ta' ASAT u ALAT oghljn, indeboliment ħafif tal-fwied, epatite B jew Ċ kronika jew mard tal-fwied fl-isfond.

Pazjenti li qatt ma rċevew dan it-trattament qabel

Fi studju mwettaq fuq pazjenti adulti li qatt ma rċevew dan it-trattament qabel, tipranavir 500 mg ma' ritonavir 200 mg darbtejn kuljum, meta mqabbel ma' lopinavir/ritonavir, kien assoċjat ma' eċċess f'każijiet ta' żidied sinifikanti (grad 3 u 4) ta' transaminase, mingħajr vantaġġ f'termini ta' effikaċja (xejra lejn anqas effikaċja). Għalhekk dan l-istudju ġie mwaqqaf b'mod prematur wara 60 ġimgha. Għalhekk tipranavir ma' ritonavir m'għandux jintuża f'pazjenti li qatt ma rċevew dan it-trattament qabel.

Indeboliment renali

Peress li r-rata ta' eliminazzjoni renali ta' tipinavir hi neglġibbli, żjieda fil-koncentrazzjonijiet tal-plażma mhix mistennija f'pazjenti b'indeboliment renali.

Emofilja

Kien hemm rapporti ta' żjieda fil-fsada, li jinkludu każijiet spontanji ta' ematoma tal-ġilda u emartrozi, f'pazjenti li kellhom emofilja ta' tip A u B, u li kienu kkurati permezz ta' impedituri ta' l-enżimi protease. F'xi pazjenti ngħata Fattur VIII addizzjonali. F'aktar minn nofs tal-każijiet rapportati, il-kura permezz ta' impedituri ta' l-enżimi protease tkomplet jew reġġet inbdiet jekk it-trattament kien twaqqaf. Dawn l-effetti ġew assoċjati mat-terapija b'mod każwali iżda l-mod kif dan jiġri għadu mhux mifhum sew. Għaldaqstant, pazjenti bl-emofilja għandhom ikunu informati dwar il-possibiltà ta' żjieda fil-fsada.

Fsada

Il-partecipanti fl-istudju RESIST li kienu qed jirċievu Aptivus ma' ritonavir kellhom riskju akbar ta' fsada; wara 24 ġimgha r-riskju relattiv kien ta' 1.98 (95% CI=1.03, 3.80). Wara 48 ġimgha r-riskju relattiv tnaqqas għal 1.27 (95% CI=0.76, 2.12). Ma kienx hemm skema fil-mod kif dehru l-effetti ta' fsada u ma kienx hemm xi differenza bejn gruppi ta' trattament f'parametri ta' koagulazzjoni. Is-sinifikat ta' dan l-eżitu qed jiġi mmonitorjat aktar fil-fond.

Emorraġji intrakranjali fatali u mhux fatali (ICH) ġew rapportati f'pazjenti li kienu qed jieħdu Aptivus, li ħafna minnhom kellhom kundizzjonijiet mediċi oħra jew kienu qed jieħdu prodotti mediċinali flimkien ma' dawn li setgħu rriżultaw jew ikkontribwew għal dawn l-effetti. Madankollu, f'xi każijiet ir-rwol ta' Aptivus ma jistax jiġi eskluż. B'mod ġenerali ma giet osservata l-ebda skema ta' parametri ematoloġiċi anormali jew tal-koagulazzjoni fil-pazjenti jew qabel l-iżvilupp ta' ICH. Għalhekk, attwalment għadu mhux indikat li jrid ikun hemm kejl regolari tal-parametri tal-koagulazzjoni fil-ġestjoni ta' pazjenti fuq Aptivus.

Riskju oġhla ta' ICH kien osservat qabel f'pazjenti li għandhom marda avanzata ta' l-HIV/AIDS bħal dawk trattati fil-provi kliniċi ta' Aptivus.

F'esperimenti *in vitro*, tipranavir kien osservat li jimpedixxi l-aggregazzjoni ta' pjastrini umani f'livelli konsistenti ma' espożizzjonijiet osservati f'pazjenti li qed jirċievu Aptivus ma' ritonavir.

Fil-firien, meta ngħata flimkien ma' vitamina E kien hemm żieda fl-effetti ta' emorraġija ta' tipranavir (ara sezzjoni 5.3).

Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, għandu jintuża b'attenzjoni f'pazjenti li jinsabu f'riskju ta' aktar fsada minħabba trawmjet, kirurgiji, jew kundizzjonijiet mediċi oħra, jew li qed jirċievu prodotti mediċinali magħrufa li jgħollu r-riskju ta' fsada bħal mediċini kontra l-plejtlets u anti-koagulanti jew li qed jieħdu vitamina supplementali E. Pazjenti li jieħdu soluzzjoni orali t' Aptivus għandhom jiġu avżati biex ma jieħdux ebda supplementi ta' Vitamina E.

Parametri tal-piż u metabolici

Matul terapija antiretrovirali tista' sseħħ żieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-dem. Dawn il-bidliet jistgħu parzjalment ikunu marbutin ma' kontroll tal-mard u l-istil ta' hajja. Għal-lipidi, f'xi każijiet hemm evidenza ta' effett tal-kura, filwaqt li għaž-żieda fil-piż m'hemm l-ebda evidenza qawwija li tirrelata dan ma' xi kura partikolari. Żieda oġhla ta' lipidi fid-dem giet osservata b'tipranavir/ritonavir milli bil-komparaturi (inibituri tal-protease oħrajn) fil-provi kliniċi. Għall-

monitoraġġ tal-lipidi u glukożju fid-demm, issir referenza għal linji gwida stabbiliti għall-kura tal-HIV. Id-disturbi tal-lipidi għandhom jiġu ġestiti b' mod klinikament xieraq.

Sindromu ta' l-attivazzjoni mill-ġdid tas-sistema immunitarja

Pazjenti infettati b'HIV b'immunità batuta b'mod serju meta jkun se jibdeu it-terapija permezz ta' mediċini antiretrovirali, magħrufa bħala CART, jistgħu jiżviluppaw reazzjonijiet infjammatorji jew infezzjonijiet minn xi mikrobi opportunistiċi u patoġeniċi li jistgħu ma jurux sintomi jew is-sintomi li jkollhom jistgħu jmorru għall-aġġar. Ġeneralment, reazzjonijiet bħal dawn ġew osservati fl-ewwel ġimgħat jew xhur wara li tinbeda l-CART. Eżempji rilevanti huma infezzjonijiet b'cytomegalovirus retinitis, infezzjonijiet majkobatteriċi ġenerali u/jew iffokati u pneumocystis pneumonia. Kull sintomu ta' infjammazzjoni għandu jkun evalwat u għandu jinbeda trattament kif meħtieġ. Barraminhekk, ġiet osservata r-riattivazzjoni ta' *herpes simplex* u *herpes zoster* fl-istudji kliniċi b'Aptivus, mogħti ma' doża baxxa ta' ritonavir.

Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrappurtati wkoll li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrappurtat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura.

Raxx

Kien hemm rapporti f'suġġetti li qed jingħataw Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ta' raxx minn ħafif sa moderat li jinkludi raxx urtikarju, raxx mukulopapulari u fotosensittività. Wara 48 ġimgħa ta' provi ta' Fażi III raxx ta' diversi tipi kien osservat f' 15.5% ta' l-irġiel u 20.5% tan-nisa li qed jirċievu Aptivus, li ngħata flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. Barra minn hekk, fi prova ta' interazzjoni fnisa voluntieri b'saħħithom li ngħataw doża waħda ta' ethinyl oestradiol segwita b'Aptivus li ngħata flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, 33% tas-suġġetti żviluppaw raxx. Raxx flimkien ma' uġiġh fil-ġogi jew ebusija, griżmejn issikkati jew prurite ġeneralizzata ġew irrappurtati kemm fnisa u rġiel li kienu qed jirċievu Aptivus flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. Fil-prova klinika pedjatrika, il-frekwenza ta' raxx (il-grad kolla, kull każwalità) f' 48 ġimgħa ta' kura kienet oġhla milli għal pazjenti adulti.

Osteonekrosi

Għalkemm l-aetjoloġija hi kkonsiderata li hi multifattorjali (li tinkludi l-użu ta' corticosteroid, il-konsum ta' alkohol, immunosuppressjoni serja, indiċi oġhla tal-piż korporali), każijiet ta' osteonekrosi ġew rapportati f'pazjenti li għandhom mard avanzat ta' HIV u/jew espożizzjoni fuq tul ta' żmien għal terapija antiretrovirali kombinata (CART). Il-pazjenti għandhom jingħataw parir biex ifittxu għal parir mediku jekk ikollhom uġiġh fil-ġogi, ebusija tal-ġogi jew diffikultà fiċ-ċaqliq.

Interazzjonijiet

Il-profil ta' interazzjoni ta' tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu kumpless. Il-mekkanizmi u l-mekkanizmi potenzjali li jinkontribwixxu għal profil ta' interazzjonijiet ta' tipranavir huma deskritti (ara sezzjoni 4.5).

Abacavir u zidovudine

L-użu kongunt ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' zidovudine jew abacavir, jirriżulta fi tnaqqis sinifikanti fil-koncentrazzjoni tal-plażma ta' dawn l-impedituri tat-tip nucleoside reverse transcriptase (NRTIs). Għalhekk, l-użu kongunt ta' zidovudine jew abacavir ma' Aptivus, li jingħata f'doża baxxa ta' ritonavir, mhux rakkomandat sakemm ma jkunx hemm NRTIs oħra disponibbli li huma adattati għal ġestjoni tal-pazjent (ara sezzjoni 4.5).

Impedituri ta' enzimi protease

L-użu kongunt ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' l-impedituri ta' enzimi protease amprenavir, lopinavir jew saquinavir (kull wieħed jingħata flimkien ma' ritonavir b'doża baxxa), f'reġimen ta' żewġ dozi booster, jirriżulta f'koncentrazzjonijiet sinifikanti mnaqqsa ta' dawn l-impedituri ta' enzimi protease. Tnaqqis sinifikanti fil-koncentrazzjonijiet tal-plażma ta' atazanavir u żjieda notevoli fil-koncentrazzjonijiet ta' tipranavir u ritonavir ġiet osservata meta Aptivus, assoċjat ma' doża baxxa ta' ritonavir, ġew mogħtija flimkien ma' atazanavir (ara sezzjoni 4.5). Attwalment, għad m'hemmx ċifri dwar ir-reazzjonijiet ta' meta tipranavir jingħata flimkien ma' ritonavir b'doża

baxxa, u jintuża ma' impedituri ta' enzimi protease, minbarra dawk li hemm elenkati fuq. Għalhekk, l-aministrazzjoni kongunta ta' tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' impedituri ta' l-enzimi protease mhix rakkomandata.

Kontraċettivi orali u oestrogens

Peress li l-livelli ta' ethinyl oestradiol huma mnaqqsa, l-amministrazzjoni kongunta tagħhom ma' Aptivus mogħti flimkien ma' ritonavir mhix rakkomandata. Miżuri alternattivi jew addizzjonali ta' kontraċezzjoni għandhom jittieħdu meta kontraċettivi orali bbażati fuq oestrogen huma mogħtija flimkien ma' Aptivus mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir (ara sezzjoni 4.5). Pazjenti li jużaw oestrogens bħala terapija ta' sostituzzjoni ormonali għandhom jiġu monitorati b'mod kliniku għal sinjali ta' defiċjenza fl-oestrogen. Nisa li jużaw oestrogens ikollhom riskju akbar li jiżvillupaw raxx li ma jkunx serju.

Antikonvulsanti

Għandha tintuża l-kawtela meta jinkitbu fuq ir-riċetta carbamazepine, phenobarbital u phenytoin. Aptivus jista' jkun inqas effettiv minhabba konċentrazzjonijiet mnaqqsa ta' tipranavir fil-plażma f'pazjenti li jieħdu dawn il-mediċini flimkien.

Halofantrine, Lumefantrine

Minhabba l-profil metaboliku tagħhom u r-riskju inerenti li jiġi indott torsades de pointes, l-għoti ta' halofantrine u lumefantrine ma' tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, mhux rakkomandat.

Fluticasone

L-użu kongunt ta' tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, u fluticasone jew glucocorticoids oħrajn li huma metabolizzati b'CYP3A4 mhux rakkomandat għajr meta s-siwi potenzjali jisboq ir-riskju minn effetti sistematiċi ta' corticosteroids inkluż is-sindromu ta' Cushing u t-trażzin adrenali (ara sezzjoni 4.5).

Atorvastatin

Tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, jgħolli l-konċentrazzjonijiet ta' atorvastatin fil-plażma (ara sezzjoni 4.5). Il-kombinazzjoni tagħhom mhix rakkomandata. Impedituri HMG-CoA reductase oħrajn għandhom jiġu konsidrati bħal pravastatin, fluvastatin jew rosuvastatin (ara sezzjoni 4.5). Madankollu, jekk atorvastatin huwa speċifikament meħtieġ għal ġestjoni tal-pazjent, għandu jinbeda bl-iktar doża baxxa u monitoraġġ b'kawtela huwa meħtieġ.

Omeprazole u impedituri oħrajn tal-pompa tal-proton

L-użu kkombinat ta' Aptivus ma' ritonavir ma' omeprazole, esomeprazole jew ma' impedituri oħrajn tal-pompa tal-proton mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Colchicine

F'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi u tal-fwied, tnaqqis fid-dożaġġ ta' colchicine jew interruzzjoni fil-kura b'colchicine huma rakkomandati meta jkun hemm l-għoti flimkien (ara sezzjoni 4.5).

Salmeterol

L-użu fl-istess ħin ta' salmeterol u Aptivus, mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, mhux rakkomandat (ara sezzjoni 4.5).

Bosentan

Minhabba l-epatotossicità notevoli ta' bosentan u l-potenzjal li jżid it-tossicità fil-fwied assoċjata ma' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, din il-kombinazzjoni mhijiex rakkomandata.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Il-profil ta' l-interazzjonijiet ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, huwa kumpless u jeħtieġ attenzjoni speċjali b'mod partikolari meta jingħata ma' mediċini anti-retrovirali oħra.

Studji ta' interazzjoni twettqu biss f'adulti.

Profil metaboliku ta' tipranavir

Tipranavir huwa sustrat, stimulant u impeditur tas-cytochrome P450 CYP3A. Meta jinghata ma' ritonavir bid-doża rakkomandata (ara sezzjoni 4.2), ikun hemm impediment nett ta' P450 CYP3A. Meta Aptivus jinghata flimkien ma' ritonavir f'doża baxxa, ma' mediċini li jkunu metabolizzati permezz ta' CYP3A, jista' jkun hemm bidla fil-livelli tal-plażma ta' tipranavir jew mediċini oħrajn, u b'hekk jistgħu jinbidlu l-effetti terapewtiċi u l-effetti mhux mixtieqa tal-mediċini konċernati (ara lista u dettalji ta' mediċini kkonsidrati hawn isfel). Mediċini li huma kontra-indikati b'mod partikolari minhabba l-qawwa ta' l-interazzjoni tagħhom u l-potenzjal li jikkaġunaw reazzjonijiet avversi ta' natura serja, huma iddetaljati f'din is-sezzjoni u elenkati f'seazzjoni 4.3.

Sar studju koktejl fuq 16-il volutier b'saħħithom b'għoti darbtejn kuljum ta' kapsula ta' tipranavir 500 mg ma' ritonavir 200 mg għal 10 ijiem sabiex jiġi assessjat l-effett nett fuq l-attività ta' CYP 1A2 epatiku (kaffeina), 2C9 (warfarina), 2D6 (dextromethorphan), CYP 3A4 (midazolam) kemm ta' l-imsaren/fwied u P-glycoprotein (P-gp) (digoxin). Fl-istat fiss kien hemm sensibilazzjoni sinifikanti ta' CYP 1A2 u induzzjoni żgħira ta' CYP 2C9. Kien osservat li kien hemm impediment qawwi ta' CYP 2D6 u ta' l-attivitajiet ta' CYP 3A4 kemm tal-fwied u ta' l-imsaren. L-attività P-gp hija impedita b'mod sinifikanti wara l-ewwel doża, iżda kien hemm induzzjoni żgħira fl-istat fiss. Rakkomandazzjonijiet prattiċi li johorġu minn dan l-istudju huma murija taħt. Dan l-istudju sar ukoll b'Aptivus soluzzjoni orali 500 mg ma' ritonavir 200 mg u wera l-istess interazzjonijiet għal CYP P450 u P-gp bħal kapsula ta' Aptivus 500 mg ma' ritonavir 200 mg. Skont ir-riżultati ta' dan l-istudju, Aptivus soluzzjoni orali jista' jkun mistenni li jkollu interazzjoni simila bħall-kapsuli.

Studji fil-mikrożomi tal-fwied uman indikaw li tipranavir huwa impeditur għal CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 u CYP 2D6. L-effett potenzjali nett ta' tipranavir ma' ritonavir fuq CYP 2D6 hu ta' impediment, peress li ritonavir huwa impeditur CYP 2D6. L-effett nett *in vivo* ta' tipranavir ma' ritonavir fuq CYP 1A2, CYP 2C9 u CYP 2C19, jindika, minn studju preliminari, potenzjal li tipranavir ma' ritonavir jissensitizza CYP1A2 u, f'każ aktar ristrett, lil CYP2C9 u P-gp wara diversi jiem ta' trattament. Għad mhemmx dejta disponibbli li tindika jekk tipranavir jimpedixxi jew jistimulax glucuronosyl transferases.

Studji *in vitro* juru li tipranavir huwa sustrat, kif ukoll impeditur ta' P-gp.

Huwa diffiċli li wieħed jipprevedi l-effett nett ta' Aptivus mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir fil-bijodisponibilità orali u l-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' mediċini li huma sustrati kemm ta' CYP3A u P-gp. L-effett nett se jvarja skond l-affinità relattiva ta' sustanzi amministrati konguntivament għal CYP3A u P-gp, u l-firxa ta' metabolizmu intestinali fl-ewwel stadji/effluss.

L-għoti kongunt ta' Aptivus u mediċini li jissensitizzaw CYP3A u/jew P-gp jistgħu jnaqqsu l-konċentrazzjonijiet ta' tipranavir u jnaqqsu l-effett terapewtiku tiegħu (ara lista u dettalji ta' mediċini kkonsidrati, hawn isfel). L-għoti kongunt ta' Aptivus u prodotti mediċinali li jimpedixxu l-P-gp jistgħu jżidu l-konċentrazzjonijiet tal-plażma ta' tipranavir.

Interazzjonijiet magħrufa u teoretiċi bi prodotti mediċinali antiretrovirali u non-antiretrovirali magħzula huma elenkati fit-tabella hawn taħt.

Tabella tal-interazzjonijiet

Interazzjonijiet bejn Aptivus u prodotti mediċinali mogħtija flimkien huma elenkati fit-tabella hawn taħt (zieda hi indikat bħala “↑”, tnaqqis bħala “↓”, u l-ebda bidla bħala “↔”, darba kuljum bħala “QD”, darbtejn kuljum bħala “BID”).

Flief jekk mhux iddikjarat mod ieħor, l-istudji msemmija hawn taħt saru bid-dożaġġ rakkomandat ta' Aptivus/r (i.e. 500/200 mg BID). Madankollu, xi studji dwar l-interazzjonijiet PK ma twettqux b'dan id-dożaġġ rakkomandat. Biss, ir-riżultati ta' hafna minn dawn l-istudji dwar l-interazzjonijiet jistgħu jiġu estrapolati għad-dożaġġ rakkomandat għax id-doži użati (eż. TPV/r 500/100 mg, TPV/r 750/200 mg) jirrapprezentaw l-estremi tal-induzzjoni tal-enzimi epatiċi u inibizzjoni u *bracketed* tad-dożaġġ rakkomandat ta' Aptivus/r.

Mediċini skont iż-Żona Terapewtika	Interazzjoni Bidla medja ġeometrika (%)	Rakkomandazzjonijiet dwar l-ghoti flimkien
Mediċini kontra l-infezzjoni		
Antiretrovirali		
Impedituri nucleoside u nucleotide reverse transcriptase (NRTIs)		
Billi m'hemm l-ebda impatt sinifikanti ta' analogi ta' nucleoside u nucleotide fuq is-sistema tal-enzimi P450, l-ebda aġġustament fid-dożaġġ ta' Aptivus mhu meħtieġ meta jinghata flimkien ma' dawn il-mediċini.		
Abacavir 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	C_{max} ta' Abacavir ↓ 46% AUC ta' Abacavir ↓ 36% Ir-rilevanza klinika ta' dan it-tnaqqis ma' gietx stabbilita, iżda tista' tnaqqas l-effikaċja ta' abacavir. Mekkanizmu mhux magħruf.	L-użu fl-istess hin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' abacavir, mhuwiex rakkomandat ħlief jekk ma' jkun hemm l-ebda NRTIs oħrajn disponibbli li jkunu adattati għall-immaniġġjar tal-pazjent. F'każijiet bħal dawn, l-ebda aġġustament fid-dożaġġ ta' abacavir ma' jista' jiġi rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Didanosine 200 mg BID, ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg BID) - 125 mg BID, < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	C_{max} ta' Didanosine ↓ 43% AUC ta' Didanosine ↓ 33% C_{max} ta' Didanosine ↓ 24% AUC ta' Didanosine ↔ Ir-rilevanza klinika ta' dan it-tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' didanosine ma' gietx stabbilita. Mekkanizmu mhux magħruf.	Id-dożaġġ ta' didanosine miksi b' mod enteriku u kapsuli rotob ta' Aptivus, mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, għandhom ikunu separati minn intervall ta' mill-inqas sagħtejn biex tiġi evitata inkompatibilità tal-formulazzjoni.
Emtricitabine Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet	Interazzjonijiet potenzjali ma' trasportaturi tal-kliewi ma' jistgħux jiġu esklużi b' mod sħiħ.	L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ f'pazjenti b' funzjoni normali tal-kliewi. F'każ tal-ghoti fl-istess hin ta' emtricitabine u Aptivus/ritonavir, il-funzjoni tal-kliewi għandha tiġi evalwata qabel ma' jinbeda l-ghoti flimkien.
Lamivudine 150 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	L-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti ma' giet osservata.	L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ.
Stavudine 40 mg BID ≥ 60 kg 30 mg BID < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	L-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti ma' giet osservata.	L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ.
Zidovudine 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	C_{max} ta' Zidovudine ↓ 49% AUC ta' Zidovudine ↓ 36% Ir-rilevanza klinika ta' dan it-tnaqqis ma' gietx stabbilita, iżda tista' tnaqqas l-effikaċja ta' zidovudine. Mekkanizmu mhux magħruf.	L-użu fl-istess hin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' zidovudine, mhuwiex rakkomandat ħlief jekk ma' jkun hemm l-ebda NRTIs oħrajn disponibbli li jkunu adattati għall-immaniġġjar tal-pazjent. F'każijiet bħal dawn, l-ebda aġġustament fid-dożaġġ ta' zidovudine ma' jista' jiġi rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Tenofovir 300 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	L-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti ma' giet osservata.	L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ.

Impedituri non-nucleoside tar-reverse transcriptase (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg QD	L-ebda interazzjoni klinikament sinifikanti ma giet osservata.	L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ.
Etravirine	C_{max} ta' etravirine ↓ 71% AUC ta' etravirine ↓ 76% C_{min} ta' etravirine ↓ 82% L-użu fl-istess hin ta' Aptivus/ritonavir ikkawża tnaqqis fl-esponiment għal etravirine li jista' jindebolixxi b'mod sinifikanti r-rispons viroloġiku għal etravirine.	L-għoti flimkien ta' etravirine u Aptivus/ritonavir mhuwiex rakkomandat.
Nevirapine Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet	Id-dejta limitata disponibbli minn studju ta' fażi IIa f'pazjenti infettati bl-HIV, tissuggerixxi li l-ebda interazzjoni sinifikanti mhi mistennija bejn nevirapine u TPV/r. Barra dan, studju b'TPV/r u NNRTI iehor (efavirenz) ma wera l-ebda interazzjoni klinikament rilevanti (ara hawn fuq).	L-ebda aġġustament fid-dożaġġ mhu meħtieġ.
Rilpivirine Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet	L-użu fl-istess hin ta' rilpivirine ma' xi inibituri tal-protease imsahhin b'ritonavir wera zieda fil-koncentrazzjonijiet ta' rilpivirine fil-plażma.	Monitoraġġ mill-qrib għal sinjali ta' tossicità b'rilpivirine u possibbilment ukoll aġġustament fid-doża ta' rilpivirine huma rakkomandati meta jingħata flimkien ma' Aptivus/ritonavir.
Impedituri tal-protease (PIs)		
Skont il-linji gwida kurrenti tal-kura, terapija doppja b'impedituri tal-protease ġeneralment mhijiex rakkomandata		
Amprenavir/ritonavir 600/100 mg BID	C_{max} ta' Amprenavir ↓ 39% AUC ta' Amprenavir ↓ 44% C_{min} ta' Amprenavir ↓ 55% Ir-rilevanza klinika ta' dan it-tnaqqis fil-koncentrazzjonijiet ta' amprenavir ma gietx stabbilita. Mekkaniżmu mhux magħruf.	L-użu fl-istess hin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' amprenavir/ritonavir, mhuwiex rakkomandat. Jekk madankollu t-tahlita tkun ikkunsidrata li hi meħtieġa, il-monitoraġġ tal-livelli fil-plażma ta' amprenavir hu inkoraġġit bil-qawwa (ara sezzjoni 4.4).
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD (TPV/r 500/100 mg BID)	C_{max} ta' Atazanavir ↓ 57% AUC ta' Atazanavir ↓ 68% C_{min} ta' Atazanavir ↓ 81% Mekkaniżmu mhux magħruf. C_{max} ta' Tipranavir ↑ 8% AUC ta' Tipranavir ↑ 20% C_{min} ta' Tipranavir ↑ 75% Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn atazanavir/ritonavir u induzzjoni minn tipranavir/r.	L-użu fl-istess hin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' atazanavir/ritonavir, mhuwiex rakkomandat. Jekk madankollu l-għoti flimkien ikun ikkunsidrat li hu meħtieġ, monitoraġġ mill-qrib tas-sigurtà ta' tipranavir u monitoraġġ tal-koncentrazzjonijiet fil-plażma ta' atazanavir, huma inkoraġġiti bil-qawwa (ara sezzjoni 4.4).

<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>C_{max} ta' Lopinavir ↓ 47% AUC ta' Lopinavir ↓ 55% C_{min} ta' Lopinavir ↓ 70%</p> <p>Ir-rilevanza klinika ta' dan it-tnaqqs fil-konċentrazzjonijiet ta' lopinavir ma' gietx stabbilita.</p> <p>Mekkanizmu mhux magħruf.</p>	<p>L-użu fl-istess ħin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' lopinavir/ritonavir, mhuwiex rakkomandat.</p> <p>Jekk madankollu t-taħlita tkun ikkunsidrata li hi meħtieġa, il-monitoraġġ tal-livelli fil-plażma ta' lopinavir hu inkoraġġit bil-qawwa (ara sezzjoni 4.4).</p>
<p>Saquinavir/ritonavir 600/100 mg QD</p>	<p>C_{max} ta' Saquinavir ↓ 70% AUC ta' Saquinavir ↓ 76% C_{min} ta' Saquinavir ↓ 82%</p> <p>Ir-rilevanza klinika ta' dan it-tnaqqs fil-konċentrazzjonijiet ta' saquinavir ma' gietx stabbilita.</p> <p>Mekkanizmu mhux magħruf.</p>	<p>L-użu fl-istess ħin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' saquinavir/ritonavir, mhuwiex rakkomandat.</p> <p>Jekk madankollu t-taħlita tkun ikkunsidrata li hi meħtieġa, il-monitoraġġ tal-livelli fil-plażma ta' saquinavir hu inkoraġġit bil-qawwa (ara sezzjoni 4.4).</p>
<p>Impedituri tal-protease minbarra dawk elenkati hawn fuq</p>	<p>Bħalissa m'hemm l-ebda dejta disponibbli fuq l-interazzjonijiet ta' tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' impedituri tal-protease minbarra dawk elenkati hawn fuq.</p>	<p>It-taħlita ma' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, mhijiex rakkomandata (ara sezzjoni 4.4)</p>
<p>Impedituri tal-fuzzjoni</p>		
<p>Enfuvirtide Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Fi studji fejn tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir intuża bi jew mingħajr enfuvirtide, kien osservat li l-konċentrazzjoni minima ta' tipranavir fil-plażma fl-istat fiss ta' pazjenti li kienu qed jirċievu enfuvirtide kienet 45% oġġla meta mqabbel ma' pazjenti li ma kinux qed jirċievu enfuvirtide. L-ebda informazzjoni mhi disponibbli għall-parametri tal-AUC u tas-C_{max}.</p> <p>Interazzjoni farmakokinetika hi mekkanistalment mhux mistennija u l-interazzjoni ma kinitx ikkonfermata fi studju kkontrollat dwar l-interazzjonijiet.</p>	<p>L-impatt kliniku tad-dejta osservata, speċjalment dwar il-profil tas-sigurtà ta' tipranavir ma' ritonavir, jibqa' mhux magħruf. Madankollu, id-dejta klinika disponibbli mill-provi RESIST ma tissuggerixxi l-ebda bidla sinifikanti tal-profil tas-sigurtà ta' tipranavir ma' ritonavir meta jiġi kkombinat ma' enfuvirtide meta mqabbel ma' pazjenti kkurati b'tipranavir ma' ritonavir mingħajr enfuvirtide.</p>
<p>Impedituri tat-trasferiment ta' integrase strand</p>		
<p>Raltegravir 400 mg BID</p>	<p>C_{max} ta' Raltegravir ↔ AUC 0-12 ta' Raltegravir ↔ Raltegravir C12: ↓ 45%</p> <p>Minkejja kważi tnaqqis bin-nofs ta' C12, studji kliniċi fil-passat b'din il-kombinazzjoni ma wrewx indeboliment fir-riżultat.</p> <p>Il-mekkanizmu ta' azzjoni hu maħsuba li hu induzzjoni ta' glucuronosyltransferase minn tipranavir/r.</p>	<p>L-ebda aġġustament partikulari fid-doża mhu rakkomandat.</p>

Enhancer farmakokinetiku		
Cobicistat u prodotti li fihom cobicistat	Meta jinghataw flimkien, l-esponimenti għal tipranavir u cobicistat ikunu iktar baxxi b'mod notevoli meta mqabbla ma' dawk ta' tipranavir meta jkun imsaħħaħ b'doża baxxa ta' ritonavir.	Aptivus/ritonavir m'għandhomx jinghataw fl-istess hin ma' cobicistat jew prodotti li fihom cobicistat.
Mediċini kontra l-HCV		
Boceprevir Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet	Fi studju farmakokinetiku ta' voluntiera b'saħħithom, boceprevir naqqas l-esponiment ta' ritonavir, u xi inibituri tal-protease imsaħħin b'ritonavir. L-esponiment għal boceprevir tnaqqas meta ngħata flimkien ma' lopinavir imsaħħaħ b'ritonavir jew darunavir imsaħħaħ b'ritonavir. Dawn l-interazzjonijiet bejn mediċina u oħra jistgħu jnaqqsu l-effettività ta' inibituri tal-protease tal-HIV u/jew boceprevir meta jinghataw flimkien.	L-ghoti flimkien ta' boceprevir ma' Aptivus/ritonavir mhuwiex rakkomandat.
Telaprevir Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet	Telaprevir jiġi metabolizzat fil-fwied minn CYP3A u hu substrat ta' glikoproteina P (P-gp), iżda enzimi oħrajn jistgħu jkunu involuti fil-metaboliżmu. Meta Aptivus/ritonavir jinghata flimkien ma' telaprevir, tnaqqis jew żieda fl-esponiment għal telaprevir jistgħu jkunu mistennija. Hemm effett eteroġenu ta' telaprevir fuq il-livelli tal-mediċina fil-plażma ta' inibitur tal-protease imsaħħaħ b'ritonavir, skont l-inibituri tal-protease. Għalhekk, modifika tal-esponiment għal Aptivus ma tistax tiġi eskluża.	L-ghoti flimkien ta' telaprevir ma' Aptivus/ritonavir mhuwiex rakkomandat.
Antifungali		
Fluconazole 200 mg QD (Jum 1) imbagħad 100 mg QD	Fluconazole ↔ C_{max} ta' Tipranavir ↑ 32% AUC ta' Tipranavir ↑ 50% C_{min} ta' Tipranavir ↑ 69% Mekkaniżmu mhux magħruf	L-ebda aġġustamenti fid-dożagġ m'huma rakkomandati. Doži ta' fluconazole >200 mg/kuljum mhuwiex rakkomandati.

<p>Itraconazole Ketoconazole Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' itraconazole jew ketoconazole</p> <p>Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, il-konċentrazzjonijiet ta' tipranavir jew ritonavir jistgħu jiżiedu mal-ghoti flimkien ma' itraconazole jew ketoconazole.</p>	<p>Itraconazole jew ketoconazole għandhom jintużaw bl-attenzjoni (doži >200 mg/kuljum mhumiex rakkomandati).</p>
<p>Voriconazole Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Minhabba sistemi multipli ta' isoenzimi CYP involuti fil-metaboliżmu ta' voriconazole, hu diffiċli biex wiehed ibassar l-interazzjoni ma' tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.</p>	<p>Ibbażat fuq l-interazzjoni magħrufa ta' voriconazole ma' doża baxxa ta' ritonavir (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott ta' voriconazole) l-ghoti flimkien ta' tipranavir/r u voriconazole għandu jiġi evitat, ħlief jekk evalwazzjoni tal-benefiċċju/riskju lill-pazjent tiġġustifika l-użu ta' voriconazole.</p>
<p>Mediċini kontra l-gotta</p>		
<p>Colchicine Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, il-konċentrazzjonijiet ta' colchicine jistgħu jiżiedu mal-ghoti flimkien ma' tipranavir u doża baxxa ta' ritonavir, minhabba inibizzjoni għal tipranavir/ritonavir CYP3A u P-gp. Madankollu, tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' colchicine ma jistax jiġi eskluż għax kemm tipranavir kif ukoll ritonavir juru induzzjoni potenzjali lejn CYP3A u P-gp.</p> <p>Colchicine hu sottostrat ta' CYP3A4 u P-gp (trasportatur tal-efflus intestinali).</p>	<p>Tnaqqis fid-dożaġġ ta' colchicine jew interruzzjoni tal-kura b' colchicine huma rakkomandati f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliwi jew indeboliment fil-funzjoni tal-kliwi jekk il-kura b' Aptivus/ritonavir tkun meħtieġa (ara sezzjoni 4.4). F'pazjenti b'indeboliment tal-kliwi jew tal-fwied, l-ghoti flimkien ta' colchicine f'pazjenti fuq Aptivus/ritonavir hu kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).</p>

Antibijotiċi		
<p>Clarithromycin 500 mg BID</p>	<p>C_{max} ta' Clarithromycin ↔ AUC ta' Clarithromycin ↑ 19% C_{min} ta' Clarithromycin ↑ 68%</p> <p>C_{max} ta' 14-OH-clarithromycin ↓ 97% AUC ta' 14-OH-clarithromycin ↓ 97% C_{min} ta' 14-OH-clarithromycin ↓ 95%</p> <p>C_{max} ta' Tipranavir ↑ 40% AUC ta' Tipranavir ↑ 66% C_{min} ta' Tipranavir ↑ 100%</p> <p>L-inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r u P-gp (trasportatur tal-effluss intestinali) inibizzjoni minn clarithromycin.</p>	<p>Filwaqt li tibdil fil-parametri ta' clarithromycin mhumiex kkunsidrati li huma klinikament rilevanti, it-tnaqqis fl-AUC tal-metabolit 14-OH, għandu jiġi kkunsidrat għall-kura ta' infezzjonijiet ikkawżati minn <i>Haemophilus influenzae</i> li fihom il-metabolit 14-OH hu l-aktar attiv. Iż-żieda tas-C_{min} ta' tipranavir jista' jkun klinikament rilevanti. Pazjenti li jużaw clarithromycin f' dozi oġġla minn 500 mg darbtejn kuljum, għandhom jiġu mmonitorjati bl-attenzjoni għal sinjali ta' tossiċità ta' clarithromycin u tipranavir. Għal pazjenti b'indeboliment tal-kliwi, għandu jiġi kkunsidrat tnaqqis fid-doża ta' clarithromycin (ara l-informazzjoni dwar il-prodott ta' clarithromycin u ritonavir).</p>
<p>Rifabutin 150 mg QD</p>	<p>C_{max} ta' Rifabutin ↑ 70% AUC ta' Rifabutin ↑ 190% C_{min} ta' Rifabutin ↑ 114%</p> <p>C_{max} ta' 25-O-desacetylrifabutin ↑ 3.2 darbjet AUC ta' 25-O-desacetylrifabutin ↑ 21 darba C_{min} ta' 25-O-desacetylrifabutin ↑ 7.8 darbjet</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r</p> <p>L-ebda bidla klinikament sinifikanti ma kienet osservata fil-parametri PK ta' tipranavir.</p>	<p>Tnaqqis fid-dożaġġ ta' rifabutin b'mill-inqas 75% tas-soltu ta' 300 mg/kuljum hu rakkomandat (i.e. 150 mg kull jumejn, jew tliet darbjet kull gimgħa). Pazjenti li jkun qed jirċievu rifabutin ma' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal żvilupp ta' avvenimenti avversi assoċjati mat-terapija b'rifabutin. Tnaqqis addizzjonali fid-dożaġġ jista' jkun meħtieġ.</p>
<p>Rifampicin</p>	<p>L-ghoti flimkien ta' impedituri tal-protease ma' rifampicin inaqqas b'mod sostanzjali l-konċentrazzjonijiet tal-impeditur tal-protease. Fil-każ ta' tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, l-użu fl-istess hin ma' rifampicin hu mistenni li jirriżulta f'livelli ta' tipranavir li ma jkunux mill-ahjar, u dan jista' jwassal għal telf ta' rispons viroloġiku u rezistenza possibbli għal tipranavir.</p>	<p>L-użu fl-istess hin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, u rifampicin, hu kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). Sustanzi alternattivi antimikobatterjali bħal rifabutin għandhom jiġu kkunsidrati.</p>

Mediċini kontra l-malarja		
Halofantrine Lumefantrine Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet	Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' halofantrine u lumefantrine Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r	Minhabba l-profil metaboliku tagħhom u r-riskju inerenti tal-induzzjoni ta' <i>torsades de pointes</i> , l-għoti ta' halofantrine u lumefantrine ma' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4).
Mediċini kontra l-konvulżjoni		
Carbamazepine 200 mg BID	C_{max} totali* ta' Carbamazepine ↑ 13% AUC totali* ta' Carbamazepine ↑ 16% C_{min} totali* ta' Carbamazepine ↑ 23% *Carbamazepine totali = totali ta' carbamazepine u epoxy-carbamazepine ([it-tnejn huma <i>moieties</i> farmakoloġikament attivi). Iż-żieda fil-parametri PK ta' carbamazepine totali mhijiex mistennija li jkollha konsegwenzi kliniċi. C_{min} ta' Tipranavir ↓ 61% (meta mqabbel ma' dejta storika) It-tnaqqis fil-konċentrazzjonijiet ta' tipranavir jistgħu jirriżultaw fi tnaqqis fl-effettività. Carbamazepine jikkaguna CYP3A4.	Carbamazepine għandu jintuża bl-attenzjoni flimkien ma' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. Doži oġhla ta' carbamazepine (> 200 mg) jistgħu jirriżultaw fi tnaqqis akbar fil-konċentrazzjonijiet ta' tipranavir fil-plażma (ara sezzjoni 4.4).
Phenobarbital Phenytoin Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet	Phenobarbital u phenytoin jikkagunaw CYP3A4.	Phenobarbital u phenytoin għandhom jintużaw bl-attenzjoni flimkien ma' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir (ara sezzjoni 4.4).
Mediċini antispasmodiċi		
Tolterodine Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet	Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' tolterodine. Inibizzjoni ta' CYP 3A4 u CYP 2D6 minn tipranavir/r	L-għoti flimkien mhuwiex rakkomandat.

Antagonisti tar-riċettur ta' endothelin		
Bosentan	Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, il-konċentrazzjonijiet ta' bosentan jistgħu jiżdedu mal-ġhoti flimkien ma' tipranavir u doża baxxa ta' ritonavir. Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r	L-ġhoti flimkien ta' bosentan u Aptivus ma' doża baxxa ta' ritonavir, mhuwiex rakkomandat. (ara sezzjoni 4.4).
Impedituri ta' HMG-CoA reductase		
Atorvastatin 10 mg QD	C_{max} ta' Atorvastatin ↑ 8.6 darbiet AUC ta' Atorvastatin ↑ 9.4 darbiet C_{min} ta' Atorvastatin ↑ 5.2 darbiet Tipranavir ↔ Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r	L-ġhoti flimkien ta' atorvastatin u Aptivus, mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, mhuwiex rakkomandat. Impedituri oħrajn ta' HMG-CoA reductase għandhom jiġu kkunsidrati, bħal pravastatin, fluvastatin jew rosuvastatin (Ara wkoll sezzjoni 4.4 u rakkomandazzjonijiet dwar rosuvastatin u pravastatin). F'każijiet fejn l-ġhoti flimkien ikun meħtieġ, id-doża ta' 10 mg ta' atorvastatin kuljum m'għandhiex tinqabeż. Hu rakkomandat li tibda bl-inqas doża u jkun meħtieġ b'monitoraġġ kliniku bir-reqqa (ara sezzjoni 4.4).
Rosuvastatin 10 mg QD	C_{max} ta' Rosuvastatin ↑ 123% AUC ta' Rosuvastatin ↑ 37% C_{min} ta' Rosuvastatin ↑ 6% Tipranavir ↔ Mekkaniżmu mhux magħruf.	L-ġhoti flimkien ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, u rosuvastatin, għandu jinbeda bl-inqas doża (5 mg/kuljum) ta' rosuvastatin, ittritat skont ir-rispons tal-kura, u akkumpanjat b'monitoraġġ kliniku bir-reqqa għal sintomi assoċjati ma' rosuvastatin kif deskritt fuq it-tikketta ta' rosuvastatin.
Pravastatin Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet	Ibbażat fuq xebh fl-eliminazzjoni bejn pravastatin u rosuvastatin, TPV/r jista' jżid il-livelli ta' pravastatin fil-plażma. Mekkaniżmu mhux magħruf.	L-ġhoti flimkien ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, u pravastatin, għandu jinbeda bl-inqas doża (10 mg/kuljum) ta' pravastatin, ittritat skont ir-rispons tal-kura, u akkumpanjat b'monitoraġġ kliniku bir-reqqa għal sintomi assoċjati ma' pravastatin kif deskritt fuq it-tikketta ta' pravastatin.
Simvastatin Lovastatin Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet	L-impedituri ta' HMG-CoA reductase simvastatin u lovastatin jiddependu hafna fuq CYP3A għal metabolizmu.	L-użu fl-istess ħin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' simvastatin jew lovastatin, hu kontraindikant minhabba żieda fir-riskju ta' mijopatija, li tinkludi rabdomijolosi (ara sezzjoni 4.3).

PRODOTTI LI ĠEJJIN MILL-HXEJJEX		
<p>St. John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>) Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Il-konċentrazzjonijiet fil-plażma ta' tipranavir jistgħu jitnaqqsu bl-użu fl-istess hin tal-preparazzjoni li ġejja mill-hxejjex St John's wort (<i>Hypericum perforatum</i>). Dan hu minhabba l-induzzjoni ta' enzimi metabolanti fil-medicina minn St John's wort.</p>	<p>Preparazzjonijiet li ġejjin mill-hxejjex li fihom St. John's wort m'għandhomx jithalltu ma' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. L-ġhoti flimkien ta' Aptivus ma' ritonavir, ma' St. John's wort hu mistenni li jnaqqas b'mod sostanzjali l-konċentrazzjonijiet ta' tipranavir u ritonavir u jista' jirriżulta f'livelli ta' tipranavir li ma jkunux mill-aħjar, u dan jista' jwassal għal telf ta' rispons virologiku u reżistenza possibbli għal tipranavir.</p>
Beta agonisti li jingibdu man-nifs		
<p>Salmeterol</p>	<p>L-ġhoti fl-istess hin ta' tipranavir u doża baxxa ta' ritonavir jista' jirriżulta f'żieda fir-riskju ta' avvenimenti avversi kardjovaskulari assoċjati ma' salmeterol, li jinkludu titwil tal-QT, palpitazzjonijiet u takikardija tas-sinus.</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r.</p>	<p>L-ġhoti flimkien ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, mhuwiex rakkomandat.</p>
Kontraċettivi orali/Estroġeni		
<p>Ethinyl oestradiol 0.035 mg / Norethindrone 1.0 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)</p>	<p>C_{max} ta' Ethinyl oestradiol ↓ 52% AUC ta' Ethinyl oestradiol ↓ 43%</p> <p>Mekkanizmu mhux magħruf</p> <p>C_{max} ta' Norethindrone ↔ AUC ta' Norethindrone ↑ 27%</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>L-ġhoti fl-istess hin ma' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, mhuwiex rakkomandat. Miżuri kontraċettivi alternattivi jew addizzjonali għandhom jintużaw meta kontraċettivi orali bbażati fuq l-estroġenu jingħataw flimkien ma' Aptivus u doża baxxa ta' ritonavir. Pazjenti li jkunu qed jużaw l-estroġeni bħala terapija tas-sostituzzjoni tal-ormoni, għandhom jiġu mmonitorjati klinikament għal sinjali ta' defiċjenza tal-estroġenu (ara sezzjoni 4.4 u 4.6).</p>

Impedituri ta' phosphodiesterase 5 (PDE5)		
<p>Sildenafil Vardenafil Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>L-ghoti flimkien ta' tipranavir, ma' doża baxxa ta' ritonavir ma' impedituri PDE5 hu mistenni li jżid sostanzjalment il-konċentrazzjonijiet ta' PDE5 u jista' jirriżulta f'żieda fl-avvenimenti avversi assoċjati ma' impedituri ta' PDE5, li jinkludu pressjoni baxxa, tibdil fil-viżta u prijapiżmu.</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/ r</p>	<p>Għandha tingħata attenzjoni partikulari meta tingħata riċetta għal impedituri ta' phosphodiesterase (PDE5) sildenafil jew vardenafil f'pazjenti li jkunu qed jirċievu Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir.</p> <p>Doża sigura u effettiva ma' gietx stabbilita meta jintużaw ma' Aptivus, mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. Hemm żieda fil-potenzjal għal avvenimenti avversi assoċjati ma' inibitur PDE5 (li jinkludu disturbi tal-vista, pressjoni baxxa, erezzjoni fit-tul, u sinkope).</p> <p>L-ghoti flimkien ta' Aptivus/ritonavir ma' sildenafil, meta jintuża għal kura ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari, hu kontraindikata.</p>
<p>Tadalafil 10 mg QD</p>	<p>C_{max} tal-ewwel doża ta' Tadalafil ↓ 22% AUC tal-ewwel doża ta' Tadalafil ↑ 133%</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 3A4 u induzzjoni minn tipranavir/r</p> <p>C_{max} ta' Tadalafil fl-istat fiss ↓ 30% AUC ta' Tadalafil fl-istat fiss ↔</p> <p>L-ebda bidla klinikament sinifikanti ma' kienet osservata fil-parametri PK ta' tipranavir.</p>	<p>Hu rakkomandat li r-riċetta għal tadalafil tingħata wara mill-inqas 7 ijiem ta' dożaġġ ta' Aptivus ma' ritonavir.</p> <p>Doża sigura u effettiva ma' gietx stabbilita meta jintużaw ma' Aptivus, mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir. Hemm żieda fil-potenzjal għal avvenimenti avversi assoċjati ma' inibitur PDE5 (li jinkludu disturbi tal-vista, pressjoni baxxa, erezzjoni fit-tul, u sinkope).</p>
Analġesiċi narkotiċi		
<p>Methadone 5 mg QD</p>	<p>C_{max} ta' Methadone ↓ 55% AUC ta' Methadone ↓ 53% C_{min} ta' Methadone ↓ 50%</p> <p>C_{max} ta' R-methadone ↓ 46% AUC ta' R-methadone ↓ 48%</p> <p>C_{max} ta' S-methadone ↓ 62% AUC ta' S-methadone ↓ 63%</p> <p>Mekkaniżmu mhux magħruf</p>	<p>Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għas-sindrome ta' meta wieħed jieqaf jieh u l-opiate. Id-dożaġġ tal-methadone jista' jkollu jżied.</p>
<p>Meperidine Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' meperidine u jżid il-konċentrazzjonijiet tal-metabolit normeperidine.</p>	<p>Żieda fid-dożaġġ u l-użu fit-tul ta' meperidine ma' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, mhumiex rakkomandati minħabba ż-żieda fil-konċentrazzjonijiet tal-metabolit normeperidine li għandu kemm attività analġesika kif ukoll attività stimulant tas-CNS (eż. puplesiji).</p>

Buprenorphine/Naloxone	Buprenorphine ↔ AUC Norbuprenorphine ↓ 79% C _{max} ta' Norbuprenorphine ↓ 80% C _{min} ta' Norbuprenorphine ↓ 80%	Minħabba t-tnaqqis fil-livelli tal-metabolit attiv norbuprenorphine, l-għoti flimkien ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, u buprenorphine/naloxone jista' jirrizulta fi tnaqqis tal-effikaċja klinika ta' buprenorphine. Għalhekk, il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għas-sindrome ta' meta wiehed jieqaf jieħu l-opiate.
Immunosoppressanti		
Cyclosporin Tacrolimus Sirolimus Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet	Konċentrazzjonijiet ta' cyclosporin, tacrolimus, jew sirolimus ma jistgħux jiġu mbassra meta jingħataw flimkien ma' tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, minħabba effett konfliġġenti ta' tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, fuq CYP 3A u P-gp.	Monitoraġġ iktar frekwenti tal-konċentrazzjoni ta' dawn il-prodotti mediċinali hu rakkomandat sakemm il-livelli fid-demem ikunu stabbilizzaw.
Mediċini antitrombotiċi		
Warfarin 10 mg QD	L-ewwel doża ta' tipranavir/r: C _{max} ta' S-warfarin ↔ AUC ta' S-warfarin ↑ 18% Tipranavir/r fl-istat fiss: C _{max} ta' S-warfarin ↓ 17% AUC ta' S-warfarin ↓ 12% Inibizzjoni ta' CYP 2C9 mal-ewwel doża ta' tipranavir/r, imbagħad induzzjoni ta' CYP 2C9 b'tipranavir/r fl-istat fiss	Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, meta kombinat ma' warfarin jista' jkun assoċjat ma' tibdil fil-valuri tal-INR (International Normalised Ratio), u jista' jaffettwa l-antikoagulazzjoni (effett tromboġeniku) jew zieda fir-riskju ta' hruġ ta' demm. Monitoraġġ kliniku u bijoloġiku mill-qrib (kejl ta' INR) hu rakkomandat meta warfarin u tipranavir jiġu kombinati.
Antaċidi		
antaċidu bbażat fuq aluminju u magnesium QD	C _{max} ta' Tipranavir ↓ 25% AUC ta' Tipranavir ↓ 27% Mekkanizmu mhux magħruf	Id-dożaġġ ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' antaċidi, għandu jittiehed wara intervall ta' mill-inqas sagħtejn.

Impedituri tal-pompa tal-proton (PPIs)		
<p>Omeprazole 40 mg QD</p>	<p>C_{max} ta' Omeprazole ↓ 73% AUC ta' Omeprazole ↓ 70%</p> <p>Effetti simili kienu osservati għall-S-enantiomer, esomeprazole.</p> <p>Induzzjoni ta' CYP 2C19 minn tipranavir/r</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>L-użu kombinat ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' jew omeprazole jew esomeprazole mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4). Jekk dan ikun inevitabbli, jista' jiġi kkunsidrat aġġustament 'il fuq fid-doża għal omeprazole jew esomeprazole, ibbażat fuq ir-rispons kliniku għat-terapija. M'hemm l-ebda dejta disponibbli li tindika li aġġustamenti fid-doża ta' omeprazole jew esomeprazole ser jegħlbu l-interazzjoni farmakokinetika osservata. Rakkomandazzjonijiet għal doži massimi ta' omeprazole jew esomeprazole jinsabu fl-informazzjoni tal-prodott korrispondenti. L-ebda aġġustament fid-doża ta' tipranavir ma' ritonavir mhu meħtieġ.</p>
<p>Lansoprazole Pantoprazole Rabeprazole Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Ibbażat fuq il-profilu metaboliċi ta' tipranavir/r u impedituri tal-pompa tal-proton, tista' tiġi mistennija interazzjoni. Bħala riżultat ta' inibizzjoni ta' CYP3A4 u induzzjoni ta' CYP2C19 minn tipranavir/r, il-konċentrazzjonijiet ta' lansoprazole u pantoprazole fil-plażma huma diffiċli biex jitbassru. Il-konċentrazzjonijiet ta' rabeprazole fil-plażma jistgħu jonqsu bħala riżultat ta' induzzjoni ta' CYP2C19 minn tipranavir/r.</p>	<p>L-użu kombinat ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' impedituri tal-pompa tal-proton mhuwiex rakkomandat (ara sezzjoni 4.4). Jekk l-għoti flimkien jiġi ġġudikat li hu inevitabbli, dan għandu jsir taħt monitoraġġ kliniku mill-qrib.</p>
Antagonisti ta' riċettur H2		
<p>Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>L-ebda dejta mhi disponibbli għal antagonisti ta' riċettur H2 flimkien ma' tipranavir u doża baxxa ta' ritonavir.</p>	<p>Żieda fil-pH gastriku li tista' tirriżulta minn terapija b'antagonisti ta' riċettur H2 mhix mistennija li jkollha impatt fuq il-konċentrazzjonijiet ta' tipranavir fil-plażma.</p>
Mediċini anti-arritimiċi		
<p>Amiodarone Bepiridil Quinidine Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' amiodarone, bepridil u quinidine.</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r</p>	<p>L-użu fl-istess hin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' amiodarone, bepridil jew quinidine, hu kontraindikant minhabba avvenimenti potenzjalment serji u/jew ta' periklu għall-hajja (ara sezzjoni 4.3)</p>

<p>Flecainide Propafenone Metoprolol (mogħti waqt insuffiċjenza tal-qalb) Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' flecainide, propafenone u metoprolol.</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 2D6 minn tipranavir/r</p>	<p>L-użu fl-istess ħin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' flecainide, propafenone jew metoprolol, hu kontraindikata (ara sezzjoni 4.3)</p>
Antistamini		
<p>Astemizole Terfenadine Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' astemizole u terfenadine.</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r</p>	<p>L-użu fl-istess ħin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' astemizole jew terfenadine, hu kontraindikata minħabba avvenimenti potenzjalment serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.3)</p>
Derivattivi ta' ergot		
<p>Dihydroergotamine Ergonovine Ergotamine Methylergonovine Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine u methylergonovine.</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r</p>	<p>L-użu fl-istess ħin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine jew methylergonovine hu kontraindikata minħabba avvenimenti potenzjalment serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.3).</p>
Sustanzi tal-moviment gastrointestinali		
<p>Cisapride Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' cisapride.</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r</p>	<p>L-użu fl-istess ħin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' cisapride, hu kontraindikata minħabba avvenimenti potenzjalment serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.3)</p>
Mediċini antipsikotiċi		
<p>Pimozide Sertindole Quetiapine Lurasidone Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' pimozide, sertindole, quetiapine u lurasidone.</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r</p>	<p>L-użu fl-istess ħin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' pimozide, sertindole, quetiapine jew lurasidone hu kontraindikata minħabba avvenimenti potenzjalment serji u/jew ta' periklu għall-ħajja, li jinkludu koma (ara sezzjoni 4.3)</p>

Sedattivi/ipnotiċi		
Midazolam 2 mg QD (iv)	L-ewwel doża ta' tipranavir/r: C _{max} ta' Midazolam ↔ AUC ta' Midazolam ↑ 5.1 darbiet	L-użu fl-istess ħin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, u midazolam orali, hu kontraindikata (ara sezzjoni 4.3). Jekk Aptivus ma' ritonavir jingħata ma' midazolam parenterali, għandu jinbada monitoraġġ kliniku mill-qrib għal tnaqqis respiratorju u/jew sedazzjoni fit-tul, u aġġustament fid-dożaġġ għandu jġi kkunsidrat.
Midazolam 5 mg QD (po)	L-ewwel doża ta' tipranavir/r C _{max} ta' Midazolam ↑ 5.0 darbiet AUC ta' Midazolam ↑ 27 darba	
	Tipranavir/r fl-istat fiss: C _{max} ta' Midazolam ↓ 13% AUC ta' Midazolam ↑ 181%	
	Tipranavir/r fl-istat fiss C _{max} ta' Midazolam ↑ 3.7 darbiet AUC ta' Midazolam ↑ 9.8 darbiet	
	Ritonavir hu impeditur qawwi ta' CYP3A4 u għalhekk jaffettwa mediċini metabolizzati minn din l-enzima.	
Triazolam Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet	Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, tipranavir mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mistenni li jżid il-koncentrazzjonijiet ta' triazolam.	L-użu fl-istess ħin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' triazolam, hu kontraindikata minħabba avvenimenti potenzjalment serji u/jew ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.3)
	Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r	
Impedituri nucleoside analogue DNA polymerase		
Valaciclovir doża waħda ta' 500 mg	L-għoti flimkien ta' valaciclovir, tipranavir u doża baxxa ta' ritonavir ma kienx assoċjat ma' effetti farmakokinetiċi klinikament rilevanti.	Valaciclovir u Aptivus ma' doża baxxa ta' ritonavir, jistgħu jingħataw flimkien mingħajr aġġustament fid-doża.
	Tipranavir: ↔ Valaciclovir: ↔	
Antagonisti ta' alpha 1-adrenoreceptor		
Alfuzosin	Ibbażat fuq konsiderazzjonijiet teoretiċi, l-għoti flimkien ta' tipranavir ma' doża baxxa ta' ritonavir u alfuzosin jirriżulta f'żieda fil-koncentrazzjonijiet tal-alfuzosin u jista' jirriżulta fi pressjoni baxxa.	L-użu fl-istess ħin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma' alfuzosin, hu kontraindikata.
	Inibizzjoni ta' CYP 3A4 minn tipranavir/r	

Ohrajn		
<p>Theophylline Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Ibbażat fuq dejta minn cocktail study fejn l-AUC tal-kaffeina (substrat ta' CYP1A2) tnaqqset bi 43%, tipranavir ma' ritonavir hu mistenni li jnaqqas il-konċentrazzjonijiet ta' theophylline.</p> <p>Induzzjoni ta' CYP 1A2 minn tipranavir/r</p>	<p>Il-konċentrazzjonijiet ta' theophylline fil-plażma għandhom jiġu mmonitorjati matul l-ewwel ġimagħtejn tal-ġhota flimkien ma' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, u d-doża ta' theophylline għandha tiżdied skont il-ħtieġa.</p>
<p>Desipramine Ma sarux studji dwar l-interazzjonijiet</p>	<p>Tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mistenni li jżid il-konċentrazzjonijiet ta' desipramine</p> <p>Inibizzjoni ta' CYP 2D6 minn tipranavir/r</p>	<p>Tnaqqis fid-dożaġġ u l-monitoraġġ tal-konċentrazzjoni ta' desipramine huma rakkomandati.</p>
<p>Digoxin 0.25 mg QD iv</p> <p>Digoxin 0.25 mg QD po</p>	<p>L-ewwel doża ta' tipranavir/r C_{max} ta' Digoxin ↔ AUC ta' Digoxin ↔</p> <p>Tipranavir/r fl-istat fiss C_{max} ta' Digoxin ↓ 20% AUC ta' Digoxin ↔</p> <p>L-ewwel doża ta' tipranavir/r C_{max} ta' Digoxin ↑ 93% AUC ta' Digoxin ↑ 91%</p> <p>Inibizzjoni temporanja ta' P-gp minn tipranavir/r, segwita minn induzzjoni ta' P-gp minn tipranavir/r fl-istat fiss</p> <p>Tipranavir/r fl-istat fiss C_{max} ta' Digoxin ↓ 38% AUC ta' Digoxin ↔</p>	<p>Monitoraġġ tal-konċentrazzjonijiet ta' digoxin fis-serum hu rakkomandat sakemm jinkiseb l-istat fiss.</p>
<p>Trazodone Studju dwar l-interazzjonijiet twettaq biss b'ritonavir</p>	<p>Fi studju farmakokinetiku li sar f'voluntiera b'saħħithom, l-użu fl-istess ħin ta' doża baxxa ta' ritonavir (200 mg darbejn kuljum) ma' doża waħda ta' trazodone, wassal għal żieda tal-konċentrazzjoni fil-plażma ta' trazodone (l-AUC żdiedet bi 2.4 darbiet). Avvenimenti avversi ta' nawseja, sturdament, pressjoni baxxa u sinkope kienu osservati wara l-ġhota flimkien ta' trazodone u ritonavir f'dan l-istudju. Madankollu, mhux magħruf jekk it-taħlita ta' tipranavir ma' ritonavir tistax tikkawża żieda akbar fl-espożizzjoni għal trazodone.</p>	<p>Din it-taħlita għandha tintuża bl-attenzjoni u doża iktar baxxa ta' trazodone għandha tiġi kkunsidrata.</p>

<p>Bupropion 150 mg BID</p>	<p>C_{max} ta' Bupropion ↓ 51% AUC ta' Bupropion ↓ 56%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>It-tnaqqis tal-livelli ta' bupropion fil-plażma x'aktarx li jsehh minhabba induzzjoni ta' attività ta' CYP2B6 u UGT minn RTV</p>	<p>Jekk l-għoti flimkien ma' bupropion jiġi għudikat li hu inevitabbli, dan għandu jsir taht monitoraġġ kliniku mill-qrib għall-effikaċja ta' bupropion, mingħajr ma jinqabeż id-dożaġġ rakkomandat, minkejja l-induzzjoni osservata.</p>
<p>Loperamide 16 mg QD</p>	<p>C_{max} ta' Loperamide ↓ 61% AUC ta' Loperamide ↓ 51%</p> <p>Mekkanizmu mhux magħruf</p> <p>C_{max} ta' Tipranavir ↔ AUC ta' Tipranavir ↔ C_{min} ta' Tipranavir ↓ 26%</p>	<p>Studju farmakodinamiku dwar l-interazzjonijiet f'voluntiera b'saħħithom wera li l-għoti ta' loperamide u Aptivus, mogħtija flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ma jikkawża l-ebda bidla klinikament rilevanti fir-rispons respiratorju għal carbon dioxide. Ir-rilevanza klinika tal-konċentrazzjoni mnaqqsa ta' loperamide fil-plażma mhijiex magħrufa.</p>
<p>Fluticasone propionate Studju dwar l-interazzjonijiet twettaq biss b'ritonavir</p>	<p>Fi studju kliniku fejn kapsuli ta' ritonavir 100 mg kapsuli bid ingħataw flimkien ma' 50 µg ta' fluticasone propionate minn ġol-imnieher (4 darbiet kuljum) għal 7 ijiem f'pazjenti b'saħħithom, il-livelli ta' fluticasone propionate fil-plażma żdiedu b'mod sinifikanti, filwaqt li l-livelli intrinsiċi ta' cortisol naqsu b'madwar 86% (90% intervall ta' kunfidenza 82-89%). Effetti akbar jistgħu jiġu mistennija meta fluticasone propionate jingibed man-nifs. Effetti kortikosteroidi sistemici li jinkludu is-sindrome ta' Cushing u trażzin adrenali, kienu rrapportati f'pazjenti li kienu qed jirċievu ritonavir u fluticasone propionate li jingibed man-nifs jew minn ġol-imnieher; dan jista' jsehh ukoll ma' kortikosteroidi oħrajn metabolizzati permezz tal-passaġġ P450 3A, eż. budesonide.</p> <p>Mhux magħruf jekk it-taħlita ta' tipranavir ma' ritonavir tistax tikkawża żieda akbar fl-espożizzjoni għal fluticasone.</p>	<p>L-għoti fl-istess hin ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, u dawn il-glukokortikoidi, mhuwiex rakkomandat hlief jekk il-benefiċċju potenzjali tal-kura jiżboq ir-riskju ta' effetti kortikosteroidi sistemici (ara sezzjoni 4.4). Tnaqqis fid-doża tal-glukokortikoidje għandha tiġi kkunsidrata flimkien ma' monitoraġġ mill-qrib ta' effetti sistemici u lokali u jew li l-pazjent jaqleb għal glukokortikoidje, li mhuwiex substrat għal CYP3A4 (eż. beclomethasone). Barra dan, f'każ ta' twaqqif tal-glukokortikoidi, tnaqqis progressiv fid-doża jista' jkollu jsir fuq perjodu itwal ta' żmien. L-effetti ta' espożizzjoni sistemika għolja għal fluticasone fuq il-livelli fil-plażma ta' ritonavir s'issa għadhom mhux magħrufa.</p>

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Kontraċezzjoni fl-irġiel u fin-nisa

Tipranavir jinteraġixxi b'mod avvers ma' kontraċettivi orali. Għaldaqstant, waqt il-kura, għandu jintuża metodu alternattiv ta' kontraċezzjoni li jkun sigur u effettiv (ara sezzjoni 4.5).

Tqala

M'hemmx dejta biżżejjed dwar l-użu ta' tipranavir f'nisa tqal. Studji f'annimali urew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3). Mhux magħruf ir-riskju potenzjali fuq in-nies. Fit-tqala, tipranavir għandu jintuża biss jekk is-siwi potenzjali tiegħu jisboq ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Treddigh

B'mod konsistenti mar-rakkomandazzjoni li ommijiet infettati bl-HIV m'għandhomx iredgħu lit-trabi tagħhom taht l-ebda ċirkostanza biex jevitaw ir-riskju tat-tixrid ta' l-HIV wara t-tqala, l-ommijiet għandhom iwaqqfu l-irdigh jekk qed jiehdu Aptivus.

Fertilità

M'hemm l-ebda dejta klinika disponibbli dwar il-fertilità għal tipranavir. Studji ta' qabel l-użu kliniku li twettqu b'tipranavir ma wrew l-ebda effett avvers fuq il-fertilità (ara sezzjoni 5.3).

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

Sturdament, ngħas, u għeja ġew irrappurtati f'xi pazjenti. Għalhekk, il-kawtela għandha tiġi rakkomandata meta ssuq karozza jew thaddem xi makkinarju. Jekk il-pazjenti jkollhom għeja, sturdament jew ngħas, dawn għandhom jevitaw xogħol potenzjalment perikoluż bħal sewqan jew thaddim ta' makkinarju.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

Fost l-iktar reazzjonijiet avversi komuni rrappurtati għal Aptivus kien hemm sintomi gastrointestinali bħal dijarea u nawseja kif ukoll iperlipidimja. L-iktar reazzjonijiet avversi serji jinkludu indeboliment tal-fwied u tossiċità tal-fwied. Emorraġija intrakranjali (ICH) ġiet osservata biss fl-esperjenza ta' wara t-tqegħid fis-suq (ara sezzjoni 4.4).

Aptivus mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, ġie assoċjat ma' rapporti ta' tossiċità sinifikanti tal-fwied. Fil-provi RESIST ta' Fażi III, il-frekwenza ta' zidiet fit-transaminase kibret b'mod sinifikanti fil-każ ta' Aptivus ma' ritonavir meta mqabbel mal-komparatur. Monitoraġġ mill-qrib hu għalhekk meħtieġ f'pazjenti trattati b'Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir (ara sezzjoni 4.4).

Attwalment, hemm biss ċifri ristretti dwar l-użu ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, f'pazjenti ko-infettati b'epatite B jew Ċ. Għalhekk Aptivus għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti li huma ko-infettati b'epatite B jew Ċ. Aptivus għandu jingħata f'din il-popolazzjoni biss meta s-siwi potenzjali tiegħu jisboq ir-riskju potenzjali, u b'aktar monitoraġġi kliniċi u tal-laboratorju.

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi

L-evalwazzjoni ta' reazzjonijiet avversi minn dejta minn studji kliniċi dwar l-HIV-1 hi bbażata fuq l-esperjenza fil-provi kollha ta' Fażi II u III li saru fuq persuni adulti kkurati b'doża ta' 500 mg ta' tipranavir flimkien ma' 200 mg ta' ritonavir darbtejn kuljum (n=1397) u huma elenkati hawn taht skont il-klassi tal-organi tas-sistema u l-frekwenza skont il-kategoriji li ġejjin:

Komuni (≥1/10); komuni (≥ 1/100 sa <1/10), mhux komuni (≥1/1,000 sa <1/100), rari (≥1/10,000 sa <1/1,000)

Sommarju tabulat ta' reazzjonijiet avversi assoċjati ma' Aptivus ibbażat fuq studji kliniċi u esperjenza ta' wara t-tqeghid fis-suq:

Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	
mhux komuni	newtrogenija, anemija, trombocitopenija
Disturbi fis-sistema immuni	
mhux komuni	sensittività eċċessiva
Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni	
komuni	ipertrigliceridemija, iperlipidimja
mhux komuni	anoreksja, nuqqas ta' aptit, tnaqqis fil-piż, iperamijalasemija, iperkolesterolemija, dijabete mellitus, iperglicemija
rari	deidrazzjoni
Disturbi psikjatriċi	
mhux komuni	nuqqas ta' rqaq, problemi biex torqod
Disturbi fis-sistema nervuża	
komuni	uġiġh ta' ras
mhux komuni	sturdament, newropatija periferali, nġhas
rari	emorragija intrakranjali*
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali	
mhux komuni	qtuġh ta' nifs
Disturbi gastro-intestinali	
komuni hafna	dijarea, nawseja
komuni	rimettar, gass, uġiġh ta' żaqq, nefha fiż-żaqq, dispepsja
mhux komuni	marda ta' rifluss gastroesofagali, pankreatite
rari	żieda fil-livell tal-lipase
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	
mhux komuni	żieda fl-enzimi tal-fwied (ALAT, ASAT), epatite ċitolitika, test tal-funzjoni tal-fwied b'riżultat anormali (ALAT, ASAT), epatite tossika
rari	insuffiċjenza tal-fwied (li tinkludi riżultat fatali), epatite, steatożi tal-fwied, iperbilirubinemija
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda	
komuni	raxx
mhux komuni	ħakk, eksantema
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi	
mhux komuni	majalġja, spażmi fil-muskoli

Disturbi fil-kliewi u fis-sistema urinarja	
mhux komuni	kollass tal-kliewi
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata	
komuni	għeja kbira
mhux komuni	deni, mard qisu influwenza, telqa

* ara sezzjoni Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula "Fsada" għal aktar informazzjoni

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula Il-karatteristiċi ta' sigurtà klinika li ġejjin (epatotossicità, iperlipidimja, każijiet ta' fsada, raxx) deheru fi frekwenza oghla fost pazjenti trattati b'tipranavir ma' ritonavir meta mqabbla mal-komparatur ta' pazjenti fil-provi ta' RESIST, jew li ġew osservati bl-għoti b'tipranavir ma' ritonavir. It-tifsira klinika ta' dawn l-osservazzjonijiet għadha ma gietx mistharrġa sew.

Epatotossicità

Wara 48 ġimgħa ta' segwitu, il-frekwenza ta' abnormalitajiet ALAT u/jew ASAT ta' Grad 3 jew 4 kienet oghla f'pazjenti fuq tipranavir ma' ritonavir meta mqabbla ma' pazjenti bil-komparatur (10% u 3.4%, rispettivament). Analizi multivarjati wrew li l-livell bażi ta' riferiment ta' ALAT jew ASAT 'il fuq minn Grad 1 ta' DAIDS u ko-infezzjoni b'epatite B jew Ċ kienu fatturi ta' predispożizzjoni għal dawn iż-żidiet. Il-biċċa l-kbira tal-pazjenti setgħu jissoktaw bit-trattament b' tipranavir ma' ritonavir.

Parametri metabolici

Il-piż u l-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demem jistgħu jiżiedu matul it-terapja antiretrovirali (ara sezzjoni 4.4).

Iperlipidemija

Żidiet ta' grad 3 jew 4 tat-triglycerides seħħew aktar ta' spiss bl-użu ta' tipranavir ma' ritonavir meta mqabbla ma' l-użu tal-komparatur. Fi-48 ġimgħa dawn ir-rati kienu ta' 25.2% f'pazjenti fuq tipranavir ma' ritonavir u 15.6% fil-każ tal-komparatur.

Fsada

Din ir-reazzjoni avversa ġiet identifikata minn sorveljanza ta' wara t-tqegħid fis-suq iżda ma gietx osservata fi provi kliniċi kkontrollati li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali (n=6300). Partecipanti fl-istudju RESIST li kienu qed jirċievu tipranavir ma' ritonavir intwerew li jinsabu friskju akbar ta' fsada; wara 24 ġimgħa r-riskju relattiv kien ta' 1.98 (95% CI=1.03, 3.80). Mat-48 ġimgħa r-riskju relattiv tnaqqas għal 1.27 (95% CI=0.76, 2.12). Ma kienx hemm skema ta' każijiet ta' fsada u ma kienx hemmx differenza bejn gruppi ta' trattament f'parametri ta' koagulazzjoni. Is-sinifikat ta' dan l-eżitu qed jiġi mmonitorjat aktar fil-fond.

Emorraġiji intrakranjali fatali u mhux fatali (ICH) ġew rapportati f'pazjenti li qed jieħdu tipranavir, li hafna minnhom kellhom kundizzjonijiet mediċi oħra jew kienu qed jieħdu prodotti mediċinali flimkien ma' dawn li setgħu rriżultaw jew ikkontribwixxu għal dawn l-każijiet. Madankollu, f'xi każijiet ir-rwol ta' tipranavir ma jistax jiġi eskluż. L-ebda skema ta' parametri ematoloġiċi anormali jew tal-koagulazzjoni ma giet osservata b'mod ġenerali fil-pazjenti jew qabel l-iżvilupp ta' ICH. Għalhekk, attwalment għadu mhux indikat li jrid ikun hemm kejl regolari tal-parametri tal-koagulazzjoni fil-ġestjoni ta' pazjenti fuq Aptivus.

Riskju oghla ta' ICH kien osservat qabel f'pazjenti li għandhom HIV/AIDS bhal dawk trattati fil-provi kliniċi ta' Aptivus.

Raxx

Studju dwar l-interazzjoni fin-nisa bejn tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, u ethinyl oestradiol/norethindrone wera frekwenza għolja ta' raxx mhux serju. Fil-provi ta' RESIST, ir-riskju ta' raxx kien simili bejn tipranavir ma' ritonavir u l-komparaturi (16.3% vs. 12.5%)

rispettivament; ara sezzjoni 4.4). Ma kien ebda każijiet irrapportati tas-Sindromu ta' Stevens-Johnson jew in-Nekrolisi Epidermali Tossika fil-programm ta' żvilupp kliniku ta' tipranavir.

Abnormalitajiet tal-laboratorju

Il-frekwenzi ta' riżultati abnormali tal-laboratorju li spikkaw (Grad 3 jew 4) ġew rapportati f' mill-anqas 2% tal-pazjenti fuq tipranavir ma' ritonavir li ħadu sehem fl-istudji kliniċi (RESIST-1 u RESIST-2) tal-Fażi III wara 48 ġimgħa wrew żjieda fl-ASAT (6.1%), żjieda fl-ALAT (9.7%), żjieda fl-amylase (6.0%), żjieda fil-kolesterol (4.2%), żjieda fit-trigliceridi (24.9%) u tnaqqis fl-ghadd totali ta' ċelluli bojod tad-demem, (5.7%).

Żjieda fis-CPK, majalġja, mijosite, u rarament, rabdomajoliżi, kienu ġew rapportati ma' l-użu ta' impedituri ta' l-enżima protease, b'mod partikolari meta ntużaw flimkien ma' impedituri ta' l-enżima reverse transcriptase.

Meta tinbeda t-terapija kombinanti antiretrovirali (CART), pazjenti infettati bl-HIV li għandhom sistema immunitarja batuta ħafna, jistgħu jiżviluppaw reazzjoni inflammatorja minħabba infezzjoni bla sintomi, jew minħabba li jkun hemm mikrobi opportunistiċi li jikkagunaw infezzjoni. Disturbi awtoimmuni (bħall-marda ta' Graves u epatite awtoimmuni) ġew irrapportati wkoll li jseħħu fl-isfond ta' attivazzjoni mill-ġdid immuni; madankollu, iż-żmien irrapportat sal-bidu hu iktar varjabbli u dawn l-avvenimenti jistgħu jseħħu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura (ara sezzjoni 4.4). Ġie osservat li kien hemm riattivazzjoni tal-virus ta' herpes simplex u herpes zoster fil-provi RESIST.

Kienu rrapportati każijiet ta' osteonekrosi, partikolarment f'pazjenti li ġeneralment għandhom fatturi ta' predispożizzjoni magħrufa, li huma morda b'HIV avanzat jew li kellhom espożizzjoni fuq tul ta' żmien għat-terapija antiretrovirali kombinata (CART). Il-frekwenza ta' din mhix magħrufa (ara sezzjoni 4.4).

Popolazzjoni pedjatrika

Fi studju sabieħ tinstab id-doża adattata bit-tikketta tidher ta' tipranavir li ngħata flimkien ma' ritonavir, (Prova 1182.14), 28 tifel u tifla li kienu bejn sentejn u 12-il sena ħadu soluzzjoni orali ta' Aptivus. B'mod ġenerali, ir-reazzjonijiet avversi kienu simili bħal fl-adulti, ħlief li remettar, raxx u deni kienu rapportati aktar frekwenti fi tfal milli f'adulti. L-aktar reazzjonijiet moderati jew severi frekwenti rrapportati fl-analiżi mifruxa fuq 48 ġimgħa huma nnotati hawn isfel.

L-aktar reazzjonijiet avversi moderati jew severi f'pazjenti pedjatriċi minn età ta' 2 sa < 12-il sena (rapportati f'żewġ itfal jew aktar, fil-Prova 1182.14, mifruxa fuq 48 ġimgħa, Sett t'Analiżi Shiha).

Total ta' pazjenti trattati (N)	62
Każijiet [N(%)]	
Dijarea	4 (6.5)
Remettar	3 (4.8)
Tqalligh	3 (4.8)
Ugigh addominali ¹	3 (4.8)
Deni	4 (6.5)
Raxx ²	4 (6.5)
gamma GT oghla	4 (6.5)
ALAT oghla	2 (3.2)
Anemija	2 (3.2)

¹ Jinkludi ugigh addominali (N=1) u disfaġja (N=1) u skonfort epigastriku (N=1).

² Raxx li jikkonsisti f'wiehed jew aktar tat-termeni ppreferuti ta' raxx, eruzzjoni ta' medicina, raxx makulari, raxx papulari, eritema, raxx makulo-papulari, raxx minħabba l-hakk u urtikarja.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott

medicinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrappurtaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Esperjenza fil-bnedmin b' doża eċċessiva ta' tipranavir hi limitata hafna. L-ebda sinjali u sintomi speċifiċi ta' doża eċċessiva mhuma magħrufa. Generalment, zieda fil-frekwenza u severità oġġla ta' reazzjonijiet avversi jistgħu jirriżultaw minn doża eċċessiva.

M'hemmx antidotu magħruf għal doża eċċessiva ta' tipranavir. It-trattament ta' doża eċċessiva għandu jikkonsisti f' miżuri ġenerali ta' sostenn, li jinkludu l-monitoraġġ ta' sinjali vitali kif ukoll ta' l-istat kliniku tal-pazjent. Jekk ikun indikat, l-eliminazzjoni tat-tipranavir li ma jkunx assorbit, tista' tkun miksuba permezz ta' emeżi jew b' hasil ta' l-istonku. Jista' jintuża ukoll faham attivatt biex jgħin fit-tneħħija tas-sustanza mhux assorbita. X'aktarx li d-dijalizi ma tkunx ta' għajjnuna minhabba li tipranavir jeħel b' mod qawwi mal-proteini.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: medicini antivirali għal użu sistemiku, impedituri tal-eżzima protease, Kodiċi ATC: J05A-E09

Mekkaniżmu ta' azzjoni

Il-virus ta' l-immunodeficijenza umana (HIV-1) jikkodifika eżzima aspartyl protease li hi essenzjali biex il-prekursuri tal-proteina virali jinqasmu u jimmaturaw. Tipranavir huwa impeditur ta' l-eżzima HIV-1 protease, mhux peptidiku, li jimpedixxi r-replikazzjoni tal-virus billi ma' jhallix il-particelli virali jimmaturaw.

Attività anti-virali *in vitro*

Tipranavir jimpedixxi r-replikazzjoni ta' razez tal-laboratorju ta' HIV-1 u ta' kampjuni kliniċi elevati, waqt studji fuq mudelli ta' infezzjoni akuta taċ-ċelluli-T, b'valuri ta' 50% u 90% ta' konċentrazzjonijiet effettivi (EC₅₀ u EC₉₀) fuq firxa bejn 0.03 sa 0.07 µM (18-42 ng/ml) u 0.07 sa 0.18 µM (42-108 ng/ml), rispettivment. Tipranavir juri attività antivirali *in vitro* kontra firxa wiesja ta' *HIV-1 group M non-clade B isolates* (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Grupp O u kampjuni iżolati ta' HIV-2 għandhom suxxettibilità mnaqqsa *in vitro* għal tipranavir b'valuri ta' EC₅₀ li jvarjaw minn 0.164-1 µM u 0.233-0.522 µM, rispettivment. Studji fuq kif jeħel mal-proteini wera li l-attività antiretrovirali ta' tipranavir, tonqos b' medja ta' 3.75 darbiet meta jkun hemm serum uman.

Reżistenza

L-iżvilupp ta' reżistenza kontra tipranavir *in vitro* iseħħ bil-mod u huwa kumpless. F'esperiment partikolari li sar *in vitro* dwar ir-reżistenza, kampjun ta' HIV-1 li kien reżistenti b' 87 darba għal tipranavir, ġie magħżul wara 9 xhur, u kien fi 10 punti ta' mutazzjonijiet fil-protease: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V kif ukoll, mutazzjoni oħra fiż-żona ta' fejn tinqasam il-proteina magħrufa bħala gag polyprotein CA/P2. Esperimenti ġenetiċi riversi wrew li l-preżenza ta' 6 mutazzjonijiet fil-protease (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) kienet meħtieġa biex tkun aktar minn 10 darbiet reżistenti għal tipranavir, filwaqt li meta jkun hemm ġenotip mimli bl-10 mutazzjonijiet, ikun hemm reżistenza ta' 69 darba. *In vitro*, hemm korrelazzjoni inversa bejn il-qawwa tar-reżistenza kontra tipranavir u l-kapaċità tal-virus biex jirreplika. Virusis rikombinanti li wrew ≥ 3 darbiet reżistenza għal tipranavir jikbru b' inqas minn 1% tar-rata li jikbru biha HIV-1 ta' tip selvaġġ fl-istess kundizzjonijiet. Viruses reżistenti għal tipranavir li johorġu *in vitro* minn HIV-1 ta' tip selvaġġ juru tnaqqis fis-suxxettibilità għall-impedituri ta' l-eżzima protease amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir u ritonavir imma jibqgħu sensitivi għal saquinavir.

Permezz ta' serje ta' analiżi rigressivi fi stadji multipli tal-linja ta' referenza bażi u tal-ġenotipi li kienu ttrattati waqt l-istudji kliniċi, 16-il acidu amminiku nstabu li kienu assoċjati ma' tnaqqis

fis-suxxettibblità għal tipranavir u/jew tnaqqis ta' 48 ġimġha fl-għadd ta' viruses: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D u 84V. Il-kampjuni iżolati kliniċi li wrew tnaqqis ta' ≥ 10 darbjet fis-suxxetabilità ta' tipranavir kellhom 8 mutazzjonijiet jew aktar assoċjati ma' tipranavir. Fil-provi kliniċi ta' Fażi II u III, 276 pazjent b'genotipi ta' trattament urew li l-mutazzjonijiet emergenti predominanti bit-trattament ta' tipranavir kienu L33F/I/V, V82T/L and I84V. Il-kombinazzjoni tat-tlieta li huma hija generalment meħtieġa għal tnaqqis fis-suxxetabilità. Mutazzjonijiet f'pożizzjoni 82 jiżvillupaw permezz ta' żewġ modi: waħda minn mutazzjoni eżistenti 82A għal 82T, u l-oħra mit-tip selvaġġ 82V għal 82L.

Reżistenza inkroċjata

Tipranavir iżomm attività ta' kontra l-vajrus sinifikanti (reżistenza < 4 darbjet aktar) kontra l-maġġoranza tal-kampjuni kliniċi ta' HIV-1 li juru tnaqqis fis-suxxettibblità ta' wara t-trattament għal impedituri protease li huma approvati attwalment: amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir u saquinavir. Mhux komuni li jkun hemm aktar minn 10 darbjet reżistenza għal tipranavir (< 2.5% tal-kampjuni ttestjati) go viruses mehuda minn pazjenti b'esperjenza ta' hafna terapji li ngħataw aktar minn tip wieħed ta' impeditur tal-peptide protease.

Evalwazzjoni tal-ECG

L-effett ta' tipranavir ma' doża baxxa ta' ritonavir fuq l-intervall tal-QTcF tkejjel fi studju li fih 81 persuna b'saħħithom irċivew il-kuri li ġejjin darbtejn kuljum għal 2.5 jiem: tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir f'doża supratherapewtika (750/200 mg), u placebo/ritonavir (-/200 mg). Wara aġġustament fil-linja bażi u placebo, il-medja massima tat-tibdil tal-QTcF kienet ta' 3.2 ms (1-sided 95% Upper CI: 5.6 ms) għad-doża ta' 500/200 mg u 8.3 ms (1-sided 95% Upper CI: 10.8 ms) għad-doża supratherapewtika ta' 750/200 mg. Għaldaqstant tipranavir fid-doża terapewtika ma' doża baxxa ta' ritonavir ma tawwalx l-intervall tal-QTc iżda jista' jagħmel hekk fid-doża supratherapewtika.

Dejta farmakodinamika klinikali

Din l-indikazzjoni hija bbażata fuq ir-riżultati minn studju wieħed ta' fażi II li investiga l-farmakokinetika, is-sigurtà u l-effikaċja ta' Aptivus soluzzjoni orali fi tfal li fil-biċċa l-kbira tagħhom kienu rċivew kura fil-pasat, li kellhom bejn sentejn u 12-il sena.

Id-dejta li ġejja hija mehuda minn analiżi ta' tagħrif ta' 48 ġimġha minn studji li għadhom għaddejjin (RESIST-1 u RESIST-2) dwar il-livelli ta' RNA ta' l-HIV fil-plażma kif ukoll fl-għadd ta' ċelluli CD4. Il-provi RESIST-1 u RESIST-2 li għadhom għadejjin, huma mingħajr ordni partikolari, bit-tikketta-miftuħa, multi-ċentrali u qed isiru fuq pazjenti li rriżultaw pożittivi għal HIV u b'esperjenza ta' klassi-tripla, u dawn qed jivvalutaw it-trattament b'tipranavir 500 mg mogħti flimkien ma' ritonavir b'doża baxxa ta' 200 mg (darbtejn kuljum), kif ukoll trattament sekondarju ottimizzat (OBR) li huwa speċifiku għall-pazjent u bbażat skond ir-riżultati tat-testijiet dwar ir-reżistenza ġenotipika kif ukoll skond l-istorja medika tal-pazjent. Il-kors ta' trattament komparattiv jinkludi ritonavir mqawwi b'PI (li jkun wkoll skond l-individwu) flimkien ma' OBR. Ir-ritonavir mqawwi b'PI kien magħżul minn fost saquinavir, amprenavir, indinavir jew lopinavir/ritonavir.

Il-pazjenti kollha kienu ngħataw mill-anqas żewġ trattamenti antiretrovirali bbażati fuq l-impedituri tal-protease (PI), u meta bdew f'dan l-istudju fallilhom trattament ibbażat fuq l-impedituri tal-protease. Mill-anqas mutazzjoni ewlenija waħda fil-gene tal-protease minn fost 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V jew 90M kellha tkun preżenti fil-linja ta' referenza bażi, b'mhux aktar minn żewġ mutazzjonijiet fuq codons 33, 82, 84 jew 90.

Wara Ġimġha 8, pazjenti bil-komparatur li ssodisfaw il-parametri mfissra fil-protokoll ta' nuqqas inizjali ta' rispons viroloġiku kellhom l-għażla li jew jieqfu mit-trattament jew iduru fuq studju *roll-over* separat ta' tipranavir ma' ritonavir.

L-1483 pazjent inkluzi fl-analiżi temporanja primarja, kienu ta' età medja ta' 43 sena (firxa ta' bejn 17-80), fejn minnhom 86% kienu irġiel, 75% bojod, 13% suwed u 1% Asjatiċi. Fil-grupp ta' tipranavir u dak komparattiv, il-linja bażi ta' referenza medja ta' l-għadd ta' ċelluli ta' CD4 kienet ta' 158 u 166 ċelluli/mm³, rispettivament, (fuq firxa ta' bejn 1-1893 u 1-1184 ċelluli/mm³); il-valur tal-linja bażi

medja ta' HIV-1 RNA kienet ta' 4.79 u 4.80 log₁₀kopji/ml, rispettivament (fuq firxa ta' 2.34-6.52 u 2.01-6.76 log₁₀ kopji/ml).

Il-pazjenti kellhom espożizzjoni minn qabel għal medjan ta' 6 NRTIs, 1 NNRTI, u 4 PIs. Fiz-żewġ studji, total ta' 67% viruses ta' pazjenti kienu rezistenti u 22% kienu possibilmment rezistenti għal PIs komparaturi magħzula minn qabel. B'kollox 10% tal-pazjenti kienu użaw enfuvirtide qabel. Il-pazjenti kellhom linja ta' referenza bażi medjana ta' kampjuni ta' HIV-1 ta' 16-il mutazzjoni fil-gene tal-protease ta' HIV-1, li jinkludu wkoll valur medjan ta' 3 mutazzjonijiet prinċipali fil-gene tal-protease: D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V, u L90M. Fir-rigward ta' mutazzjonijiet fil-codons 33, 82, 84 u 90 madwar 4% ma kellhomx mutazzjonijiet, 24% kellhom mutazzjonijiet f'codons 82 (inqas minn 1% tal-pazjenti kellhom mutazzjoni f'V82L) u 90, 18% kellhom mutazzjonijiet f'codons 84 u 90 u 53% kellhom ta' lanqas mutazzjoni ewlenija f'codon 90. Pazjent wiehed li kien qed jiehu tipranavir kellu erba' mutazzjonijiet. Barra minn hekk il-maġġoranza tal-partecipanti kellhom mutazzjonijiet assoċjati kemm ma' rezistenza ta' NRTI u NNRTI. Suxxettibilità fenotipika ta' riferiment bażi giet evalwata f'454 kampjun ta' pazjent ta' riferiment bażi. Kien hemm tnaqqis medju fis-suxxettibilità ta' darbtejn għat-tip selvaġġ (WT) għal tipranavir, 12-il darba għal amprenavir, 55 darba WT għal atazanavir, 41 darba WT għal indinavir, 87 darba WT għal lopinavir, 41 darba WT għal nelfinavir, 195 darba WT għal ritonavir u 20 darba WT għal saquinavir.

Rispons ta' trattament kombinat ta' 48 ġimġha (Endpoint komposta hija mfissra hekk kif il-pazjenti jkunu kkonfermati b' ≥ 1 log RNA li taqa' mil-linja ta' referenza bażi u mingħajr ħjiel li t-trattament ifalli) għaż-żewġ studji kienu 34% bl-użu ta' tipranavir ma' ritonavir u 15% bil-komparatur. Ir-rispons għat-trattament hu preżentat għall-popolazzjoni globali (murija bl-użu ta' enfuvirtide), u dettaljata bi strata ta' PI għas-sottogrupp ta' pazjenti b'razez ġenotipikament rezistenti fit-Tabella hawn isfel.

Riżultati tar-rispons għat-trattament* f'ġimġha 48 (pazjenti b'esperjenza fi trattamenti fl-istudji RESIST-1 u RESIST-2)

studju RESIST	Tipranavir/RTV		CPI/RTV**		valur p
	n (%)	N	n (%)	N	
Popolazzjoni globali					
FAS	255 (34.2)	746	114 (15.5)	737	<0.0001
PP	171 (37.7)	454	74 (17.1)	432	<0.0001
- b'ENF (FAS)	85 (50.0)	170	28 (20.7)	135	<0.0001
- mingħajr ENF (FAS)	170 (29.5)	576	86 (14.3)	602	<0.0001
Ġenotipikament rezistenti					
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	34 (50.0)	6	1 (7.1)	14	0.0650

* Endpoint komposta hija mfissra hekk kif il-pazjenti jkunu kkonfermati b'1 log RNA li taqa' mill-linja ta' referenza bażi u mingħajr ħjiel li t-trattament ifalli

** PI/RTV komparatur : LPV/r 400 mg/100 mg darbtejn kuljum (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg darbtejn kuljum (n=23), SQV/r 1000 mg/100 mg darbtejn kuljum jew 800 mg/200 mg darbtejn kuljum (n=162), APV/r 600 mg/100 mg darbtejn kuljum (n=194)

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

Fin medjan ikkombinat ta' 48 ġimgħa għal falliment fit-trattament għaż-żewġ studji kien ta' 115-il jum fid-driegħ ta' tipranavir ma' ritonavir u 0 t'jiem għad-driegħ komparatur (l-ebda rispons għat-trattament ma ġie imputat fil-jum 0)

Fi 48 ġimgħa ta' trattament, il-proporzjon ta' pazjenti li użaw tipranavir ma' ritonavir meta mqabbel mal-komparatur ta' PI/ritonavir b'HIV-1 RNA < 400 kopji/ml kien ta' 30% u 14% rispettivament, u b'HIV-1 RNA < 50 kopji/ml kien 23% u 10% rispettivament. Fost il-pazjenti kollha magħżula bl-addoċċ u trattati, il-bidla medja mil-livell ta' riferiment bażi f'HIV-1 RNA fl-aħħar kejl sa Ġimgħa 48 kien $-0.64 \log_{10}$ kopji/ml f'pazjenti li jirċievu tipranavir ma' ritonavir kontra $-0.22 \log_{10}$ kopji/ml li ngħataw il-komparatur ta' PI/ritonavir.

Fost il-pazjenti kollha li ntagħżlu bl-addoċċ u li ġew trattati, il-bidla medjan mil-livell ta' riferiment fl-għadd ta' ċelluli ta' CD4+ mill-aħħar kejl sa Ġimgħa 48 kien ta' +23 ċelluli/mm³ f'pazjenti li qed jirċievu tipranavir ma' ritonavir (N=740) kontra +4 ċelluli/mm³ f'pazjenti bil-komparatur PI/ritonavir (N=727).

Is-superjorità ta' tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir fuq il-komparatur, impeditur tal-protease/ritonavir kien osservat fuq il-parametri ta' effikaċja kollha f'ġimgħa 48. Ma ntweriex li tipranavir huwa superjuri għal dawn l-impedituri tal-protease tal-komparatur mqawwija f'pazjenti li fihom hemm razez suxxetibbli għal dawn l-impedituri tal-protease. Id-dejta minn RESIST turi wkoll li meta tipranavir jiġi mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir ikun hemm rispons għat-trattament ahjar fl-48 ġimgħa meta l-OBR ikun fih mediċini ġenotipiċi antiretrovirali disponibbli (eg enfuvirtide).

Attwalment, m'hemmx riżultati minn provi kkontrollati li jevalwaw l-effett ta' tipranavir fuq kif jiżviluppa klinikament l-HIV.

Popolazzjoni pedjatrika

Pazjenti pedjatriċi pożittivi għal HIV, bejn l-etajiet ta' sentejn u 18-il sena, kienu studjati fi studju każwali, multicentrali, bit-tikketta tidher (prova 1182.14). Il-pazjenti kienu meħtieġa li jkollhom linja ta' riferiment bażi ta' koncentrazzjoni ta' RNA ta' HIV tal-anqas ta' 1500 kopja/ml, kienu mqassma skont l-età (2 sa <6 snin, 6 sa < 12-il sena u minn 12-il sena sa 18-il sena) u magħżula każwalment sabiex jirċievu doża ta' reġimen wiehed minn tnejn ta' tipranavir ma' ritonavir: doża ta' 375 mg/m²/150 mg/m² mqabbla ma doża 290 mg/m²/115 mg/m², flimkien ma' terapija fl-isfond ta' wiehed minn żewġ prodotti mediċinali antiretrovirali impedituri mhux ta' protease, li ġew ottimizzati b'testijiet ta' riferenza bażika għal reżistenza ġenotipika. Il-pazjenti kollha rċewew soluzzjoni orali ta' Aptivus. Il-pazjenti pedjatriċi li kellhom 12-il sena jew aktar u rċewew doża massima ta' 500 mg/200 mg darbtejn kuljum setgħu jaqilbu għal kapsuli ta' Aptivus mit-28 jum ta' studju. Il-prova vvalutat il-farmakokinetiċi, is-sigurtà u t-tollerabilità kif ukoll risponsi viroloġeniċi u immunoloġiċi sa 48 ġimgħa.

It-tagħrif kliniku disponibbli ma jappoġġax l-użu ta' Aptivus soluzzjoni orali fl-adolesxenti jew l-adulti. Meta titqabbel mal-kapsuli, l-espożizzjoni għal tipranavir hi oġġla meta tingħata l-istess doża bħas-soluzzjoni orali (ara sezzjoni 5.2). Minhabba din, u l-kontenut għoli ta' vitamina E tas-soluzzjoni orali, ir-riskju għal reazzjonijiet avversi (tip, frekwenza u/jew severità) jistgħu jkunu oġġla mill-ġen għal formulazzjoni tal-kapsula. Madankollu, f'pazjenti li għandhom anqas minn 12-il sena, is-soluzzjoni orali hi l-uniku għażla disponibbli b'tipranavir, peress li m'hemmx l-ebda *data* disponibbli dwar l-effikaċja u s-sigurtà tal-kapsuli ta' Aptivus fi tfal li għad m'għandhomx 12-il sena. Peress li l-kapsuli u s-soluzzjoni orali ta' Aptivus mhumiex bijoekwivalenti, ir-riżultati miksuba bis-soluzzjoni orali ma jistgħux jiġu estrapolati għal fuq il-kapsuli (ara wkoll sezzjoni 5.2). Barra minn hekk, pazjenti li għandhom erja korporali superfiċjali ta' inqas minn 1.33 m² aġġustamenti xierqa fid-doża ma jistgħux jintlahqu bil-formulazzjoni tal-kapsula. Dawn il-fatturi jwassu għal konklużjoni li l-benefiċċji jisbqu r-riskji ta' Aptivus soluzzjoni orali biss fi tfal bejn l-etajiet ta' sentejn u 12-il sena mingħajr għażla terapewtika oħra (ara sezzjoni 4.1).

Il-karatteristiċi ta' riferiment bażiku u r-riżultati ewlenin ta' effikaċja wara 48 ġimgħa għal pazjenti pedjatriċi li qed jirċievu soluzzjoni orali ta' Aptivus huma murija fit-tabelli t'hawn isfel.

Karatteristiċi ta' linja bażi għal pazjenti ta' bejn 2 - <12-il sena trattati b'soluzzjoni orali ta' Aptivus

Varjabbli		Valur
Numru ta' Pazjenti		62
Età-Medjana (snin)		8.1
Generu Sesswali	% Rġiel	59.7%
Race	% Bojod	71.0%
	% Suwed	25.8%
	% Ażjatiċi	3.2%
Riferiment bażi ta' RNA għal HIV-1 (log ₁₀ kopji/ml)	Median (Min – Massimu)	4.8 (3.3 – 6.0)
	% b'VL > 100,000 kopji/ml	37.1%
Riferiment bażi CD4+ (celluli/mm ³)	Medjan (Min – Massimu)	600 (24 – 2578)
	% ≤ 200	15.5%
Riferiment bażi % CD4+ celluli	Medjan (Min – Massimu)	21.9% (1.5% – 44.0%)
ADI Preċedenti*	% bi Kategorija Ċ	48.4%
Storja ta' trattament	% b'kull ARV	96.8%
	Medjan # NRTI preċedenti	4
	Medjan # NNRTI preċedenti	1
	Medjan # PI preċedenti	1

*marda li tiddefinixxi l-AIDS

Riżultati ta' effikaċja ewlenin wara 48 ġimgħa għal pazjenti ta' bejn 2 - <12-il sena trattati b'soluzzjoni orali ta' Aptivus

Punt ta' riferiment aħhari	Riżultat
Għadd ta' pazjenti	62
Punt ta' riferiment aħhari għal effikaċja primarja: % b'VL < 400	50.0%
Bidla medjana mil-linja bażi f' log ₁₀ RNA ta' HIV-1 (kopji/ml)	-2.06
Bidla medjana mil-linja bażi fl-għadd ta' ċelluli ta' CD4+ (ċelluli/mm ³)	167
Bidla medjana mil-linja bażi fl-għadd ta' % ta' CD4+ ċelluli	5%

Analiżi ta' rezistenza għal tipranavir f'pazjenti li kienu diġà trattati qabel

Ir-rati ta' rispons ta' tipranavir ma' ritonavir fl-istudju RESIST ġew assessjati skond il-linja ta' riferiment ġenotipiku u fenotipiku ta' tipranavir. Ir-relazzjonijiet bejn is-suxxetibilità fenotipika ta' riferiment għal tipranavir, il-mutazzjonijiet primarji ta' PI, mutazzjonijiet tal-protease f'kodons 33, 82, 84 u 90, il-mutazzjonijiet assoċjati mar-rezistenza ta' tipranavir, u r-rispons għat-terapija ta' tipranavir ma' ritonavir ġew assessjati.

Ta' min jinnota, il-pazjenti fl-istudji RESIST kellhom skema ta' mutazzjoni speċifika fil-linja ta' riferiment ta' mil-lanqas mutazzjoni primarja waħda ta' gene fost kodons 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V jew 90M, u mhux aktar minn żewġ mutazzjonijiet fuq kodons 33, 82, 84 jew 90.

Saru l-osservazzjonijiet li ġejjin:

- *Mutazzjonijiet primarji ta' Pis*

Analiżi sar ukoll sabiex jassessja ukoll l-eżitu viroloġiku skond l-għadd ta' mutazzjonijiet primarji ta' PIs (kull bidla fil-*protease codons* 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 u 90) preżenti fil-livell ta' riferiment bażi. Ir-rati ta' rispons kienu oġhla fil-pazjenti li qegħdin fuq tipranavir ma' ritonavir milli fil-mediċina ta' tqabbil msaħħa b'ritonavir f'pazjenti fuq enfuvirtide ġdid, jew pazjenti mingħajr enfuvirtide ġdid. Madankollu, mingħajr enfuvirtide ġdid xi pazjenti bdew jtilfu l-attività antivirali bejn il-ġimgħat 4 u 8

- *Mutazzjonijiet f'protease codons 33, 82, 84 u 90*

Tnaqqis fir-rispons viroloġiku ġie osservat f'pazjenti b'razez virali li għandhom żewġ mutazzjonijiet jew aktar fil-codons tal-*protease* ta' HIV 33, 82, 84 jew 90, u li mhux qed jirċievu enfuvirtide ġdid.

- *Mutazzjonijiet assoċjati ma' reżistenza għal Tipranavir*

Rispons viroloġiku għal terapija b'tipranavir ma' ritonavir ġiet evalwata permezz ta' punteġġ ta' suxxetibilità assoċjat ma' tipranavir msejjes fuq ġenotip fil-livell ta' riferiment bażi f'pazjenti b'esperjenza fit-trattament li ipparteċipaw fil-provi ta' RESIST-1 u RESIST-2. Dan il-punteġġ (li jgħodd 16-il aċidu amminiku huwa assoċjat ma' tnaqqis fis-suxxettibilità għal tipranavir u/jew tnaqqis ta' 24 ġimgħa fl-għadd tal-viruses: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D u 84V) kien applikat għal sekwenzi ta' livelli ta' riferiment bażi għal *protease* virali. Giet stabbilita korrelazzjoni bejn il-punteġġ ta' suxxetibilità ta' tipranavir u r-rispons għat-terapija ta' tipranavir ma' ritonavir f'ġimgħa 48.

Dan il-punteġġ ġie stabbilit mill-popolazzjoni magħżula ta' pazjenti fil-prova RESIST li għandha kriterja ta' mutazzjoni speċifika ta' inkluzjoni u għalhekk l-ekstrapolazzjoni għal popolazzjoni aktar wiesgħa teħtieġ attenzjoni

Fit-48 ġimgħa, proporzjon oġhla ta' pazjenti li jirċievu tipranavir ma' ritonavir, laħqu rispons għat-trattament li jitqabbal ma' l-impeditur tal-*protease*/ritonavir tal-komparatur għal kważi l-kombinazzjonijiet kollha possibbli ta' mutazzjonijiet ta' reżistenza ġenotipika.

Il-proporzjon ta' pazjenti li jiksbu rispons għat-trattament f'Ġimgħa 48 (tnaqqis ikkonfermat fil-viral load ta' $\geq 1 \log_{10}$ /kopji/ml meta mqabbel mal-linja ta' riferiment bażi), skond il-punteġġ ta' suxxetibilità ta' riferiment bażi u l-użu ta' enfuvirtide f'pazjenti fil-provi RESIST

	ENF ġdid	L-ebda ENF* ġdid
L-għadd ta' Punteġġi TPV għas-Suxxetibilità**	TPV/r	TPV/r
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
≥ 5	47%	13%
Pazjenti kollha	61%	29%

* Jinkludi pazjenti li ma rċevewx ENF u dawk li qabel kienu ttrattati bi u kontinwament b'ENF

** Mutazzjonijiet f'HIV *protease* fil-pożizzjonijiet L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D jew I84V
ENF Enfuvirtide; TPV/r Tipranavir ma' ritonavir

Tnaqqis sostnut ta' HIV-1 RNA sa Ġimgha 48 kien osservat f'pazjenti li ħadu tipranavir ma' ritonavir u enfuvirtide ġdid. Jekk il-pazjenti ma rċevewx tipranavir ma' ritonavir ma enfuvirtide ġdid, deher tnaqqis fir-rispons f' Ġimgha 48, meta mqabbel ma' l-użu ta' enfuvirtide ġdid (Ara Tabella isfel).

Tnaqqis medju fil-viral load mil-livell ta' riferiment sa ġimgha 48, skond il-punteġġ ta' riferiment bażi dwar mutazzjonijiet għal tipranavir u l-użu ta' enfuvirtide f'pazjenti fil-provi ta' RESIST.

	ENF ġdid	L-ebda ENF* ġdid
L-ghadd ta' Punteġġi TPV għas-Suxxetibilità**	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
Pazjenti kollha	-2.0	-1.0

* Jinkludi pazjenti li ma rċevewx ENF u dawk li qabel kienu ttrattati bi u kontinwament b'ENF

** Mutazzjonijiet f'HIV protease fil-pożizzjonijiet L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D jew I84V

ENF Enfuvirtide; TPV/r Tipranavir ma' ritonavir

- *Reżistenza fenotipika għal tipranavir*

Żieda fil-bidla tal-linja bażi ta' riferiment fenotipiku għal tipranavir f'kampjuni iżolati hija korrelata ma tnaqqis fir-rispons viroloġiku. Kampjuni iżolati b'bidla fil-linja ta' riferiment ta' bejn >0 sa 3 huma kkonsidrati suxxetibbli: kampjuni iżolati b'bidla ta' bejn >3 sa 10 għandhom suxxetibilità mnaqqsa; Kampjuni iżolati b'bidliet ta' >10 huma reżistenti.

Konkluzjonijiet dwar ir-rilevanza ta' mutazzjonijiet partikolari jew skemi mutazzjonali huma suġġetti għal bidla skond dejta addizzjonali pendenti, u huwa rakkomandat li dejjem għandek tikkonsulta sistemi ta' interpretazzjoni attwali meta tiġi biex tanalizza riżultati ta' testijiet ta' reżistenza.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Huwa essenzjali li sabiex tintlaħaq konċentrazzjoni effettiva ta' tipranavir fil-plażma tipranavir jingħata flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, darbtejn kuljum (ara sezzjoni 4.2). Ritonavir jaġixxi billi jimpedixxi ċ-ċitokroma epatika P450 CYP3A, P-glycoprotein (P-gp) efflux pump ta' l-imsaren u possibbilment ċ-ċitokroma ta' l-imsaren P450 CYP3A ukoll. Prova b'diversi dożi fuq 113-il voluntiera rġiel u nisa f'saħħithom, li rriżultaw negattivi għal HIV, uriet li ritonavir iżid l-AUC_{0-12h}, C_{max} and C_{min} u jnaqqas ir-rata ta' l-eliminazzjoni totali mill-ġisem ta' tipranavir. Meta 500 mg ta' tipranavir jingħata flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir (200 mg; darbtejn kuljum), dan kien assoċjat ma' żieda ta' 29 darba fil-medja ġeometrika fissa tal-konċentrazzjoni ta' tipranavir fil-plażma ta' fil-ghodu, meta mqabbel ma' doża ta' 500 mg mogħtija darbtejn kuljum mingħajr ritonavir.

Assorbiment

L-assorbiment ta' tipranavir fil-bniedem huwa limitat, għalkemm ma kienx kwantifikat b' mod assolut. Tipranavir huwa sustrat ta' P-gp, impeditur dgħajef ta' P-gp u jidher li jista' jkun anke aġent induċenti ta' P-gp. Id-dejta tissuġerixxi li, minkejja li ritonavir huwa impeditur ta' P-gp, l-effett nett ta' Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, fir-reġimen tad-doża proposta fl-istat fiss, hu ta' induzzjoni għal P-gp. L-ogħla konċentrazzjonijiet fil-plażma jintlaħqu f'bejn siegħa u 5 sigħat wara li tkun ingħatat id-doża u skond il-qawwa tad-doża. Meta jingħataw dożi ripetuti, il-konċentrazzjonijiet ta' tipranavir fil-plażma huma aktar baxxi minn dawk mistennija fuq doża waħda, aktarx minhabba s-sensitizzazzjoni ta' l-enzimi epatici. L-istat fiss jinlaħaq fil-biċċa l-kbira tas-suġġetti, wara 7 t'ijiem

bit-trattament tad-doża. Meta tipranavir jingħata ma' ritonavir b'doża baxxa, jkollu farmakokinetika lineari waqt stat fiss.

Dożaġġ b'kapsuli Aptivus 500 mg li jittiehdu darbtejn kuljum flimkien ma' 200 mg ritonavir darbtejn kuljum għal bejn ġimagħtejn sa 4 ġimghat u mingħajr restrizzjoni ta' ikel irriżulta f'koncentrazzjoni medja l-aktar għolja ta' tipranavir fil-plażma (C_{max}) ta' $94.8 \pm 22.8 \mu\text{M}$ għal pazjenti femminili ($n=14$) u $77.6 \pm 16.6 \mu\text{M}$ għal pazjenti maskili ($n=106$), li seħhet f'madwar 3 sigħat wara t-tehid. Il-koncentrazzjoni medja l-aktar baxxa ta' l-istat fiss qabel id-doża ta' filgħodu kienet ta' $41.6 \pm 24.3 \mu\text{M}$ għal pazjenti nisa u $35.6 \pm 16.7 \mu\text{M}$ għal pazjenti rġiel. L-AUC ta' tipranavir fuq intervall medju ta' dożaġġ ta' 12-il siegħa kienet ta' $851 \pm 309 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ ($CL=1.15 \text{ l/h}$) għal pazjenti nisa u $710 \pm 207 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ ($CL=1.27 \text{ l/h}$) għal pazjenti rġiel. Il-*half-life* medja kienet ta' 5.5 (nisa) jew 6.0 sigħat (irġiel).

L-effetti ta' l-ikel fuq l-assorbiment mill-ħalq

L-ikel itejjeb it-tollerabilità ta' tipranavir ma' ritonavir. Għalhekk Aptivus, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, għandu jingħata ma' l-ikel.

L-assorbiment ta' tipranavir, mogħti flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir, hu mnaqqas fil-preżenza ta' antaċidi (ara sezzjoni 4.5).

Distribuzzjoni

Tipranavir jehel b'mod qawwi mal-proteini tal-plażma (>99.9%). Minn kampjuni kliniċi meta tipranavir ingħata mingħajr ritonavir, instab li kampjuni kliniċi meħuda minn voluntiera f'saħħithom u pazjenti pożittivi għal HIV-1, kellhom valur medju kważi l-istess, tal-proporzjon ta' tipranavir liberu fil-plażma (voluntiera f'saħħithom $0.015\% \pm 0.006\%$; sugġetti pożittivi għal HIV $0.019\% \pm 0.076\%$). Il-livelli totali ta' tipranavir fil-plażma f'dawn il-kampjuni, kien bejn 9 u $82 \mu\text{M}$. Il-proporzjon ta' tipranavir li ma jehilx deher li ma jiddependix fuq l-koncentrazzjoni totali fuq din il-firxa ta' koncentrazzjonijiet.

Ma kienx hemm studji mwettqa sabiex tiġi stabbilita d-distribuzzjoni ta' tipranavir fil-fluwidu ċerebrospinali uman u s-semen.

Bijotrasformazzjoni

Studji fuq il-metaboliżmu *in vitro* fuq mikrosomi tal-fwied uman, indikaw li CYP3A4 hija l-isoform prinċipali ta' CYP li tiegħu sehem fil-metaboliżmu ta' tipranavir.

Ir-rata ta' l-eliminazzjoni mill-ġisem ta' meta jingħata tipranavir mill-ħalq, tonqos meta jingħata ma' ritonavir li jista' jikkaguna tnaqqis fir-rata ta' l-eliminazzjoni *first pass* fis-sistema gastro-intestinali, kif ukoll fil-fwied.

Il-metaboliżmu ta' tipranavir fil-preżenza ta' doża baxxa ta' ritonavir hu minimu. Studju fil-bniedem permezz ta' ^{14}C -tipranavir (500 mg ta' ^{14}C -CAPTIVUS ma' 200 mg ta' ritonavir, darbtejn kuljum), irriżulta li tipranavir mhux mibdul kien aktar predominanti u kien jammonta għal 98.4% jew iżjed tar-radjuattività totali tal-plażma li kienet qed tiċċirkula 3, 8, jew 12-il siegħa wara li ttiehdet id-doża. Kienu f'tit wisq il-metaboliti li nstabu fil-plażma u dawn kienu f'ammonti ta' traċċi (0.2% jew anqas tar-radjuattività fil-plażma). Fl-ippurġar, tipranavir mhux mibdul, kien jirrapreżenta l-biċċa l-kbira tar-radjuattività li kien hemm (79.9% tar-radjuattività fl-ippurġar). L-aktar metabolit ta' tipranavir li nstab fl-ippurġar kien il-hydroxyl u ta riżultat ta' 4.9% tar-radjuattività ta' l-ippurġar (3.2% tad-doża). Instabu traċċi ta' tipranavir mhux mibdul fl-awrina (0.5% tar-radjuattività fl-awrina). L-aktar metabolit abbondanti fl-awrina kien glucuronide conjugate li kien jirrapreżenta 11.0% tar-radjuattività fl-awrina (0.5% tad-doża).

Eliminazzjoni

L-għoti ta' ^{14}C -tipranavir lis-sugġetti ($n = 8$) li ħadu 500 mg ta' tipranavir ma' 200 mg ta' ritonavir darbtejn kuljum, f'doži biex jintlaħaq l-istat fiss, wera li r-radjuattività (medja ta' 82.3%) l-aktar għolja kienet eliminata fl-ippurġar, filwaqt li kien biss ammont medju ta' 4.4% tad-doża radjuattiva li kienet irkuprata mill-awrina. Barra minn hekk, l-ogħla radjuattività (56%) kienet eliminata bejn 24 u 96 siegħa wara t-tehid tad-doża. Il-valur medju effettiv tal-half life ta' l-eliminazzjoni ta' tipranavir

ma' ritonavir f' volontiera b'saħħithom (n = 67) u f'pazjenti adulti infettati bl-HIV (n = 120) kien ta' madwar 4.8 u 6.0 sigħat, rispettivament, waqt l-istat fiss u wara li ntużat doża ta' 500 mg/200 mg, darbtejn kuljum ma' ikla hafifa.

Popolazzjonijiet speċjali

Għalkemm id-dejta disponibbli f'dan l-istadju hi attwalment ristretta biex tippermetti analiżi definittiva, din tindika li l-profil farmakokinetiku mhux mibdul f'persuni aktar anzjani u hu komparabbli bejn ir-razzez. B'kuntrast, l-evalwazzjoni ta' l-istat fiss ta' koncentrazzjonijiet minimi ta' tipranavir fil-plażma f'10-14-il siegħa wara li tingħata d-doża mill-istudji ta' RESIST-1 u RESIST-2 turi li n-nisa ġeneralment għandhom koncentrazzjonijiet ta' tipranavir oghla mill-irġiel. Wara erba' ġimgħat ta' 500 mg ta' tipranavir ma' 200 mg ta' ritonavir (darbtejn kuljum) il-koncentrazzjoni minima medja ta' tipranavir fil-plażma kienet ta' 43.9 µM għan-nisa u 31.1 µM għall-irġiel. Din id-differenza fil-koncentrazzjonijiet m'għandiex bżonn ta' aġġustament tad-doża.

Indeboliment renali

Il-farmakokinetika ta' tipranavir ma' ġietx mistħarrġa f'pazjenti li għandhom indeboliment renali. Madankollu, la darba r-rata ta' eliminazzjoni awrinali ta' tipranavir hija ftit li xejn, mhux mistenni li jkun hemm tnaqqis fir-rata ta' l-eliminazzjoni mill-ġisem f'pazjenti b'insuffiċjenza tal-kliwi.

Indeboliment epatiku

Waqt studju fejn 9 pazjenti li kellhom indeboliment hafif tal-fwied (Child-Pugh A) ġew mqabbla ma' 9 kontrolli, instab li meta ntużat doża waħda jew doži ripetuti, id-dispożizzjoni farmakokinetika għal tipranavir u ritonavir żdiedet, iżda xorta kienet fil-medda osservata waqt l-istudji kliniċi. M'hemm bżonn ta' aġġustamenti fid-doži f'pazjenti b'indeboliment hafif tal-fwied imma l-pazjenti għandhom jiġu monitorati mill-qrib (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.4).

L-influwenza ta' indeboliment moderat (Child-Pugh B) jew qawwi (Child-Pugh C) tal-fwied fuq il-farmakokinetika ta' doži multipli ta' tipranavir jew ritonavir għadha ma' ġietx mistħarrġa. Tipranavir huwa kontra-indikat f'indeboliment epatiku moderat jew serju (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.3).

Popolazzjoni pedjatrika

Is-soluzzjoni orali ntweriet li għandha bijodisponibilità oghla mill-formulazzjoni tal-kapsula ratba.

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Saru studji tossikologiċi fuq l-annimali b'tipranavir biss, fuq ġriedien, firien u klieb, u b'tipranavir flimkien ma' ritonavir (bi proporzjon ta' 3.75:1 w/w) fuq firien u klieb. Meta ntuża tipranavir flimkien ma' ritonavir ma' nstab l-ebda effett tossiku addizzjonali meta mqabbel ma' dak użat meta tipranavir kien ingħata waħdu fl-istudju tossikologiċi.

L-effetti ewlenin ta' l-użu ripetut ta' tipranavir fuq l-ispeċi kollha li ġew studjati minhabba l-effetti tossiċi, kienu fuq l-apparat gastro-intestinali (emesi, ippurgar merħi u dijarrea) u l-fwied (ipertrofija). L-effetti kienu reversibbli meta waqaf it-trattament. Il-bidliet addizzjonali kienu jinkludu fsada fil-firien meta ngħataw doži għoljin (speċifiċi għal firien). Il-fsada osservata fil-firien kienet assoċjata ma' *prothrombin time* (PT) mdewwem, *activated partial thromboplastin time* (APTT) u tnaqqis f'fatturi li huma dipendenti fuq il-vitamina K. L-għoti flimkien ta' tipranavir ma' vitamina E f'għamla ta' TPGS (d-alphatocopherol polyethylene glycol 1000 succinate) minn 2322 IU/m² 'il fuq fil-firien irrizultaw f'żieda sinifikanti fl-effetti tal-parametri ta' koagulazzjoni, każijiet ta' fsada u mwiet. Fi studji ta' qabel l-użu kliniku fi klieb, ma' deher ebda effett fuq il-parametri ta' koagulazzjoni. L-għoti flimkien ta' tipranavir u vitamina E ma' ġiex studjat fil-klieb.

Il-maġġoranza ta' l-effetti fi studji dwar l-effetti tat-tossiċità minhabba doži ripetuti dehru fl-ivelli ta' espożizzjoni sistematiċi li huma ekwivalenti għal jew anke taħt il-livelli għall-espożizzjoni tal-bniedem fid-doża klinika rakkomandata.

Fi studji *in vitro*, tipranavir instab li jimpedixxi l-aggregazzjoni ta' plejtlets meta intużaw plejtlets tal-bniedem (ara sezzjoni 4.4) u thromboxane A2 binding f'mudell ta' ċelluli *in vitro* f'livelli konsistenti

ma' l-espożizzjoni osservata f'pazjenti li qed jirċievu Aptivus ma' ritonavir. L-implikazzjonijiet kliniċi ta' dawn ir-riżultati m'humiex maghrufa

Fi studju mwettaq fuq il-firien b'tipranavir f'livelli ta' espożizzjoni sistematika (AUC) ekwivalenti għall-espożizzjoni tal-bniedem fid-doża klinika rakkomandata, ma deher l-ebda effetti avversi fuq tghammir jew fertilità. Fid-doži maternali li jipproduċu livelli ta' espożizzjoni sistematiki simili għal jew taħt id-doża klinika rakkomandata, tipranavir ma pproduċiex effetti teratoġeniċi. Fl-espożizzjonijiet ta' tipranavir fil-firien 0.8 darbiet aktar mill-espożizzjoni tal-bniedem tad-doża klinika, kienet osservata tossiċità fetali (tnaqqs ta' ossifikazzjoni sternebrae u piżijiet tal-ġisem). Fi studju ta' l-iżvilupp ta' qabel jew wara t-twelid b'tipranavir fil-firien, l-impediment għall-iżvilupp tal-frieh kien osservat f'doži tossiċi maternali ta' madwar 0.8 darbiet l-espożizzjoni tal-bniedem.

Studji dwar il-kanċeroġeniċità fil-ġrieden u l-firien żewġ potenzjal tumoriġeniku li hu speċifiku għal dawn l-ispeċi, li hu meqjus bħala li mhumiex ta' rilevanza klinika. Tipranavir ma wera l-ebda prova ta' tossiċità għal materjal ġenetiku wara li saru sensiela ta' testijiet *in vitro* u *in vivo*.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Macrogol
Vitamina E polyethylene glycol succinate
Ilma purifikat
Propylene glycol
Mono/diglycerides of caprylic/capric acid
Sucralose
Butter mint (benna)
Butter toffee (benna)
Ascorbic acid

6.2 Inkompatibiltajiet

Mhux applikabbli.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

30 xahar

Hażna waqt l-użu: sa 60 jum, wara li jinfetaħ il-flixkun l-ewwel darba. Huwa rakkomandat li l-pazjent jikteb id-data ta' meta fetaħ il-flixkun fuq it-tikketta u/jew il-kartuna.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-hażna

Taħzinx f'temperatura taħt 15°C. Tagħmlux fil-frigġ jew friza.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm go fih

Flixkun tal-ħgieg ambra b'għatu tal-plastik b'zewg biċċiet rezistenti għal ftuħ mit-tfal (qoxra ta' barra ta' polyethylene ta' densità għolja (HDPE), qoxra ta' ġewwa ta' reżina tal-polypropylene b'fowm ta' laminated polyethylene liner. Kull pakkett fih flixkun wiehed ta' 95 ml ta' soluzzjoni orali u huwa fornut b'siringa orali ċara ta' 5 ml tal-polypropylene, għatu tat-tarf tas-siringa tal-HDPE u adapter ċar tal-LDPE tal-flixkun-siringa.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar ieħor

Qabel Aptivus jittiehed is-soluzzjoni orali għanda tiġi ċċekkjata għaċ-ċarezza u jekk fiha hemmx kristalli jew fraq fil-qiegh tal-flixxkun. Jista' jkun li ammont żgħir ta' kristalli jidhru fil-flixxkun, li ma jaffettwawx la l-potenza u lanqas is-sigurtà tal-prodott. Jekk osservati, il-kristalli ġeneralment jidhru bħala saff irqieq daqs karta fil-qiegh meta l-flixxkun jinżamm rasu 'l fuq. Jekk ikun hemm aktar minn saff irqieq ta' kristalli fil-qiegh tal-flixxkun jew incertezza dwar l-ammont ta' kristalli osservati, il-flixxkun għandu jiġi ritornat biex jitbiddel kemm jista' jkun malajr. Sakemm il-flixxkun jinbidel il-pazjent għandu jibqa' jieħu d-dożi regolari tas-soluzzjoni orali. Il-pazjenti għandhom jingħataw struzzjonijiet sabiex josservaw attentament għal kristalli.

Id-doża eżatta għandha titkejjel bis-siringa u l-adapter tal-kejl furnuti kif ġej:

1. Iftaħ il-flixxkun billi tagħfas 'l isfel l-għatu u ddawwar fid-direzzjoni ta' kontra kif jimxi l-hin.
2. Nehhi 'l għatu tas-siringa billi tghatti t-tarf tas-siringa orali (l-għatu mhux ser ikun imwahhal jekk din hi l-ewwel darba li s-siringa orali ser tintuża) u daħhal is-siringa orali fl-adapter li tinsab fl-għonq tal-flixxkun. Kun żgur li s-siringa orali hija mdaħhla sew.
3. Dawwar il-flixxkun rasu 'l isfel u bil-mod iġbed l-ammont meħtieġ ta' soluzzjoni orali ta' Aptivus
4. Aġhti s-soluzzjoni orali t'Aptivus minnufih. Il-volum massimu li jista' jingħibed fi kwalunkwe hin hu ta' 5 ml (ekwivalenti għal 500 mg tipranavir), li hi l-ogħla doża massima għal adult jew tifel/tifla 'l fuq minn 40 kg b'BSA > 1.33 m².
5. Wara li tuża s-siringa orali, poġġi mill-ġdid l-għatu tas-siringa.

L-ebda htigijiet speċjali għar-rimi.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/05/315/002

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 t'Ottubru 2005

Data tal-aħħar tiġdid: 19 ta' Ġunju, 2015

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-
LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• Rapporti Perjodiċi Aġġornati dwar is-Sigurtà

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• Pjan tal-Ġestjoni tar-Riskju (RMP)

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TINTEWA/PAKKETT TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Aptivus 250 mg kapsuli rotob
tipranavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula ratba fiha 250 mg tipranavir

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih macrogolglycerol ricinoleate, sorbitol u ethanol (ara l-fuljett tal-pakkett għal aktar informazzjoni)

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

120 kapsula ratba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Hażna waqt l-użu: 60 jum (f' temperatura taħt 25°C) wara li l-flixxkun jinfetah għall-ewwel darba.
Data meta l-flixxkun infetah għall-ewwel darba:

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/05/315/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Aptivus 250 mg

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru} [kowl tal-prodott]

SN: {numru} [numru tas-serje]

NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

FLIXKUN/PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Aptivus 250 mg kapsuli rotob
tipranavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kapsula ratba fiha 250 mg tipranavir

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Fih macrogolglycerol ricinoleate, sorbitol u ethanol (ara l-fuljett tal-pakkett għal aktar informazzjoni)

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

120 kapsula ratba

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi friġġ.
Hażna waqt l-użu: 60 jum (f' temperatura taħt 25°C) wara li l-flixkun jinfetah għall-ewwel darba.
Data ta' meta jinfetah l-ewwel darba l-flixkun:

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/05/315/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KAXXA TINTEWA/PAKKETT TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Aptivus 100 mg/ml soluzzjoni orali
tipranavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ml fih 100 mg tipranavir

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

95 ml soluzzjoni orali (flickun wiehed)
Siringa orali

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlaħaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħżinx f'temperatura taħt 15°C. Tagħmlux fil-frigġ jew friza.
Wara li jinfetaħ l-ewwel darba l-flickun, il-prodott jista' jintuża għal 60 jum.
Data meta jinfetaħ l-ewwel darba l-flickun:

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

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

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/05/315/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Aptivus 100 mg/ml

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluz.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC: {numru} [kowd tal-prodott]

SN: {numru} [numru tas-serje]

NN: {numru} [numru tar-rimborż nazzjonali jew numru nazzjonali tal-identifikazzjoni ieħor għall-prodott mediċinali]

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

FLIXKUN/PAKKETT LI JMISS MAL-PRODOTT

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

Aptivus 100 mg/ml soluzzjoni orali
tipranavir

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull ml fih 100 mg tipranavir

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

95 ml

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Użu orali

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Taħzinx f'temperatura taħt 15°C. Tagħmlux fil-frigġ jew friza.
Wara li jinfetaħ l-ewwel darba l-flixkun, il-prodott jista' jintuża għal 60 jum.
Data l-ewwel jinfetaħ:

10. PREKAWZZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/05/315/002

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Aptivus 250 mg kapsuli rotob tipranavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-mediċina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Aptivus u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Aptivus
3. Kif għandek tiehu Aptivus
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Aptivus
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

Jekk Aptivus ġie preskritt għat-tifel/tifla tiegħek, jekk jogħġbok innota li l-informazzjoni kollha f'dan il-fuljett hi indirizzata lit-tifel/tifla tiegħek (f'dan il-każ aqra "it-tifel/tifla" tiegħek minflok "inti").

1. X'inhu Aptivus u għalxiex jintuża

Aptivus fih is-sustanza attiva tipranavir. Jappartjeni għal grupp ta' mediċini li jissejhu impedituri tal-protease u jintuża fit-trattament tal-infezzjoni għal Vajrus ta' Immunodeficijenza Umana (HIV). Jimblokka enzima msejha protease li hi involuta fir-riproduzzjoni tal-HIV jeħtieġ. Meta l-enzima tiġi mblukkata, il-virus ma jirriproduċix b'mod normali, u b'hekk l-infezzjoni ssir iktar bil-mod. Inti għandek tiehu Aptivus flimkien ma':

- doża baxxa ta' ritonavir (dan jgħin lil Aptivus jilhaq livelli għolja biżżejjed fid-demm tiegħek)
- mediċini tal-HIV oħra. It-tabib tiegħek, flimkien miegħek, ser jiddeciedi liema mediċini oħra inti għandek tiehu. Dan ser jiddependi minn, pereżempju:
 - liema mediċini oħra inti diġà hadt għal HIV
 - liema mediċini l-HIV tiegħek bena rezistenti għalihom. Jekk l-HIV huwa rezistenti għal xi mediċini tal-HIV, dan ifisser li l-mediċina mhix ser taħdem tajjeb, jew ma taħdem xejn.

Aptivus huwa speċifikament użat għat-trattament tal-HIV li huwa rezistenti għal maġġoranza ta' impedituri tal-protease. Qabel ma jibda t-trattament, it-tabib tiegħek ser ikun ħa kampjuni tad-demmm sabiex jiċċekkja r-rezistenza tal-HIV tiegħek. Dawn it-testijiet ikunu kkonfermaw li l-HIV fid-demmm tiegħek huma rezistenti għal maġġoranza tal-impedituri tal-protease l-oħra. It-trattament b'Aptivus huwa għalhekk xieraq għalik. M'għandekx tiehu Aptivus jekk inti qatt ma rċevejt terapija antiretrovirali jew jekk għandek għażliet antiretrovirali oħra disponibbli.

Il-kapsuli rotob Aptivus huma indikati għal:

- adolexxenti li mhuwiex iżgħar minn 12-il sena
- adulti

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Aptivus

Inti għandek tiehu Aptivus flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u mediċini antiretrovirali oħrajn. Għalhekk huwa importanti hafna li tkun taf sew dwar dawn il-mediċini wkoll. Għalhekk inti għandek taqra sew il-Fuljett ta' Tagħrif ta' ritonavir u l-mediċini antiretrovirali l-oħra. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar ritonavir jew mediċini oħra li jiġu preskritti lilek, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

Tihux Aptivus

- jekk inti allergiku għal tipranavir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- jekk int għandek problemi moderati sa serji tal-fwied. It-tabib tiegħek ser jiehu kampjun tad-demem biex jara kemm qed jaħdem tajjeb il-fwied tiegħek (il-funzjoni tal-fwied). Skont il-funzjoni tal-fwied tiegħek għandu mnejn ikollok tittardja t-tehid jew twaqqaf it-trattament b'Aptivus
- jekk int attwalment qed tiehu prodotti li fihom
 - rifampicin (użat biex jittratta t-tunerkolisi)
 - cisapride (użat biex jikkura problemi ta' l-istonku)
 - pimozide jew sertindole (użat biex jikkura l-iskizofrenja)
 - quetiapine (użat biex jikkura skizofrenja, disturb bipolari u disturb dipressiv maġġuri)
 - lurasidone (użat biex jikkura l-iskizofrenja)
 - triazolam jew midazolam orali (meħud mill-ħalq). Dawn il-mediċini jintużaw biex jikkura l-ansjetà jew disturbi ta' l-irqad)
 - derivati ta' ergot (użati biex jikkuraw l-uġiġħ ta' ras)
 - astemizole jew terfenadine (użati għat-trattament ta' l-allergiji jew hay fever)
 - simvastatin jew lovastatin (użati biex ibaxxu l-kolesterol fid-demem)
 - amiodarone, bepridil, flecainide, propafenone jew quinidine (użati għat-trattament ta' disturbi tal-qalb)
 - metoprolol (użat biex jittratta falliment kardijaku)
 - alfuzosin u sildenafil (meta jintużaw għall-kura ta' disturb rari tal-vini/arterji kkaratterizzat minn zieda fil-pressjoni fl-arterja pulmonari)
 - colchicine (meta jintuża għall-kura ta' aggravamenti tal-gotta f'pazjenti b'mard tal-kliewi jew tal-fwied).

M'għandekx tiehu prodotti li fihom St John's wort (rimedju tal-ħxejjex għad-dipressjoni) billi dan jista' jimpedixxi lil Aptivus milli jiffunzjona kif suppost.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek qabel tiehu Aptivus.

Għarraf -lit-tabib tiegħek jekk inti għandek:

- emofilja tip A jew B
- dijabete
- mard tal-fwied.

Jekk għandek:

- riżultati ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied għolja
- infezzjoni b'epatite B jew Ċ

inti tinsab f'riskju akbar ta' ħsara serja u li anke tista' tkun fatali bit-tehid ta' Aptivus. It-tabib tiegħek għandu josserva l-funzjoni tal-fwied tiegħek permezz ta' testijiet tad-demem, qabel u waqt il-kura b'Aptivus. Jekk għandek il-mard tal-fwied jew l-epatite, it-tabib tiegħek se jiddeċiedi jekk għandekx bżonn ta' aktar testijiet Għandek tinforma lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinduna b'xi sinjali jew sintomi ta' epatite:

- deni
- telqa (ma tħossokx f'sikktek)
- tqalligh (stonku mqalleb)
- remettar

- uġiġh addominali
- għeja
- suffejra (il-ġilda jew l-abjad t'għajnejk jisfaru)

Aptivus mhuwiex kura għal infezzjoni b'HIV:

Inti għandek tkun taf li tista' tibqa' tiżviluppa infezzjonijiet u mard iehor assoċjat mal-mard ta' l-HIV. Għalhekk int għandek tibqa' f'kuntatt regolari mat-tabib tiegħek. Xorta tista' tgħaddi l-HIV meta tkun qiegħed tiegħu din il-medicina, għalkemm ir-riskju jonqos b'terapija antiretrovirali effettiva. Iddiskuti mat-tabib tiegħek il-prekawzjonijiet meħtieġa biex tipprevjeni li tinfetta persuni oħra.

Raxx:

Raxx ħafif sa moderat, li jinkludi:

- horriqija
- raxx bi dbabar ċatti jew żgħar, homor u mghollija
- sensitività għax-xemx

ġie rapportat f'madwar 1 f'kull 10 pazjenti li qed jirċievu Aptivus. Xi pazjenti li żviluppaw raxx kellhom ukoll:

- uġiġh fil-ġogi jew ebusija
- gerżuma ssikkata
- ħakk ġeneralizzat

F'xi pazjenti li għandhom infezzjoni ta' HIV avanzata (AIDS) u bi storja ta' infezzjonijiet opportunistiċi, sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet preċedenti jistgħu jseħhu wara li jkun beda t-trattament ta' kontra l-HIV. Huwa maħsub li dawn is-sintomi huma dovuti għal titjib fir-rispons immunitarju tal-ġisem, li jippermetti l-ġisem jiġġieled infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr sintomi ovvjji. Jekk tinduna b'xi sintomi ta' infezzjoni (pereżempju deni, jew glandoli tal-limfa minfuhin), jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek minnufih.

Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessut b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħhu wkoll wara li tibda tiegħu medicini għall-kura tal-infezzjoni tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħhu ħafna xhur wara l-bidu tal-kura. Jekk tinnota kwalunkwe sintomu ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dgħufija fil-muskoli, dgħufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roġħda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tiegħek immedjatament biex tfittex il-kura meħtieġa.

Għid lit-tabib tiegħek jekk ikollok ħass ħażin jew tħoss taħbit tal-qalb mhux normali. Aptivus flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jikkawża tibdil fir-ritmu tat-taħbit u tal-attività elettrika tal-qalb tiegħek. Dan it-tibdil jista' jiġi osservat fuq ECG (elettrokardjogram).

Problemi ta' l-għadam: Xi pazjenti li qed jieħdu t-terapija antiretrovirali kombinata jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam li tissejjaħ osteonekrosi (mewt tat-tessut ta' l-għadam minħabba li l-għadam ma jkunx fornut bid-demm). It-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, l-użu ta' corticosteroids, il-konsum ta' alkohol, immunosoppressjoni qawwija u indiċi korporali oġħla, fost oħrajn, jistgħu jkunu f'it mill-ħafna fatturi ta' riskju għall-iżvilupp tal-marda. Sinjali ta' osteonekrosi huma ebusija tal-ġog, uġiġh (speċjalment il-ġenbejn, l-irkoppa u l-ispalla) u diffikultà fil-moviment. Jekk tinduna b'xi sintomi minn dawn għarraf lit-tabib tiegħek.

Tfal

Aptivus kapsuli rotob m'għandhomx jintużaw minn tfal li huma taħt it-12-il sena.

Persuni aktar anzjani

Jekk għandek iktar minn 65 sena, it-tabib tiegħek ser juża kawtela meta jagħtik riċetta għal Aptivus kapsuli rotob u ser jimmonitorja t-terapija tiegħek mill-qrib. Tipanavir ġie użat f'numru limitat ta' pazjenti ta' 65 sena jew aktar.

Mediċini ohra u Aptivus

Għid lit-tabib jew lill-ispjżjar tiegħek jekk qed tiehu, hađt dan l-aħħar jew tista' tiehu xi mediċini ohra, anki dawk mingħajr riċetta.

Dan **importanti hafna**. Jekk tiehu mediċini ohra fl-istess hin tat-teħid ta' Aptivus u ritonavir, dan jista' jqawwi jew idgħajjef l-effett tal-mediċini. Dawn l-effetti jissejhu interazzjonijiet, u jistgħu jwasslu għal effetti sekondarji serji, jew jimpedixxu l-kontroll xieraq ta' kundizzjonijiet ohra li jista' jkollok.

Interazzjonijiet ma' mediċini ohra tal-HIV:

- etravirine jappartjeni għal klassi ta' mediċini kontra l-HIV imsejha non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs). Li tiehu Aptivus ma' etravirine mhuwiex rakkomandat.
- abacavir u zidovudine. Dawn jappartjenu għal klassi ta' mediċini tal-HIV li jissejhu impedituri ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTIs). It-tabib tiegħek ser jippreskrivi abacavir u zidovudine jekk inti ma tistax tiehu NRTIs ohra.
- didanosine: Jekk qed tiehu pilloli enteriċi miksija ta' didanosine, għandek teħodhom tal-anqas saġhtejn qabel jew wara Aptivus.
- emtricitabine: Jekk qed tiehu emtricitabine, il-funzjoni tal-kliewi tiegħek għandha tiġi ċċekkjata qabel jinbeda Aptivus.
- rilpivirine: Jekk qed tiehu rilpivirine, it-tabib tiegħek se jimmonitorjak mill-qrib.
- Impedituri tal-Protease (PIs): Meta tiehu Aptivus jista' jkun hemm tnaqqas sostanzjali fil-livelli ta' demm ta' impedituri tal-protease ohra tal-HIV. Pereżempju l-impedituri tal-protease amprenavir, atazanavir, lopinavir u saquinavir ser jonqsu. Meta tiehu Aptivus, ma atazanavir, il-livelli ta' Aptivus u ritonavir fil-livelli tad-demm jistgħu jiżdiedu hafna. It-tabi tiegħek ser jikkonsidra bir-reqqa jekk għandux jikurak b'kombinazzjonijiet ta' Aptivus u impedituri tal-protease.

Mediċini ohra li magħhom Aptivus jista' jista' jkollu effetti jinkludu:

- kontraċettivi orali/terapija ta' sostituzzjoni ormonali (HRT): Jekk qed tiehu l-pillola kontraċettiva sabiex tevita li tinqabad tqila inti għandek tuża tip addizzjonali jew differenti ta' kontraċezzjoni (eż. kontraċettivi barrierabħal kondoms). Ġeneralment mhux rakkomandat li Aptivus jittiehed flimkien ma' ritonavir, flimkien ma' kontraċettivi orali jew terapija ta' sostituzzjoni ormonali (HRT). Għandek tivverifika mat-tabib tiegħek jekk tixtieq li tibqa' tiehu l-kontraċettivi orali jew HRT. Jekk tuża l-kontraċettivi orali jew HRT hemm probabilita akbar li tiżviluppa raxx tal-ġilda meta tkun qed tiehu Aptivus. Jekk ikun hemm raxx, dan ġeneralment ikun minn hafif sa moderat. Għandek tkellem lit-tabib tiegħek peress li jista' jkun hemm bżonn li b'mod temporanju tieqaf milli tiehu jew Aptivus jew il-kontraċettivi orali tiegħek jew l-HRT.
- carbamazepine, phenobarbital u phentoin (użati għal kura ta' epilessija). Dawn jistgħu nnaqqsu l-effettività ta' Aptivus.
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (mediċini użati biex jipproduċu jew jzommu t-twebbis). L-effetti ta' sildenafil u vardenafil x'aktarx jiżdiedu jekk teħodhom ma' Aptivus. Inti m'għandekx tingħata tadalafil sakemm tkun ilek tiehu Aptivus għal 7 ijiem jew aktar.
- omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole (impedituri tal-pompa protonika użata biex tnaqqas il-produzzjoni ta' aċidu gastriku)
- metronidazole (użat biex jikkura infezzjonijiet)
- disulfiram (użat biex jittratta id-dipendenza fuq l-alkoħol)
- buprenorphine/naloxone (mediċini li jintużaw għal kura ta' wġiġħ sever)
- cyclosporin, tacrolimus, sirolimus (jintużaw għal prevenzjoni ta' rifjut ta' organu (biex irażżnu lis-sistema immuni))
- warfarin (jintuża għal kura u l-prevenzjoni ta' trombozi)
- digoxin (jintuża għal kura ta' aritmiji tal-qalb u insuffiċjenza tal-qalb)

- mediċini antifungali li jinkludu fluconazole, itraconazole, ketoconazole jew voriconazole

Il-mediċini li ġejjin mhumiex rakkomandati

- fluticasone (użat għat-trattament tal-ażma)
- atorvastatin (użat biex ibaxxi l-livell ta' kolesterol fid-demm)
- salmeterol (jintuża biex jinkiseb kontroll fit-tul tal-ażma, prevenzjoni ta' bronkospażmu b' COPD)
- bosentan (jintuża għall-kura ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari).
- halofantrine jew lumefantrine (jintużaw għal kura tal-malarja)
- tolterodine (jintuża għal kura ta' bużżieqa tal-awrina li tkun attiva żżejjed (b'sintomi ta' frekwenza urinarka, urġenza, jew inkontinenza urġenti))
- boceprevir u telaprevir (jintużaw għall-kura epatite C)
- cobicistat u prodotti li fihom cobicistat (jintużaw biex iżidu l-effettività ta' mediċini kontra l-HIV).

Aptivus jista' jwassal għal telf fl-effettività ta' xi mediċini li jinkludu:

- methadone, meperidine (pethidine), użati bħala sostituti għal morfina

It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid iżid jew inaqqas id-doża ta' mediċini oħra li int tiehu flimkien ma' Aptivus. Eżempji jinkludu:

- rifabutin u clarithromycin (antibijotiċi)
- theophylline (użat għat-trattament tal-ażma)
- desipramine, trazodone u bupropion (użat għat-trattament ta' dipressjoni;; bupropion jintuża wkoll biex jgħin iwaqqaf it-tipjip)
- midazolam (meta jingħata b'injezzjoni); midazolam huwa sedattiv użat biex jittratta l-ansjetà u jgħinek biex torqod.
- rosuvastatin jew pravastatin (jintużaw biex ibaxxu l-kolesterol fid-demm)
- colchicine (jintuża għall-kura ta' aggravamenti tal-gotta f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi jew tal-fwied).

Jekk tiehu antaċidu bbażat fuq aluminium u magnesium (jintuża għal kura ta' dispepsija/rifluss gastrooesofasgali), l-intervall ta' ħin bejn Aptivus u l-antaċidu għandu jkun mill-inqas sagħtejn.

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tiehu xi mediċini bħal sustanzi li jraqu d-demm, jew jekk qed tiehu vitamina E. It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid jikkonsidra jiehu xi miżuri prekawzjonarji f'ċirkostanzi bħal dawn.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredra, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tiehu din il-mediċina. Mhux magħruf jekk Aptivus jistax jintuża mingħajr periklu waqt it-tqala. M'għandekx tredra lit-tarbija tiegħek għax hu possibbli li t-tarbija tista' tiġi infettata bl-HIV permezz tal-ħalib tas-sider. Ara wkoll Sezzjoni 2, taħt "Kontraċettivi orali/terapija ta' sostituzzjoni ormonali (HRT)".

Aptivus fih ammonti żgħar ħafna ta' alkoħol (ara *Il-kapsuli Aptivus fihom l-ethanol*).

Sewqan u thaddim ta' magni

Xi whud mill-effetti ta' Aptivus għadhom mnejn jaffettwaw l-ħila biex issuq jew thaddem magni (eż. sturdament u ngħas) Jekk tiġi affettwat, m'għandekx issuq jew thaddem magni.

Il-kapsuli Aptivus fihom l-ethanol, macroglycerol ricinoleate u sorbitol (E420)

Aptivus fih 7 % ethanol (alkoħol), ie sa doża ta' 400 mg kuljum, ekwivalenti għal 84 ml ta' birra jew inqas minn 4 ml ta' inbid. Jista' jkun ta' ħsara għal dawk li jbatu mill-alkoħoliżmu. Dan għandu jitqies ukoll min-nisa tqal jew li jreddghu, tfal u gruppi li jinsabu f'riskju għoli bħal pazjenti bil-mard tal-fwied, jew epilepsija.

Aptivus fih ukoll macroglycerol ricinoleate li jista' jikkaguna tqalligh fl-istonku u dijarrea.

Din il-medicina fiha sorbitol. Jekk it-tabib tiegħek qallek li għandek xi intolleranza għal xi tipi ta' zokkor, ikkuntattja lit-tabib tiegħek qabel ma tieħu dan il-prodott medicinali.

3. Kif għandek tieħu Aptivus

Dejjem għandek tieħu din il-medicina skont il-parir eżatt tat-tabib tiegħek. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tiegħek jekk ikollok xi dubju. Għandek tieħu Aptivus flimkien ma' ritonavir.

Id-doża rakkomandata għal adult jew tifel/tifla ta' mhux anqas minn 12-il sena hi:

- ta' 500 mg (żewġ kapsuli ta' 250 mg) Aptivus, flimkien ma'
 - 200 mg (żewġ kapsuli ta' 100 mg) ritonavir
- darbtejn kuljum ma l-ikel.

Użu orali.

Il-kapsuli Aptivus għandhom jittieħdu mal-ikel.

Dejjem għandek tieħu din il-medicina flimkien ma' medicini antiretrovirali oħra. Inti għandek issegwi l-istruzzjonijiet għal dawn il-medicini li jigu mogħtija fil-Fuljett ta' Tagħrif.

Inti għandek tkompli tieħu Aptivus skond l-istruzzjonijiet li jagħtik it-tabib tiegħek.

Jekk tieħu Aptivus aktar milli support

Għarraf lit-tabib tiegħek kemm jista' ikun malajr jekk int hadt aktar mid-doża preskritta ta' Aptivus.

Jekk tinsa tieħu Aptivus

Jekk tinsa tieħu doża ta' Aptivus jew ritonavir b'iktar minn 5 sigħat, stenna u mbagħad hu d-doża li jmiss ta' Aptivus u ritonavir fil-ħin regolari skedat tagħha. Jekk tinsa tieħu doża ta' Aptivus u/jew ritonavir b'inqas minn 5 sigħat, hu d-doża li tkun insejt tieħu immedjament. Imbagħad hu d-doża li jmiss ta' Aptivus u ritonavir fil-ħin regolari skedat tagħha.

M'għandekx tieħu doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tieħu.

Jekk tieqaf tieħu Aptivus

Intwera li meta jittieħdu d-doži kollha u fil-ħinijiet kif support:

- ikun hemm titjib fl-effettività tal-medicina kkombinata antiretrovirali
- titnaqqas il-possibiltà li l-HIV tiegħek issir rezistenti għal medicini antiretrovirali.

Għalhekk, huwa importanti li tibqa' tieħu Aptivus b'mod korrett, kif deskritt hawn fuq.

M'GħANDEKX tieqaf tieħu Aptivus sakemm it-tabib tiegħek jgħidlek li tista' tagħmel dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukożju fid-demm. Dan hu parzjalment marbuta ma' saħħa li terġa' lura għan-normal u l-istil tal-ħajja, u fil-każ ta' lipidi fid-demm, xi kultant mal-medicini kontra l-HIV infushom. It-tabib tiegħek se jittestjak għal dawn it-tidiliet.

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Jista' ikun diffiċli li wiehed jinduna bid-differenza bejn:

- effetti sekondarji ikkawżati minn Aptivus,
- effetti sekondarji ikkawżati minn xi medicina oħra li qed tieħu
- kumplikazzjonijiet ta' l-infezzjoni ta' l-HIV.

Għal din ir-raġuni huwa importanti li tgharraf lit-tabib tiegħek dwar bidliet fis-saħħa tiegħek li tinduna bihom.

Effetti sekondarji serji assoċjati ma' Aptivus:

- Funzjoni abnormali tal-fwied
 - Epatite u fwied bix-xaħam
 - Falliment epatiku. Dan jista' jwassal għal mewt.
 - Livelli oġhla ta' bilirubin fid-demm (prodott iffurmat meta l-emoglobina titkisser)

Għandek tgharraf lit-tabib tiegħek meta jkollok:

- Nuqqas t'aptit
- Tqalligh (stonku mqalleb)
- Remettar u/jew suffejra

Li jistgħu jkunu sintomi ta' funzjoni abnormali tal-fwied.

- Emorraġija
 - *Emorraġija fil-moħħ. Dan jista' jwassal għal diżabilità permanenti jew mewt, u għat f'xi pazjenti li kienu qed jieħdu Aptivus fil-provi kliniċi. Fil-maġġoranza tagħhom, l-emorraġija f'dawn il-pazjenti setgħet għet ikkawżata minn affarijiet oħra. Pereżempju kellhom kundizzjonijiet mediċi jew kienu qed jieħdu medicina li setgħet kienet il-kagun ta' fsada.

Effetti sekondarji possibbli:

Komuni ħafna: jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 persuna minn kull 10

- Dijarea
- Tqalligh (stonku mqalleb)

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 persuna minn kull 10

- Remettar
- Uġiġħ addomali (uġiġħ ta' zaqq)
- Gass (meta tibda tghaddi l-gass aktar ta' spiss)
- Gheja
- Uġiġħ ta' ras
- Rxux ħfief eż. b'horriqija jew bi dbabar zġħar ħomor ċatti jew mġħollija
- Żieda fil-livelli ta' lipidi (xaħam) fid-demm
- Dispepsja

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 persuna minn kull 100

- Tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor u bojod fid-demm
- Tnaqqis fil-plejtlets tad-demm
- Reazzjonijiet allergiċi (ta' sensitività eċċessiva)
- Tnaqqis fl-aptit
- Dijabete
- Żieda fil-livell ta' zokkor fid-demm
- Żieda fil-livelli tad-demm ta' kolesterol
- Nuqqas ta' rqad u disturbi oħra tal-irqad
- Ngħas
- Sturdament
- Tirzih u/jew tneħħim u/jew uġiġħ fis-saqajn u r-riglejn
- Diffikultajiet biex tieħu n-nifs
- Ħruq ta' stonku
- Infjammazzjoni tal-frixa
- Infjammazzjoni tal-ġilda
- Ħakk
- Buġħawwieġ
- Uġiġħ fil-muskolu
- Mard tal-kliewi

- Sintomi bħal tal-influwenza (ma tħossokx f' sikktek)
- Deni
- Telf ta' piż
- Żieda fil-livelli tal-enzima tal-frixa amylase fid-demm
- Żieda fl-attività enzimatika tal-fwied
- Epatite bi ħsara fiċ-ċelluli tal-fwied minħabba influwenza ta' tossina

Rari: jistgħu jaffettwaw sa 1 persuna minn kull 1000

- Insuffiċjenza tal-fwied (li tinkludi mewt)
- Epatite
- Xaħam fil-fwied
- Żieda fil-livelli ta' bilirubina fid-demm (prodott li jirriżulta mit-tkissir tal-emoglobina)
- Deidrattazzjoni
- Il-wiċċ jirqaq
- Emorraġija fil-moħħ* (ara hawn fuq)
- Żieda fil-livelli tal-enzima tal-frixa lipase fid-demm

Aktar tagħrif dwar effetti sekondarji possibbli relatati ma' trattament antiretrovirali kkombinat:

- Emorraġija
 - Żieda fl-emorraġija. Jekk għandek emofilja ta' tip A u B jista' jkun li jkollok aktar emorraġija. Din tista' tkun fil-ġilda jew fil-ġogi. Jekk ikollok aktar emorraġija inti għandek tara lit-tabib tiegħek minnufih

Disturbi muskolari

Kien hemm rapporti ta' uġiġħ muskolari, temerezza jew dgħufija. Dawn isehħu b'mod partikolari meta Aptivus jew impedituri tal-protease oħra jittieħdu flimkien ma' analogi ta' nucleoside. Kienu tassew rari meta dawn id-disturbi muskolari kienu serji, li kienu jinvolvu tkisser tat-tessut muskolari (rbdomijolisi).

Effetti sekondarji oħra fit-tfal u l-adolessenti

L-aktar effetti sekondarji komuni kienu ġeneralment simili bħal dawk deskritti f'adulti. Remettar, raxx u deni kienu osservati bi frekwenza akbar fit-tfal milli f'adulti.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla f'[Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Aptivus

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Aħzen fi friġġ (f'temperatura ta' bejn 2°C sa 8°C). La darba l-flixkun ikun infetaħ, il-kontenut irid jittieħed fi żmien 60 jum (żomm f'temperatura taħt 25°C). Inti għandek tikteb id-data ta' meta ftaħt il-flixkun fuq it-tikketta u /jew fuq il-kartuna ta' barra.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Aptivus

- Is-sustanza attiva hi tipranavir. Kull kapsula ratba fiha 250 mg ta' tipranavir.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma macrogolglycerol ricinoleate, ethanol (alkoħol), mono/diglycerides ta' caprylic/capric acid, propylene glycol, ilma purifikat, trometamol u propyl gallate. Il-qoxra tal-kapsula fiha ġelatina, red iron oxide, propylene glycol, ilma purifikat, 'sorbitol special-glycerin blend' (d-sorbitol, 1,4 sorbitan, mannitol u glycerin) u titanium dioxide. Il-linka ta' l-istampar sewda tikkonsisti minn propylene glycol, black iron oxide, polyvinyl acetate phthalate, macrogol u ammonium hydroxide.

Kif jidher Aptivus u l-kontenut tal-pakkett

Il-kapsuli rotob ta' Aptivus huma ta' lewn roża, tawwalin, kapsuli rotob tal-ġelatina, u fuqhom hemm stampat bl-iswed "TPV 250". Kull kapsula Aptivus fiha 250 mg tas-sustanza attiva tipranavir. APTAVUS jigi fi fliexken li fihom 120 kapsula.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Agenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

Aptivus 250 mg kapsuli rotob tipranavir

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tiehu din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.
- Din il-medicina għet mogħtija lilek biss. M'għandekx tgħaddiha lil persuni oħra. Tista' tagħmlilhom il-ħsara anke jekk għandhom l-istess sinjali ta' mard bħal tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhux elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu Aptivus u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Aptivus
3. Kif għandek tiehu Aptivus
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħžen Aptivus
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu Aptivus u għalxiex jintuża

Aptivus fih is-sustanza attiva tipranavir. Jappartjeni għal grupp ta' medicini li jissejhu impedituri tal-protease u jintuża fit-trattament tal-infezzjoni għal Vajrus ta' Immunodeficienza Umana (HIV). Jimblokka enzima msejha protease li hi involuta fir-riproduzzjoni tal-HIV jeħtieġ. Meta l-enzima tiġi mblukkata, il-virus ma jirriproduċix b'mod normali, u b'hekk l-infezzjoni ssir iktar bil-mod. Inti għandek tiehu Aptivus flimkien ma':

- doża baxxa ta' ritonavir (dan jgħin lil Aptivus jilhaq livelli għolja biżżejjed fid-demm tat-tifel/tifla tiegħek)
- medicini tal-HIV oħra. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek, flimkien miegħek, ser jiddeċiedi liema medicini oħra t-tifel/tifla tiegħek għandhom jieħdu. Dan ser jiddependi minn, pereżempju:
 - liema medicini oħra it-tifel/tifla tiegħek diġà hadet għal HIV
 - liema medicini l-HIV tat-tifel/tifla tiegħek bena rezistenti għalihom. Jekk l-HIV huwa rezistenti għal xi medicini tal-HIV, dan ifisser li l-medicina mhix ser taħdem tajjeb, jew ma taħdem xejn.

Aptivus huwa speċifikament użat għat-trattament tal-HIV li huwa rezistenti għal maġġoranza ta' impedituri tal-protease. Qabel ma jibda t-trattament, it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser ikun ħa kampjuni tad-demm sabiex jiċċekkja r-reżistenza tal-HIV tat-tifel/tifla tiegħek. Dawn it-testijiet ikunu kkonfermaw li l-HIV fid-demm tat-tifel/tifla tiegħek huma rezistenti għal maġġoranza tal-impedituri tal-protease l-oħra. It-trattament b'Aptivus huwa għalhekk xieraq għat-tifel-tifla tiegħek. It-tifel/tifla tiegħek m'għandhomx jieħdu Aptivus jekk qatt ma jkunu rċevew terapija antiretrovirali jew jekk hemm għazliet antiretrovirali oħra disponibbli.

Aptivus soluzzjoni orali hija indikata għal:

- tfal ta' bejn l-etajiet ta' 2 sa 12-il sena

2. X'għandek tkun taf qabel ma tiehu Aptivus

It-tifel/tifla tiegħek għandhom jieħdu Aptivus flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir u mediċini antiretrovirali oħrajn. Għalhekk huwa importanti hafna li tkun taf sew dwar dawn il-mediċini wkoll. Għalhekk inti għandek taqra sew il-Fuljetti ta' Tagħrif ta' ritonavir u l- mediċini antiretrovirali l-oħra tat-tifel/tifla tiegħek. Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar ritonavir jew mediċini oħra li jiġu preskritti għat-tifel/tifla tiegħek, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel tiegħek.

Tihux Aptivus

- jekk it-tifel/tifla tiegħek hi allergika għal tipranavir jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom problemi moderati sa serji tal-fwied. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jieħu kampjun tad-demem biex jara kemm qed jaħdem tajjeb il-fwied tat-tifel/tifla tiegħek (il-funzjoni tal-fwied). Skont il-funzjoni tal-fwied tat-tifel/tifla tiegħek għandu mnejn ikollok tittardja t-teħid jew twaqqaf it-trattament b'Aptivus
- jekk it-tifel/tifla tiegħek attwalment qed tiehu prodotti li fihom:
 - rifampicin (użat biex jittratta t-tunerkolisi)
 - cisapride (użat biex jikkura problemi ta' l-istonku)
 - pimozide jew sertindole (użat biex jikkura l-iskizofrenja)
 - quetiapine (użat biex jikkura skizofrenja, disturb bipolari u disturb dipressiv magġuri)
 - lurasidone (użat biex jikkura l-iskizofrenja)
 - triazolam jew midazolam orali (meħud mill-ħalq). Dawn il-mediċini jintużaw biex jikkuraw l-ansjetà jew disturb ta' l-irqad
 - derivati ta' ergot (użati biex jikkuraw l-uġiġħ ta' ras)
 - astemizole jew terfenadine (użati għat-trattament ta' l-allergiji jew hay fever)
 - simvastatin jew lovastatin (użati biex ibaxxu l-kolesterol fid-demem)
 - amiodarone, bepridil, flecainide, propafenone jew quinidine (użati għat-trattament ta' disturb tal-qalb)
 - metoprolol (użat biex jittratta falliment kardijaku)
 - alfuzosin u sildenafil (meta jintużaw għall-kura ta' disturb rari tal-vini/arterji kkaratterizzat minn żieda fil-pressjoni fl-arterja pulmonari).
 - colchicine (meta jintuża għall-kura ta' aggravamenti tal-gotta f'pazjenti b'mard tal-kliewi jew tal-fwied).

It-tifel/tifla tiegħek m'għandhomx jieħdu prodotti li fihom St John's wort (rimedju tal-ħxejjex għad-dipressjoni) billi dan jista' jimpedixxi lil Aptivus milli jiffunzjona kif suppost.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek qabel tagħti Aptivus lit-tifel/tifla tiegħek.

Għarraf it-tabib tiegħek jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom:

- emofilja tip A jew B
- dijabete
- mard tal-fwied.

Jekk it-tifel/tifla għandhom:

- riżultati ta' testijiet tal-funzjoni tal-fwied għolja
- infezzjoni b'epatite B jew Ċ

It-tifel/tifla tiegħek jinsabu f'riskju akbar ta' ħsara serja u li anke tista' tkun fatali bit-teħid ta' Aptivus. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek għandhom josservaw il-funzjoni tal-fwied tiegħu/tagħha permezz ta' testijiet tad-demem, qabel u waqt il-kura b'Aptivus. Jekk it-tifel/tifla għandhom il-mard tal-fwied jew l-epatite, it-tabib tiegħu/tagħhase jiddeċiedi jekk għandhomx bżonn ta' aktar testijiet. Għandek tinforma lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek minnufih jekk tinduna b'xi sinjali jew sintomi ta' epatite:

- deni
- telqa (ma thossokx f'sikktek)
- tqalligh (stonku mqalleb)

- remettar
- uġiġh addominali
- għeja
- suffeja (il-ġilda jew l-abjad t'għajnejk jisfaru)

Aptivus mhuxwix kura għal infezzjoni b'HIV:

Inti għandek tkun taf li t-tifel/tifla tiegħek tista' tibqa' tiżviluppa infezzjonijiet u mard iehor assoċjat mal-mard ta' l-HIV. Għalhekk int għandek tibqa' f'kuntatt regolari mat-tabib tat-tifel/tifla tiegħek. It-tifel/tifla tiegħek xorta jistgħu jgħaddu l-HIV meta jkunu qegħdin jiehdu din il-medicina, għalkemm ir-riskju jonqos b'terapija antiretrovirali effettiva. Iddiskuti mat-tabib tat-tifel/tifla tiegħek il-prekawzjonijiet meħtieġa biex tipprevjeni li jinnettaw persuni oħra.

Raxx:

Raxx hafif sa moderat, li jinkludi:

- horriqja
- raxx bi dbabar ċatti jew żgħar, homor u mghollija
- sensitività għax-xemx

gie rapportat f'madwar 1 f'kull 10 pazjenti li qed jirċievu Aptivus. Xi pazjenti li żviluppaw raxx kellhom ukoll:

- uġiġh fil-ġogi jew ebusija
- gerżuma ssikkata
- ħakk ġeneralizzat

F'xi pazjenti li għandhom infezzjoni ta' HIV avanzata (AIDS) u bi storja ta' infezzjonijiet opportunistiċi, sinjali u sintomi ta' infjammazzjoni minn infezzjonijiet preċedenti jistgħu jseħhu wara li jkun beda t-trattament ta' kontra l-HIV. Huwa maħsub li dawn is-sintomi huma dovuti għal titjib fir-rispons immunitarju tal-ġisem, li jippermetti l-ġisem jiġġieled infezzjonijiet li setgħu kienu preżenti mingħajr sintomi ovvj. Jekk tinduna b'xi sintomi ta' infezzjoni (pereżempju deni, jew glandoli tal-limfa minfuhin), jekk jogħġbok informa lit-tabib tat-tifel/tifla minnufih.

Flimkien mal-infezzjonijiet opportunistiċi, disturbi awtoimmuni (kundizzjoni li sseħħ meta s-sistema immuni tattakka tessut b'saħħtu tal-ġisem) jistgħu jseħhu wkoll wara li t-tifel/tifla tiegħek jibdeu jiehdu medicini għall-kura tal-infezzjoni tat-tifel/tifla tiegħek bl-HIV. Disturbi awtoimmuni jistgħu jseħhu hafna xhur wara l-bidu tal-kura. Jekk tinnota kwalunkwe sintomi ta' infezzjoni jew sintomi oħrajn bħal dghufija fil-muskoli, dghufija li tibda fl-idejn u fis-saqajn u li tinfirex 'il fuq lejn il-tronk tal-ġisem, palpitazzjonijiet, roghda jew attività eċċessiva, jekk jogħġbok informa lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek immedjatament biex tfittex il-kura meħtieġa.

Għid lit-tabib jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom hass ħażin jew iħossu taħbit tal-qalb mhux normali. Aptivus flimkien ma' doża baxxa ta' ritonavir jista' jikkawża tibdil fir-ritmu tat-taħbit u tal-attività elettrika tal-qalb tagħhom. Dan it-tibdil jista' jiġi osservat fuq ECG (elettrokardjogramm).

Problemi ta' l-għadam: Xi pazjenti li qed jiehdu t-terapija antiretrovirali kombinata jistgħu jiżviluppaw marda ta' l-għadam li tissejjah osteonekrosi (mewt tat-tessut ta' l-għadam minħabba li l-għadam ma jkunx fornut bid-demm). It-tul tat-terapija antiretrovirali kombinata, l-użu ta' corticosteroids, il-konsum ta' alkoħol, immunosoppressjoni qawwija u indiċi korporali ogħla, fost oħrajn, jistgħu jkunu f'it mill-hafna fatturi ta' riskju għall-iżvilupp tal-marda. Sinjali ta' osteonekrosi huma ebusija tal-ġog, uġiġh (speċjalment il-ġenbejn, l-irkoppa u l-ispalla) u diffikultà fil-moviment. Jekk tinduna b'xi sintomi minn dawn għarraf lit-tabib tat-tifel/tifla tagħhom.

Tfal u adolexxenti

Aptivus m'għandux jintuża la minn tfal li għadhom m'għalqux is-sentejn u lanqas minn adolexxenti li għalqu 12-il sena jew aktar.

Is-soluzzjoni orali a' Aptivus fiha l-vitamina E. It-tifel/tifla tiegħek m'għandhomx jiehdu supplimenti addizzjonali ta' vitamina E.

Mediċini oħra u Aptivus

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek jekk qegħdin jiehdu, hadu dan l-aħħar jew jistgħu jiehdu xi mediċini oħra, anki dawk mingħajr riċetta.

Dan **importanti hafna**. Jekk it-tifel/tifla tiegħektiehu mediċini oħra fl-istess hin tat-tehid ta' Aptivus u ritonavir, dan jista' jqawwi jew idgħajjef l-effett tal-mediċini. Dawn l-effetti jissejju interazzjonijiet, u jistgħu jwasslu għal effetti sekondarji serji, jew jimpedixxu l-kontroll xieraq ta' kundizzjonijiet oħra li t-tifel/tifla tiegħek jistgħu jkollhom.

Interazzjonijiet ma' mediċini oħra tal-HIV:

- etravirine jappartjeni għal klassi ta' mediċini kontra l-HIV imsejha non-nucleoside reverse transcriptase inhibitors (NNRTIs). Li tiehu Aptivus ma' etravirine mhuwiex rakkomandat.
- abacavir u zidovudine. Dawn jappartjenu għal klassi ta' mediċini tal-HIV li jissejju impedituri ta' nucleoside reverse transcriptase (NRTIs). It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jippreskrivi abacavir u zidovudine jekk ma jkunux jistgħu jiehdu NRTIs oħra.
- didanosine: Jekk it-tifel/tifla tiegħek qed jiehdu pilloli enteriċi miksija ta' didanosine, għandek tehodhom tal-anqas sagħtejn qabel jew wara Aptivus.
- emtricitabine: Jekk it-tifel/tifla tiegħek qed jiehdu emtricitabine, il-funzjoni tal-kliewi tat-tifel/tifla tiegħek għandha tiġi ċċekkjata qabel jinbeda Aptivus.
- rilpivirine: Jekk qed tiehu rilpivirine, it-tabib tiegħek se jimmonitorjak mill-qrib.
- Impedituri tal-Protease (PIs): Meta tiehu Aptivus jista' jkun hemm tnaqqas sostanzjali fil-livelli ta' demm ta' impedituri tal-protease oħra tal-HIV. Pereżempju l-impedituri tal-protease amprenavir, atazanavir, lopinavir u saquinavir ser jonqsu. Meta tiehu Aptivus, ma atazanavir, il-livelli ta' Aptivus u ritonavir fil-livelli tad-demm jistgħu jiżdiedu hafna. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek ser jikkonsidra bir-reqqa jekk għandux jikurhom b'kombinazzjonijiet ta' Aptivus u l-impedituri tal-protease.

Mediċini oħra li magħhom Aptivus jista' jista' jkollu effetti jinkludu:

- kontraċettivi orali/terapija ta' sostituzzjoni ormonali (HRT): Jekk qed tiehu l-pillola kontraċettiva sabiex tevita li tinqabad tqila inti għandek tuża tip addizzjonali jew differenti ta' kontraċezzjoni (eż. kontraċettivi barrierabħal condoms). Generalment mhux rakkomandat li Aptivus jittiehed flimkien ma' ritonavir, flimkien ma' kontraċettivi orali jew terapija ta' sostituzzjoni ormonali (HRT). Għandek tivverifika mat-tabib tiegħek jekk tixtieq li tibqa' tiehu l-kontraċettivi orali jew HRT. Jekk tuża l-kontraċettivi orali jew HRT hemm probabilita akbar li tiżviluppa raxx tal-ġilda meta tkun qed tiehu Aptivus. Jekk ikun hemm raxx, dan generalment ikun minn hafif sa moderat. Għandek tkellem lit-tabib tiegħek peress li jista' jkun hemm bżonn li b'mod temporanju tieqaf milli tiehu jew Aptivus jew il-kontraċettivi orali tiegħek jew l-HRT.
- carbamazepine, phenobarbital u phentoin (użati għal kura ta' epilessija). Dawn jistgħu nnaqqsu l-effettività ta' Aptivus.
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (mediċini użati biex jipproduċu jew jzommu t-twebbis). L-effetti ta' sildenafil u vardenafil x'aktarx jiżdiedu jekk tehodhom ma' Aptivus. It-tifel/tifla tiegħek m'għandhomx jiehdu tadalafil sakemm tkun ilek tiehu Aptivus għal 7 ijiem jew aktar.
- omeprazole, esomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabeprazole (impedituri tal-pompa protonika użata biex tnaqqas il-produzzjoni ta' aċidu gastriku)
- metronidazole (użat biex jikkura infezzjonijiet)
- disulfiram (użat biex jittratta id-dipendenza fuq l-alkoħol)
- buprenorphine/naloxone (mediċini li jintużaw għal kura ta' wġiġħ sever)
- cyclosporin, tacrolimus, sirolimus (jintużaw għal prevenzjoni ta' rifjut ta' organu (biex irażżnu lis-sistema immuni))
- warfarin (jintuża għal kura u l-prevenzjoni ta' trombozi)
- digoxin (jintuża għal kura ta' aritmiji tal-qalb u insuffiċjenza tal-qalb)

- mediċini antifungali li jinkludu fluconazole, itraconazole, ketoconazole jew voriconazole

Il-mediċini li ġejjin mhumiex rakkomandati

- fluticasone (użat għat-trattament tal-ażma)
- atorvastatin (użat biex ibaxxi l-livell ta' kolesterol fid-demm)
- salmeterol (jintuża biex jinkiseb kontroll fit-tul tal-ażma, prevenzjoni ta' bronkospażmu b' COPD)
- bosentan (jintuża għall-kura ta' pressjoni għolja arterjali pulmonari).
- halofantrine jew lumefantrine (jintużaw għal kura tal-malarja)
- tolterodine (jintuża għal kura ta' bużzieqa tal-awrina li tkun attiva żżejjed (b'sintomi ta' frekwenza urinaria, urġenza, jew inkontinenza urġenti)).
- boceprevir u telaprevir (jintużaw għall-kura epatite C)
- cobicistat u prodotti li fihom cobicistat (jintużaw biex iżidu l-effettività ta' mediċini kontra l-HIV).

Aptivus jista' jwassal għal telf fl-effettività ta' xi mediċini li jinkludu:

- methadone, meperidine (pethidine), użati bħala sostituti għal morfina

It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek għandu mnejn ikun irid iżid jew inaqqas id-doża ta' mediċini ohra li jistgħu jieħdu flimkien ma' Aptivus. Eżempji jinkludu:

- rifabutin u clarithromycin (antibijotiċi)
- theophylline (użat għat-trattament tal-ażma)
- desipramine, trazodone u bupropion (użat għat-trattament ta' dipressjoni; bupropion jintuża wkoll biex jgħin iwaqqaf it-tipjip)
- midazolam (meta jingħata b'injezzjoni), midazolam huwa sedattiv użat biex jitratta l-ansjetà u jgħinek it-tifel/tifla tiegħek biex jorqdu.
- rosuvastatin jew pravastatin (jintużaw biex ibaxxu l-kolesterol fid-demm)
- colchicine (jintuża għall-kura ta' aggravamenti tal-gotta f'pazjenti b'funzjoni normali tal-kliewi jew tal-fwied).

Jekk it-tifel/tifla tiegħek jieħdu antaċidu bbażat fuq aluminium u magnesium (jintuża għal kura ta' dispepsija/rifluss gastroesofasgali), l-intervall ta' hin bejn Aptivus u l-antaċidu għandu jkun mill-inqas sagħtejn.

Għid lit-tabib tiegħek jekk it-tifel/tifla tiegħek qed jieħdu xi mediċini bħal sustanzi li jraqu d-demm, jew jekk it-tifel/tifla tiegħek qed jieħdu vitamina E. It-tabib tiegħek għandu mnejn ikun irid jikkonsidra jieħu xi miżuri prekawzjonarji f'ċirkostanzi bħal dawn.

Tqala, treditgħ u fertilità

Jekk it-tifla tiegħek hi tqila jew qed tredra, taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollha tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tat-tifla tiegħek qabel tieħu din il-mediċina. Mhux magħruf jekk Aptivus jistax jintuża mingħajr periklu waqt it-tqala. It-tifla tiegħek m'għandhiex tredra lit-tarbija tagħha għax hu possibbli li t-tarbija tista' tiġi infettata bl-HIV permezz tal-ħalib tas-sider. Ara wkoll Sezzjoni 2, taħt "Kontraċettivi orali/ terapija ta' sostituzzjoni ormonali (HRT)".

Sewqan u thaddim ta' magni

Xi whud mill-effetti ta' Aptivus għadhom mnejn jaffettwaw l-ħila tat-tifel/tifla biex issuq jew ihaddem magni (eż. sturdament u ngħas) Jekk it-tifel/tifla jiġu affettwati, m'għandhomx isuqu jew ihaddmu magni..

3. Kif għandek tieħu Aptivus

It-tifel/tifla tiegħek għandhom dejjem jieħdu din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib tagħhom. Iċċekkja mat-tabib jew mal-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek jekk ikollok xi dubju. It-tifel/tifla tiegħek għandhom jieħdu Aptivus flimkien ma' ritonavir.

Aptivus soluzzjoni orali għandu jittiehed mal-ikel.

Id-doża li tingħatalit-tfal li jkollhom bejn 2 sa 12-il sena, għandha tiġi kkalkulata mit-tabib. Din ser tkun bażata fuq l-erja superficjali tal-ġisem tat-tifel f' metri kwadri. Id-doża għat-tfal m'għandhiex taqbeż 5 ml (500 mg) darbtejn kuljum. Kun żgur li t-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jinfurmak b'mod ċar liema hija d-doża korretta li għandha tingħata lit-tifel/tifla tiegħek. Għandek tkejjel id-doża eżatta bl-użu tas-siringa u l-adapter tal-kejl, kif ġej:

1. Iċċekkja li s-soluzzjoni orali hija ċara (ara isfel)
2. Iftaħ il-flixxkun billi tagħfas l-isfel l-għatu u ddawwar fid-direzzjoni ta' kontra l-hin.
3. Nehhi t-tapp tas-siringa li tgħatti t-tarf tas-siringa orali (it-tapp ma jkunx imwaħħal jekk din l-ewwel darba li qed tuża s-siringa).
4. Daħhal is-siringa orali fl-adapter li jinsab fl-għonq tal-flixxkun. Kun żgur li s-siringa orali hija mdaħħla sew. Il-volum massimu li tista' tiġbed fi kwalunkwe hin hu ta' 5 ml (ekwivalenti għal 500 mg ta' tipranavir), li hi d-doża massima għal tifel b'BSA (Erja tas-superficje tal-ġisem ikkalkulata) $> 1.33 \text{ m}^2$.
5. Dawwar il-flixxkun rasu 'l isfel u bil-mod iġbed l-ammont meħtieġ ta' soluzzjoni orali ta' Aptivus.
6. Bil-mod żvojtja s-soluzzjoni orali ta' Aptivus minn ġos siringa għal ġol-ħalq tat-tifel/tifla tiegħek.
7. Wara li tuża s-siringa orali, issostitwixxi t-tapp tas-siringa.

Qabel ma tagħti Aptivus għandek tiċċekkja li s-soluzzjoni orali hi ċara. Kristalli jistgħu jidhru bħala saff irqiq daqs ta' karta fil-qiegħ tal-flixxkun meta jinħażen rasu 'l fuq. Jekk ikun li jkun hemm partiċelli oħra fil-qiegħ tal-flixxkun. Ammont żgħir ta' kristalli ma jaffettwax il-qawwa jew is-sigurtà tal-medicina tat-tifel tiegħek.

Inti għandek tirritorna l-flixxkun lill-ispizjar jew lit-tabib tat-tifel tiegħek sabiex jinbidel kemm jista' jkun malajr jekk:

- ikun hemm aktar minn saff irqiq ta' kristalli fil-qiegħ tal-flixxkun, jew
- jekk m'intix ċert dwar l-ammont ta' kristalli li tara jew
- jiġi osservat frak ieħor.

Sakemm tibdel il-flixxkun, jekk jogħġbok ibqa' aġti lit-tifel/tifla d-doži normali li s-soltu jieħdu ta' Aptivus soluzzjoni orali.

It-tifel/tifla tiegħek dejjem ser jieħdu Aptivus flimkien ma' medicini antrretrovirali oħra. Inti għandek issegwi l-istruzzjonijiet ta' dawn il-medicini fil-Fuljetti ta' Tagħrif furnuti.

It-tifel/tifla tiegħek għandkom ikomplu jieħdu Aptivus skont l-istruzzjonijiet li jagħtik it-tabib tiegħu/tagħha. Fl-età ta' 12-il sena, it-tfal li jkunu trattati b'Aptivus għandhom jinqelbu mis-soluzzjoni orali għal fuq il-kapsuli.

Jekk it-tifel/tifla jieħdu Aptivus aktar milli suppost

Għarraf lit-tabib tat-tifel/tifla tiegħek kemm jista' ikun malajr jekk int adu aktar mid-doża preskritta ta' Aptivus.

Jekk it-tifel/tifla jinsew jieħdu Aptivus

Jekk it-tifel/tifla tiegħek jinsew jieħdu doża ta' Aptivus jew ritonavir b'iktar minn 5 sigħat, stenna u mbagħad aġti d-doża li jmiss ta' Aptivus u ritonavir fil-hin regolari skedat tagħha. Jekk it-tifel/tifla tiegħek jinsew jieħdu doża ta' Aptivus u/jew ritonavir b'inqas minn 5 sigħat, aġti d-doża li tkun intesiet immedjatament. Imbagħad aġti d-doża li jmiss ta' Aptivus u ritonavir fil-hin regolari skedat tagħha.

M'għandekx tagħti doża doppja biex tpatti għal kull doża li tkun insejt tiegħu.

Jekk it-tifel/tifla tiegħ ta' Aptivus

Intwera li meta jittieħdu d-dożi kollha u fil-hinijiet kif suppost:

- titjib l-effettività tal-medicina antiretrovirali kkombinata tat-tifel/tifla tiegħek.
- titnaqqas il-possibbiltà li l-HIV tat-tifel/tifla tiegħek iżviluppa rezistenza għal medicini antiretrovirali tagħhom.

Għalhekk, , huwa importanti li t-tifel/tifla jibqgħu jieħdu Aptivus b'mod korrett, kif deskritt hawn fuq. It-tifel/tifla tiegħek m'għandhomx jieqfu jieħdu Aptivus sakemm it-tabib tat-tifel/tifla tiegħek jgħidlek li tista' tagħmel dan.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Matul terapija kontra l-HIV jista' jkun hemm zieda fil-piż u fil-livelli ta' lipidi u glukozju fid-demem. Dan hu parzjalment marbuta ma' saħħa li terġa' lura għan-normal u l-istil tal-ħajja, u fil-każ ta' lipidi fid-demem, xi kultant mal-medicini kontra l-HIV infushom. It-tabib tat-tifel/tifla tiegħek se jittestja għal dawn it-tibdiliet.

Bħal kull medicina oħra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Jista' jkun diffiċli li wiehed jagħraf id-differenza bejn:

- l-effetti sekondarjihumieħ ikkawżati minn Aptivus,
- effetti sekondarji humieħ ikkawżati minn medicini oħra li t-tifel/tifla qed jieħdu,
- kumplikazzjonijiet ta' l-infezzjoni ta' l-HIV.

Għal din ir-raguni huwa importanti li tgħarraf lit-tabib tiegħek dwar bidliet fis-saħħa tat-tifel/tifla tiegħek li tinduna bihom.

Effetti sekondarji serji assoċjati ma' Aptivus:

- Funzjoni abnormali tal-fwied
 - Epatite u fwied bix-xaħam
 - Falliment epatiku. Dan jista' jwassal għal mewt.
 - Livelli oghla ta' bilirubin fid-demem (prodott iffurmat meta l-emoglobina titkisser)

Għandek tgħarraf lit-tabib tiegħek meta jkollok:

- Nuqqas t'aptit
 - Tqalligh (stonku mqalleb)
 - Remettar u/jew suffejra
- Li jistgħu jkunu sintomi ta' funzjoni abnormali tal-fwied.
- Emorraġija
 - *Emorraġija fil-moħħ. Dan jista' jwassal għal diżabilità permanenti jew mewt, u ġrat f'xi pazjenti li kienu qed jieħdu Aptivus fil-provi kliniċi. Fil-maġġoranza tagħhom, l-emorraġija f'dawn il-pazjenti setgħet ġiet ikkawżata minn affarijiet oħra. Perezempju kellhom kundizzjonijiet mediċi jew kienu qed jieħdu medicina li setgħet kienet il-kaġun ta' fsada.

Effetti sekondarji possibbli:

Komuni ħafna: jistgħu jaffettwaw iktar minn 1 persuna minn kull 10

- Dijarea
- Tqalligh (stonku mqalleb)

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 persuna minn kull 10

- Remettar
- Uġigh addomali (uġigh ta' żaqq)
- Gass (tgħaddi l-gass aktar ta' spiss)

- Gheja
- Uġiġh ta' ras
- Rxux ħfief eż. b'horriqija jew bi dbabar żgħar ħomor ċatti jew mġhollija
- Żieda fil-livelli ta' lipidi (xaham) fid-demmm
- Dispepsja

Mhux komuni: jistgħu jaffettwaw sa 1 persuna minn kull 100

- Tnaqqis fl-għadd ta' ċelluli ħomor u bojod fid-demmm
- Tnaqqis fil-plejtlets tad-demmm
- Reazzjonijiet allergiċi (ta' sensittività eċċessiva)
- Tnaqqis fl-aptit
- Dijabete
- Livell għoli ta' zokkor fid-demmm
- Żieda fil-livelli tad-demmm ta' kolesterol
- Nuqqas ta' rqaq u disturbu oħra tal-irqaq
- Nġhas
- Sturdament
- Tirziħ u/jew tneħħim u/jew uġiġh fis-saqajn u r-riglejn
- Diffikultajiet biex tieħu n-nifs
- Ħruq ta' stonku
- Infjammazzjoni tal-frixa
- Infjammazzjoni tal-ġilda
- Ħakk
- Bughawwieġ
- Uġiġh fil-muskolu
- Mard tal-kliewi
- Sintomi bħal tal-influwenza (ma thossokx f' sikktek)
- Deni
- Telf ta' piż
- Żieda fil-livelli tal-enzima tal-frixa amylase fid-demmm
- Żieda fl-attività enzimatika tal-fwied
- Epatite bi ħsara fiċ-ċelluli tal-fwied minħabba influwenza ta' tossina

Rari: jistgħu jaffettwaw sa 1 persuna minn kull 1000

- Insuffiċjenza tal-fwied (li tinkludi mewt)
- Epatite
- Xaham fil-fwied
- Żieda fil-livelli ta' bilirubina fid-demmm (prodott li jirriżulta mit-tkissir tal-emoglobina)
- Deidrattazzjoni (meta l-ġisem ma jkollux biżżejjed ilma)
- Il-wiċċ jirqaq
- Emorraġija fil-moħħ* (ara hawn fuq)
- Żieda fil-livelli tal-enzima tal-frixa lipase fid-demmm

Aktar taġġrif dwar effetti sekondarji possibbli marbuta ma' trattament ikkombinat ta' antirerovirali

- Emorraġija
 - Żieda fl-emorraġija. Jekk it-tifel/tifla tiegħek għandhom emofilja ta' tip A u B għandu mnejn jesperjenzaw aktar emorraġija. Din tista' tkun fil-ġilda jew fil-ġogi. Jekk it-tifel/tifla jkollhom aktar emorraġija inti għandek tara lit-tabib tiegħek tat-tifel/tifla minnufih.

Disturbi muskolari

Kien hemm rapporti ta' uġiġh muskolari, temerezza jew dgħufija. Dawn isehħu b'mod partikolari meta Aptivus jew imedituri tal-protease oħra jittieħdu flimkien ma' analogi ta' nucleoside. Kienu tassew rari meta dawn id-disturbi muskolari kienu serji, li kienu jinvolvu tkisser tat-tessut muskolari (rabbdomijolisi).

Effetti sekundarji ohra fit-tfal u l-adolessenti

L-aktar effetti sekundarji komuni kienu ġeneralment simili bħal dawk deskritti f'adulti. Remettar, raxx u deni kienu osservati bi frekwenza akbar fit-tfal milli f'adulti.

Rappurtar tal-effetti sekundarji

Jekk it-tifel/tifla tiegħek ikollhom xi effett sekundarju, jekk jogħġbok kellek lit-tabib jew lill-ispizjar tat-tifel/tifla tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekundarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekundarji direttament permezz **tas-sistema ta' rappurtar nazżjonali mniżżla f' [Appendiċi V](#)**. Billi tirrapporta l-effetti sekundarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħžen Aptivus

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq il-flixxkun wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Taħżinx f'temperatura taħt 15°C. Tagħmlux fil-frigġ jew friża La darba l-flixxkun ikun infetaħ it-tifel/tifla għandu juża l-medicina fi żmien 60 jum. Inti għandek tikteb id-data ta' meta ftaħt il-flixxkun fuq it-tikketta u /jew fuq il-kartuna ta' barra. Żomm il-kontenitur fil-kartuna ta' barra. Jekk tinduna li hemm aktar minn saff wiehed ta' kristalli fil-qiegħ tal-flixxkun inti għandek

- tieħu d-doża li jmiss
- tirritorna l-flixxkun għand l-ispizjar jew it-tabib kemm jista' jkun malajr għal forniment ġdid.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lill-ispizjar tiegħek dwar kif għandek tarmi medicini li m'għadexx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni ohra

X'fih Aptivus

- Is-sustanza attiva hi tipranavir. Kull ml fih 100 mg ta' tipranavir.
- Is-sustanzi mhux attivi l-ohra huma macrogol vitamina E - polyethylene glycol succinate, ilma purifikat, propylene glycol, mono/diglycerides of caprylic/capric acid, sucralose, ascorbic acid, benna tal-Butter Mint u Butter Toffee..

Kif jidher Aptivus u l-kontenut tal-pakkett

Aptivus soluzzjoni orali huwa likwidu ta' lewn safrani ċar

Aptivus soluzzjoni orali huwa fornut fi flixxkun tal-ħġieġ ambra li fihom 95 ml ta' soluzzjoni orali. Siringa orali ta' 5 ml u adapter huma fornuti għad-dożaġġ.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

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

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Magyarországi Fióktelepe
Tel: +36 1 299 8900

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Slovenská republika

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

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

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f' {XX/SSSS}

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>.