

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aptivus 250 mg kapsel, myk

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver myke kapsel inneholder 250 mg tipranavir.

Hjelpestoffer med kjent effekt: Hver myke kapsel inneholder 100,0 mg etanol, 455,0 mg makrogolglyserolricinoleat og 12,6 mg sorbitol .

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk.

Rosa, avlange myke gelatinkapsler merket med "TPV 250" i sort.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Aptivus, administrert sammen med lavdose ritonavir, er indisert for antiretroviral kombinasjonsbehandling av HIV-1 infeksjon hos kraftig forhandlede voksne og ungdom i alderen 12 år eller eldre med virusresistens for multiple proteasehemmere. Aptivus skal bare brukes som del av en aktiv antiretroviral kombinasjonsbehandling hos pasienter som ikke har andre behandlingsalternativer.

Ved beslutning om å starte behandling med Aptivus sammen med lavdose ritonavir, bør den enkelte pasients behandlingshistorie og mutasjonsmønster assosiert med de enkelte legemidlene vurderes nøye. Genotypisk og fenotypisk testing (hvis mulig) og behandlingshistorie bør være veiledende for bruk av Aptivus. Start av behandling bør ta hensyn til mutasjonskombinasjonene som kan ha negativ innflytelse på virologisk respons på Aptivus gitt sammen med lavdose ritonavir (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Aptivus må alltid gis sammen med lavdose ritonavir som farmakokinetisk forsterker, og i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler. Preparatomtalen for ritonavir må derfor gjennomgås før start av behandling med Aptivus (særlig med hensyn på kontraindikasjoner, advarsler og bivirkninger).

Aptivus skal forskrives av lege med erfaring i behandling av HIV-1 infeksjon.

Dosering

Voksne og ungdom (12-18 år)

Anbefalt dosering av Aptivus er 500 mg, sammen med 200 mg ritonavir (lavdose ritonavir), 2 ganger daglig (se pkt. 4.4 for forsiktighetsregler hos ungdom).

Lavere doser ritonavir enn 200 mg to ganger daglig må ikke anvendes, da dette kan endre kombinasjonens effekt.

Siden kun begrensede data så langt er tilgjengelig vedrørende sikkerhet og effekt hos ungdom (se pkt. 5.1), er tett oppfølging av virologisk respons og toleranse særlig påkrevet hos denne pasientgruppen.

Glemt dose

Pasienter må informeres om nødvendigheten av å ta Aptivus og ritonavir hver dag som foreskrevet. Dersom det går mer enn 5 timer etter at man skulle ha tatt en dose, skal pasienten instrueres om å vente og deretter ta neste dose av Aptivus og ritonavir i henhold til vanlig doseringsplan. Dersom det går mindre enn 5 timer fra man skulle ha tatt en dose, skal pasienten instrueres om å ta den glemte dosen umiddelbart, og deretter ta neste dose Aptivus og ritonavir i henhold til vanlig doseringsplan.

Eldre

Kliniske studier med Aptivus omfatter ikke et tilstrekkelig antall pasienter over 65 år til å bestemme om de responderer annerledes enn yngre pasienter (se pkt. 5.2).

Generelt bør det utvises forsiktighet ved administrering og monitorering av Aptivus hos eldre mennesker på grunn av høyere frekvens av nedsatt lever-, nyre- og hjertefunksjon, annen samtidig sykdom eller annen behandling (se pkt. 4.2).

Nedsatt leverfunksjon

Tipranavir metaboliseres i leveren. Nedsatt leverfunksjon kan derfor resultere i økt eksponering for tipranavir og en forverret sikkerhetsprofil. Aptivus skal derfor brukes med forsiktighet, og med økt monitoreringsfrekvens, hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A). Aptivus er kontraindisert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B eller C) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det kreves ingen dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrisk populasjon

Sikkerhet og effekt av Aptivus kapsler hos barn i alderen 2 til 12 år har ikke blitt fastslått. For tiden tilgjengelige data er beskrevet i punkt 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

Likewise kan ikke hensiktsmessig dosejustering for barn under 12 år oppnås med Aptivus kapsler. Aptivus mikstur er tilgjengelig for barn mellom 2 og 12 år (vennligst se respektiv SPC for ytterligere detaljer).

Sikkerhet og effekt av Aptivus kapsler hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Aptivus myke kapsler med lavdose ritonavir skal tas sammen med mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med moderat eller alvorlig (Child-Pugh klasse B eller C) nedsatt leverfunksjon.

Samtidig bruk av rifampicin og Aptivus med lavdose ritonavir er kontraindisert (se pkt. 4.5).

Naturlegemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) på grunn av risiko for nedsatt plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av tipranavir (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av Aptivus med lavdose ritonavir, og virkestoffer som i høy grad er avhengig av CYP3A for å utskilles, og som ved forhøyede plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hendelser. Disse virkestoffene inkluderer antiarytmika (slik som amiodaron, bepridil, kinidin), antihistaminer (slik som astemizol, terfenadin), ergotderivater (slik som dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin), legemidler som påvirker gastrointestinal motilitet (slik som cisaprid), antipsykotika (slik som pimozid, sertindol, quetiapin, lurasidon), sedativa/hypnotika (slik som oralt administrert midazolam og triazolam) og HMG-CoA-

reduktasehemmere (slik som simvastatin og lovastatin) (se pkt. 4.5). Ved behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, også alfablokkeren alfuzosin og sildenafil. I tillegg, samtidig bruk av Aptivus med lavdose ritonavir, og legemidler som i høy grad er avhengig av CYP2D6 for å utskilles, som antiarytmikaene flekainid, propafenon og metoprolol ved hjertesvikt (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av kolkisin og Aptivus/ritonavir hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Aptivus må administreres samtidig med lavdose ritonavir for å sikre terapeutisk effekt (se pkt. 4.2). Hvis tipranavir og ritonavir ikke administreres korrekt, vil det resultere i reduserte plasmakonsentrasjoner av tipranavir som kan være utilstrekkelige til å oppnå ønsket antiviral effekt. Pasientene må informeres om dette.

Aptivus er ikke en kur for HIV-1 infeksjon eller AIDS. Pasienter som får Aptivus eller annen antiretroviral terapi kan fortsatt utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner som følge av HIV-1 infeksjon.

Selv om effektiv viral suppressjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

Bytte fra Aptivus kapsler til mikstur

Aptivus kapsler kan ikke byttes med miksturen. Sammenlignet med kapslene er tipranavireksponeringen høyere når samme dose gis som mikstur. I tillegg er sammensetningen av miksturen forskjellig fra kapslene. Det høye vitamin E-innholdet er spesielt viktig å merke seg. Begge disse faktorene kan bidra til en økt risiko for bivirkninger (type, frekvens og/eller alvorlighetsgrad). Pasienter bør derfor ikke bytte fra Aptivus kapsler til Aptivus mikstur (se pkt. 5.1 og 5.2).

Bytte fra Aptivus mikstur til kapsler

Aptivus mikstur kan ikke byttes med kapslene. Sammenlignet med miksturen er tipranavireksponeringen lavere når samme dose gis som kapsler. Barn som tidligere har blitt behandlet med Aptivus mikstur, og fyller 12 år, bør imidlertid bytte til kapsler, spesielt på grunn av den mer fordelaktige sikkerhetsprofilen til kapslene. En må merke seg at bytte fra mikstur til kapselformuleringen av Aptivus kan assosieres med redusert eksponering. Det anbefales derfor at pasienter som bytter fra Aptivus mikstur til kapsler ved 12 års alder overvåkes nøye med hensyn til virologisk respons på den antiretrovirale behandlingen (se pkt. 5.1 og 5.2).

Leversykdom

Aptivus er kontraindisert hos pasienter med moderat eller alvorlig (Child-Pugh klasse B eller C) nedsatt leverfunksjon. Det foreligger for tiden begrensede data vedrørende bruken av Aptivus med lavdose ritonavir hos pasienter som også har hepatitt B eller C. Pasienter med kronisk hepatitt B og C og som behandles med antiretroviral kombinasjonsterapi, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverreaksjoner. Aptivus skal bare brukes i denne pasientpopulasjonen hvis den forventede fordelene oppveier den potensielle risikoen, og da med økt klinisk og laboratoriemessig monitorering. Ved samtidig behandling med antivirale legemidler mot hepatitt B eller C, vennligst også referer til relevante preparatomtaler for disse legemidlene.

Pasienter med mild nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class A) bør følges nøye.

Pasienter med kjent leverdysfunksjon, inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt forekomst av unormal leverfunksjon med antiretroviral kombinasjonsterapi og må monitoreres etter standard praksis. Aptivus med ritonavir skal seponeres hvis tegn på forverring av leverfunksjonen oppstår hos pasienter med tidligere påvist leversykdom.

Aptivus med lavdose ritonavir har vært assosiert med rapporter om klinisk hepatitt og hepatisk dekompenasjon, også noen tilfeller med dødelig utgang. Disse har hovedsakelig forekommet hos pasienter med langt fremskreden HIV-sykdom som tar flere legemidler samtidig. Forsiktighet må utvises ved administrering av Aptivus til pasienter med unormale leverenzymmer eller med tidligere hepatitt. Økt monitorering av ALAT/ASAT bør vurderes hos disse pasientene.

Behandling med Aptivus skal ikke startes hos pasienter med utgangsverdier av ASAT eller ALAT større enn 5 ganger øvre normalverdi (ULN) før baseline ASAT/ALAT er stabilisert på mindre enn 5 x ULN, med mindre den mulige fordelene oppveier den potensielle risikoen.

Behandling med Aptivus skal seponeres hos pasienter som opplever ASAT eller ALAT stigning til over 10 x ULN, eller som utvikler tegn eller symptomer på klinisk hepatitt under behandlingen. Hvis en annen årsak kan påvises (f eks akutt hepatitt A, B eller C virus, sykdom i galleblæren, andre legemidler) kan det vurderes å gjenoppta behandling med Aptivus når ASAT/ALAT har gått tilbake til utgangsverdiene.

Måling av leverfunksjon

Leverfunksjonsmålinger bør utføres før start av behandling, etter to og fire uker, deretter hver fjerde uke til 24 uker og deretter hver åttende til tolvte uke. Økt monitorering (dvs. før start av behandlingen, annenhver uke de første tre månedene, deretter månedlig til 48 uker og deretter hver åttende til tolvte uke) er nødvendig når Aptivus og lavdose ritonavir administreres til pasienter med forhøyede ASAT og ALAT verdier, mild nedsatt leverfunksjon, kronisk hepatitt B eller C eller annen underliggende leversykdom.

Behandlingsnaive pasienter

I en studie utført på antiretroviral-naive, voksne pasienter var tipranavir 500 mg med ritonavir 200 mg to ganger daglig sammenlignet med lopinavir/ritonavir, forbundet med høyere forekomst av signifikante (grad 3 og 4) transaminasestigninger uten noen fordeler med hensyn på effekt (tendens til dårligere effekt). Studien ble stoppet prematurt etter 60 uker.

Tipranavir med ritonavir skal derfor ikke brukes hos behandlingsnaive pasienter (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Siden renal utskillelse av tipranavir er ubetydelig, forventes ikke økte plasmakonsentrasjoner hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Hemofili

Det er rapportert økt blødningstendens, herunder spontane hudhematomer og hemartroser hos pasienter med hemofili type A og B som ble behandlet med proteasehemmere. Noen pasienter fikk tillegg av faktor VIII. I mer enn halvparten av de rapporterte tilfellene fortsatte behandlingen med proteasehemmere eller ble gjenopptatt hvis den hadde vært avbrutt. En mulig årsakssammenheng er anført, selv om virkningsmekanismen ikke er klarlagt. Hemofilipasienter bør derfor gjøres oppmerksom på mulighet for økt blødningstendens.

Blødning

RESIST-deltagere som fikk Aptivus med ritonavir hadde tendens til økt risiko for blødning; ved 24 uker var den relative risikoen 1,98 (95 % KI=1,03, 3,80). Ved 48 uker falt den relative risikoen til 1,27 (95 % KI=0,76, 2,12). Det var ikke noe mønster for blødningstilfellene og ingen forskjell i koagulasjonsparametre mellom behandlingsgruppene. Betydningen av dette funnet overvåkes ytterligere.

Dødelige og ikke-dødelige intrakranielle blødninger (ICH) har vært rapportert hos pasienter som har fått Aptivus. Mange av disse pasientene hadde andre medisinske tilstander eller fikk annen samtidig behandling som kan ha forårsaket eller bidratt til disse hendelsene. I enkelte tilfeller kan imidlertid ikke betydningen av Aptivus utelukkes. Det er ikke observert noe mønster av unormale hematologiske parametre eller koagulasjonsparametre hos pasientene generelt, heller ikke forut for utviklingen av ICH. Rutinemessig måling av koagulasjonsparametre er derfor for tiden ikke indisert ved oppfølging av pasienter som får Aptivus.

Økt risiko for ICH har tidligere vært observert hos pasienter med langt fremskreden HIV-sykdom/AIDS, slik som pasientene som ble behandlet i kliniske studier med Aptivus.

I *in vitro* forsøk ble det observert at tipranavir hemmet human trombocyttagregasjon ved tilsvarende konsentrasjoner som observert hos pasienter behandlet med Aptivus med ritonavir.

I rotter ga samtidig administrering med vitamin E økt blødningstendens av tipranavir (se pkt 5.3).

Aptivus administrert samtidig med lavdose ritonavir skal brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for økt blødning fra traumer, operasjoner eller andre medisinske tilstander, eller som får legemidler som kan øke blødningsrisikoen slik som platehemmere og antikoagulantia eller som tar tilskudd av vitamin E. Basert på tilgjengelige grenseverdier observert i kliniske studier, anbefales det ikke samtidig behandling med mer en 1200 IE vitamin E daglig til pasienter.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. I kliniske utprøvinger ble det sett en større økning i blodlipider med tipranavir/ritonavir enn med komparatorer (andre proteasehemmere). For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved start av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener oppstå og forårsake alvorlige kliniske tilstander eller en forverring av symptomene. Slike reaksjoner er typisk observert de første ukene eller månedene etter initiering av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinit, generaliserte og/eller fokale mycobakterielle infeksjoner og pneumocystis pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling innsettes ved behov. I tillegg er reaktivering av herpes simplex og herpes zoster observert i kliniske studier med Aptivus gitt sammen med lavdose ritonavir.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

Hudutslett

Milde til moderate hudutslett inklusive urticaria, makulopapulære utslett og fotosensitivitet er rapportert hos personer som har fått Aptivus sammen med lavdose ritonavir. Ved 48 uker i fase III kliniske studier ble forskjellige typer hudutslett observert hos 15,5 % av mennene og 20,5 % av kvinnene som fikk Aptivus sammen med lavdose ritonavir. I en interaksjonsstudie med friske frivillige kvinnelige forsøkspersoner som fikk en enkelt dose etinyløstradiol fulgt av Aptivus med lavdose ritonavir, utviklet 33 % av personene hudutslett. Hudutslett fulgt av smerter og stivhet i ledd, tetthet i halsen eller generalisert pruritus har vært rapportert både hos menn og kvinner som har fått Aptivus sammen med lavdose ritonavir. I den pediatrike kliniske studien var hyppigheten av utslett (alle grader, alle årsakssammenhenger) i løpet av 48 ukers behandling høyere enn hos voksne pasienter.

Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer.

Interaksjoner

Interaksjonsprofilen av tipranavir med lavdose ritonavir er kompleks. Mekanismene og potensielle mekanismer som bidrar til tipranavirs interaksjonsprofil er beskrevet (se pkt. 4.5).

Abacavir og zidovudin

Samtidig bruk av Aptivus med lavdose ritonavir og zidovudin eller abacavir resulterer i en signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av disse nukleosid revers transkriptasehemmerne (NRTIs). Samtidig bruk av zidovudin eller abacavir og Aptivus med lavdose ritonavir, anbefales derfor ikke, med mindre det ikke finnes andre NRTIs som er egnet til behandling av pasienten (se pkt. 4.5).

Proteasehemmere

Samtidig bruk av Aptivus med lavdose ritonavir og proteasehemmerne amprenavir, lopinavir eller saquinavir (hvert preparat sammen med lavdose ritonavir) i et "dual-boosted" regime, resulterer i en signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonene av disse proteasehemmerne. En signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonene av atazanavir og en markert økning av tipranavir- og ritonavirkonsentrasjonene ble observert da Aptivus, i forbindelse med lavdose ritonavir, ble administrert sammen med atazanavir (se pkt. 4.5). Ingen data er foreløpig tilgjengelig vedrørende interaksjoner med tipranavir med lavdose ritonavir og andre proteasehemmere enn de som er angitt ovenfor. Samtidig behandling med tipranavir med lavdose ritonavir og proteasehemmere anbefales derfor ikke.

Orale antikonsepsjonsmidler og østrogener

Siden konsentrasjonene av etinyløstradiol er reduserte, anbefales ikke samtidig administrering av Aptivus med lavdose ritonavir. Alternative eller ytterligere antikonsepsjonsmetoder bør anvendes når østrogenbaserte antikonsepsjonsmidler brukes samtidig med Aptivus med lavdose ritonavir (se pkt. 4.5). Pasienter som bruker østrogener som hormonsubstitusjon bør følges klinisk for tegn på østrogenmangel. Kvinner som bruker østrogener kan ha økt risiko for ikke-alvorlige hudutslett.

Antiepileptika

Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av karbamazepin, fenobarbital og fenytoin. Aptivus kan være mindre effektivt på grunn av reduserte tipranavir plasmakonsentrasjoner hos pasienter som samtidig tar disse legemidlene.

Halofantrin, lumefantrin

På grunn av legemidlenes metabolske profil og medfølgende risiko for å indusere torsades de pointes, anbefales ikke administrering av halofantrin og lumefantrin samtidig med Aptivus med lavdose ritonavir.

Disulfiram/metronidazol

Aptivus myke kapsler inneholder alkohol (7 % etanol, dvs. 100 mg pr. kapsel eller inntil 200 mg pr. dose) som kan gi disulfiram-lignende reaksjoner når det gis sammen med disulfiram eller andre legemidler som kan fremkalle denne reaksjonen (f.eks metronidazol).

Flutikason

Samtidig bruk av tipranavir med lavdose ritonavir og flutikason eller andre glukokortikoider som metaboliseres av CYP3A4 anbefales ikke, med mindre den mulige fordelene av behandlingen oppveier risikoen for systemiske kortikosteroideffekter, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon (se pkt. 4.5).

Atorvastatin

Tipranavir med lavdose ritonavir øker plasmakonsentrasjonene av atorvastatin (se pkt. 4.5). Kombinasjonen anbefales ikke. Andre HMG-CoA-reduktasehemmere, som pravastatin, fluvastatin eller rosuvastatin, bør vurderes (se pkt. 4.5). Hvis atorvastatin likevel kreves for behandling av pasienten, skal man starte med laveste dose. Nøye monitorering er nødvendig.

Omeprazol og andre protonpumpehemmere

Samtidig bruk av Aptivus med ritonavir og omeprazol, esomeprazol eller andre protonpumpehemmere anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Kolkisin

Ved samtidig administrering hos pasienter med normal nyre- og leverfunksjon anbefales en reduksjon av kolkisindosen eller avbrudd av kolkisinbehandlingen (se pkt. 4.5).

Salmeterol

Samtidig bruk av salmeterol og Aptivus med lavdose ritonavir anbefales ikke (se pkt.4.5).

Bosentan

Bosentan har en betydelig levertoksisitet som kan øke med Aptivus, derfor anbefales ikke denne kombinasjonen sammen med lavdose ritonavir.

Advarsler relatert til visse hjelpestoffer

Siden Aptivus inneholder små mengder sorbitol bør pasienter med sjeldne arvelige problemer med fruktoseintoleranse ikke ta dette legemidlet.

Aptivus inneholder makroglyserolricinoleat som kan gi oppkast og diaré.

Dette legemidlet inneholder 7 volum % etanol (alkohol), dvs. opp til 400 mg pr. dag, tilsvarende 8 ml øl eller mindre enn 4 ml vin.

Skadelig for personer med alkoholisme.

Bør tas i betraktning hos gravide og kvinner som ammer, hos barn og høyrisikogrupper som pasienter med leversykdom, eller hos pasienter med epilepsi.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsprofilen av Aptivus med lavdose ritonavir er kompleks og krever særlig oppmerksomhet, spesielt i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler.

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Metabolsk profil av tipranavir

Tipranavir er substrat for, induserer og inhiberer cytokrom P450 CYP3A. Gitt i kombinasjon med ritonavir i anbefalt dosering (se pkt. 4.2), er det en netto hemming av P450 CYP3A. Samtidig administrering av Aptivus med lavdose ritonavir og legemidler som primært metaboliseres av CYP3A kan føre til endrede plasmakonsentrasjoner av tipranavir eller de andre legemidlene, og dermed endre deres terapeutiske og uønskede effekter (se liste og detaljer om aktuelle substanser under). Legemidler som er kontraindisert, særlig på grunn av den forventede betydningen av interaksjon og potensial for alvorlige bivirkninger, er omtalt i dette avsnittet, og angitt under pkt. 4.3.

En ”cocktail”-studie ble utført hos 16 friske frivillige med 500 mg tipranavir med 200 mg ritonavir gitt to ganger daglig i 10 dager for å vurdere nettoeffekten på aktiviteten av hepatisk CYP 1A2 (koffein), 2C9 (warfarin), 2D6 (dekstrometorfan), både intestinal og hepatisk CYP 3A4 (midazolam) og P-glykoprotein (P-gp) (digoksin). Ved steady state var det en signifikant induksjon av CYP 1A2 og svak induksjon av CYP 2C9. En kraftig hemming av CYP 2D6 og av både hepatisk og intestinal CYP 3A4-aktivitet ble observert. P-gp-aktivitet hemmes signifikant etter første dose, mens det ved steady state var en svak induksjon. Praktiske anbefalinger på bakgrunn av denne studien finnes nedenfor.

Studier i humane levermikrosomer indikerte at tipranavir hemmer CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6. Den potensielle nettoeffekten av tipranavir med ritonavir på CYP2D6 er hemming, fordi ritonavir også er en CYP2D6 hemmer. *In vivo* nettoeffekten av tipranavir med ritonavir på CYP1A2, CYP2C9 og CYP2C19 indikerer, på bakgrunn av en foreløpig studie, at tipranavir med ritonavir kan indusere CYP1A2 og, i mindre grad, CYP2C9 og P-gp etter flere dagers behandling. Det finnes ikke tilgjengelige data som kan indikere om tipranavir inhiberer eller induserer glukuronosyltransferaser.

In vitro studier viser at tipranavir er både et P-gp substrat og en P-gp inhibitor.

Det er vanskelig å forutsi nettoeffekten av Aptivus med lavdose ritonavir på oral biotilgjengelighet og plasmakonsentrasjoner på midler som er dobbeltsubstrater for CYP3A og P-gp. Nettoeffekten vil variere avhengig av den samtidig administrerte substansens relative affinitet for CYP3A og P-gp, og graden av intestinal "first-pass" metabolisme/effluks.

Samtidig administrering av Aptivus og legemidler som inducerer CYP3A og/eller P-gp kan redusere tipranavirkonsentrasjonene og redusere den terapeutiske effekten (se liste og detaljer om aktuelle substanser under). Samtidig administrering av Aptivus og legemidler som hemmer P-gp kan øke tipranavir plasmakonsentrasjoner.

Kjente og teoretiske interaksjoner med utvalgte antiretrovirale og ikke-antiretrovirale legemidler er anført i tabellen under.

Interaksjonstabell

Interaksjoner mellom Aptivus og legemidler som gis samtidig er anført i tabellen under (økning er angitt som "↑", reduksjon som "↓", ingen endring som "↔", én gang daglig som "QD", to ganger daglig som "BID").

Dersom ikke annet er angitt, har den anbefalte dosen av Aptivus/r (dvs. 500/200 mg BID) blitt brukt i studiene som er beskrevet. Den anbefalte dosen har imidlertid ikke blitt benyttet i enkelte farmakokinetiske interaksjonsstudier. Resultatene fra mange av disse interaksjonsstudiene kan likevel ekstrapoleres til den anbefalte dosen ettersom dosen som ble benyttet (f.eks. TPV/r 500/100 mg, TPV/r 750/200 mg) representerte yttergrensene for hepatisk enzyminduksjon og -hemming og understøtter den anbefalte dosen av Aptivus/r.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon Gjennomsnittlig geometrisk endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Antiinfektiva		
Antiretrovirale legemidler		
Nukleosid og nukleotid revers transkriptasehemmere(NRTIs)		
Siden nukleosid- og nukleotidanaloger ikke påvirker P450-enzymssystemet signifikant, er det ikke nødvendig med dosejustering av Aptivus når det gis sammen med disse legemidlene.		
Abakavir 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Abakavir C_{max} ↓ 46 % Abakavir AUC ↓ 36 % Den kliniske relevansen av denne reduksjonen er ikke klarlagt, men kan gi redusert effekt av abakavir. Ukjent mekanisme.	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og abakavir anbefales ikke med mindre ingen andre tilgjengelige NRTIs er egnet til behandling av pasienten. I slike tilfeller kan ingen dosejustering av abakavir anbefales (se pkt. 4.4).
Didanosin 200 mg BID, ≥ 60 kg (TPV/r250/200 mg BID) - 125 mg BID, < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Didanosin C_{max} ↓ 43 % Didanosin AUC ↓ 33 % Didanosin C_{max} ↓ 24 % Didanosin AUC ↔ Den kliniske relevansen av reduksjonen i didanosinkonsentrasjoner er ikke klarlagt. Ukjent mekanisme.	Dosering av enterodrasjert didanosin og Aptivus myke kapsler sammen med lavdose ritonavir, bør gis med minimum 2 timers mellomrom for å unngå uforlikeligheter mellom formuleringene.

Emtricitabin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Potensielle interaksjoner med renale transportører kan ikke fullstendig utelukkes.	Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med normal nyrefunksjon. I tilfelle samtidig administrering av emtricitabin og Aptivus/ritonavir, bør nyrefunksjonen vurderes før oppstart av samtidig administrering.
Lamivudin 150 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Ingen klinisk signifikante interaksjoner er observert.	Ingen dosejustering er nødvendig.
Stavudin 40 mg BID \geq 60 kg 30 mg BID < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Ingen klinisk signifikante interaksjoner er observert.	Ingen dosejustering er nødvendig.
Zidovudin 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Zidovudin C_{max} \downarrow 49 % Zidovudin AUC \downarrow 36 % Den kliniske relevansen av denne reduksjonen er ikke klarlagt, men kan redusere effekten av zidovudin. Ukjent mekanisme.	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og zidovudin anbefales ikke, med mindre ingen andre tilgjengelige NRTIs er egnet til behandling av pasienten. I slike tilfeller kan ingen dosejustering av zidovudin anbefales (se pkt. 4.4).
Tenofovir 300 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Ingen klinisk signifikante interaksjoner er observert.	Ingen dosejustering er nødvendig.
Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg QD	Ingen klinisk signifikante interaksjoner er observert.	Ingen dosejustering er nødvendig.
Etravirin	Etravirin C_{max} \downarrow 71% Etravirin AUC \downarrow 76% Etravirin C_{min} \downarrow 82% Samtidig bruk av Aptivus/ritonavir medførte en reduksjon av etravirin-eksponering som signifikant kunne svekke den virologiske responsen på etravirin.	Samtidig administrering av etravirin og Aptivus/ritonavir anbefales ikke.
Nevirapin Ingen interaksjonsstudie er utført	Begrensede data fra en fase IIa studie med HIV-infiserte pasienter antyder at ingen signifikant interaksjon mellom nevirapin og TPV/r er forventet. Videre viste en studie med TPR/r og en annen NNRTI (efavirenz) ingen klinisk relevant interaksjon (se over).	Ingen dosejustering er nødvendig.
Rilpivirin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Samtidig bruk av rilpivirin med noen ritonavir-”boosted” proteasehemmere har vist en økning i plasmakonsentrasjonen av rilpivirin.	Nøye overvåking av tegn på rilpivirintoksisitet og muligens også dosejustering av rilpivirin anbefales ved samtidig administrering med Aptivus/ritonavir.
Proteasehemmere (PIs)		
<u>I henhold til gjeldende retningslinjer for behandling anbefales vanligvis ikke dobbelt behandling med proteasehemmere.</u>		
Amprenavir/ritonavir 600/100 mg BID	Amprenavir C_{max} \downarrow 39 % Amprenavir AUC \downarrow 44 % Amprenavir C_{min} \downarrow 55 % Den kliniske relevansen av denne reduksjonen i amprenavirkonsentrasjoner er ikke klarlagt.	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og amprenavir/ritonavir anbefales ikke. Hvis kombinasjonen likevel anses nødvendig, anbefales overvåking av plasmakonsentrasjonen av

	Ukjent mekanisme.	amprenavir på det sterkeste (se pkt 4.4).
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD (TPV/r 500/100 mg BID)	Atazanavir C_{max} ↓ 57 % Atazanavir AUC ↓ 68 % Atazanavir C_{min} ↓ 81 % Ukjent mekanisme. Tipranavir C_{max} ↑ 8 % Tipranavir AUC ↑ 20 % Tipranavir C_{min} ↑ 75 % Hemming av CYP 3A4 med atazanavir/ritonavir og induksjon med tipranavir/r.	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og atazanavir/ritonavir anbefales ikke. Hvis kombinasjonen likevel anses nødvendig, anbefales nøye overvåkning av sikkerheten til tipranavir, og overvåkning av plasmakonsentrasjonen av atazanavir anbefales på det sterkeste (se pkt. 4.4).
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Lopinavir C_{max} ↓ 47 % Lopinavir AUC ↓ 55 % Lopinavir C_{min} ↓ 70 % Den kliniske relevansen av denne reduksjonen i lopinavirkonsentrasjoner er ikke klarlagt. Ukjent mekanisme.	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og lopinavir/ritonavir anbefales ikke. Hvis kombinasjonen likevel anses nødvendig anbefales overvåkning av plasmakonsentrasjonen av lopinavir på det sterkeste (se pkt. 4.4).
Sakinavir/ritonavir 600/100 mg QD	Sakinavir C_{max} ↓ 70 % Sakinavir AUC ↓ 76 % Sakinavir C_{min} ↓ 82 % Den kliniske relevansen av denne reduksjonen i sakinavirkonsentrasjoner er ikke klarlagt. Ukjent mekanisme.	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og sakinavir/ritonavir anbefales ikke. Hvis kombinasjonen likevel anses nødvendig anbefales overvåkning av plasmakonsentrasjonen av sakinavir på det sterkeste (se pkt. 4.4).
Andre proteasehemmere enn de som er nevnt ovenfor	Ingen data er foreløpig tilgjengelig for interaksjoner mellom tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og andre proteasehemmere enn de som er nevnt ovenfor.	Kombinasjon med Aptivus gitt sammen med lavdose ritonavir anbefales ikke (se pkt.4.4)
Fusjonshemmere		
Enfuvirtid Ingen interaksjonsstudier gjennomført	I studier hvor tipranavir med lavdose ritonavir ble brukt med eller uten enfuvirtid, er det observert at steady state plasma bunnkonsentrasjonen ("through"-konsentrasjonen) av tipranavir var 45 % høyere hos pasienter som fikk enfuvirtid sammenlignet med pasienter som ikke fikk enfuvirtid. Det finnes ingen informasjon vedrørende parametrene AUC og C_{max} . En farmakokinetisk interaksjon er uventet ut i fra mulig mekanisme og interaksjonen er ikke bekreftet i en kontrollert interaksjonsstudie.	Den kliniske betydningen av de observerte data, særlig med hensyn på sikkerhetsprofilen av tipranavir med ritonavir, er ukjent. Kliniske data fra RESIST-studiene antydte imidlertid ingen signifikant endring av sikkerhetsprofilen av tipranavir med ritonavir ved kombinasjon med enfuvirtid sammenlignet med pasienter behandlet med tipranavir med ritonavir uten enfuvirtid.
Integrasehemmere		
Raltegravir 400 mg BID	Raltegravir C_{max} ↔ Raltegravir AUC 0-12 ↔ Raltegravir C12: ↓ 45%	Det anbefales ingen spesiell dosejustering.

	<p>Til tross for nesten halvert C12, har denne kombinasjonen ikke vist nedsatt utfall i tidligere kliniske studier.</p> <p>Virkningsmekanismen antas å være induksjon av glukuronosyltransferase med tipranavir/r</p>	
Farmakokinetiske enhancere		
Kobicistat og produkter som inneholder kobicistat	Når administrert samtidig er eksponeringen av tipranavir og kobicistat markant lavere enn eksponeringen av tipranavir forsterket med lavdose ritonavir.	Aptivus/ritonavir bør ikke administreres samtidig med kobicistat eller produkter som inneholder kobicistat.
Anti-HCV-midler		
Boceprevir Ingen interaksjonsstudier gjennomført	I en farmakokinetisk studie hos friske frivillige, reduserte boceprevir eksponeringen av ritonavir og noen ritonavir-”boosted” proteasehemmere. Eksponeringen av boceprevir ble redusert ved samtidig administrering med ritonavir-”boosted” lopinavir eller ritonavir-”boosted” darunavir. Disse legemiddelinteraksjonene kan redusere effektiviteten av HIV-proteasehemmere og/eller boceprevir når de blir gitt samtidig.	Samtidig administrering av boceprevir og Aptivis/ritonavir anbefales ikke.
Telaprevir Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Telaprevir metaboliseres i leveren via CYP3A og er et P-glykoprotein (P-gp)-substrat, men andre enzymer kan være involvert i metabolismen. Når Aptivus/retonavir administreres samtidig med telaprevir, kan en reduksjon eller en økning i telaprevireksponering forventes. Det er en heterogen effekt av telaprevir på ritonavir-”boosted” proteasehemmeres plasmanivå, avhengig av proteasehemmer. Derfor kan en modifisering av eksponeringen av Aptivus ikke utelukkes.	Samtidig administrering av telaprevir og Aptivis/ritonavir anbefales ikke.
Antimykotika		
Flukonazol 200 mg QD (dag 1) deretter 100 mg QD	<p>Flukonazol ↔</p> <p>Tipranavir C_{max} ↑ 32 % Tipranavir AUC ↑ 50 % Tipranavir C_{min} ↑ 69 %</p> <p>Ukjent mekanisme.</p>	Det anbefales ingen dosejustering. Flukonazol i doser >200 mg/dag anbefales ikke.
Itrakonazol Ketokonazol Ingen interaksjonsstudier gjennomført	<p>Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av itraconazol eller ketokonazol.</p> <p>Basert på teoretiske betraktninger kan konsentrasjonene av tipranavir eller ritonavir øke når de gis sammen med itraconazol eller ketokonazol.</p>	Itrakonazol eller ketokonazol bør brukes med forsiktighet (doser >200 mg/dag anbefales ikke).

<p>Vorikonazol Ingen interaksjonsstudier gjennomført</p>	<p>Siden flere CYP-isoenzymssystemer er involvert i metabolismen av vorikonazol, er det vanskelig å forutse interaksjonen med tipranavir i kombinasjon med lavdose ritonavir.</p>	<p>Basert på kjente interaksjoner med vorikonazol med lavdose ritonavir (se SPC for vorikonazol) bør samtidig administrering av tipranavir/r og vorikonazol unngås dersom ikke en vurdering av nytte/risiko for pasienten taler for bruk av vorikonazol.</p>
<p>Giktmidler</p>		
<p>Kolkisin Ingen interaksjonsstudier gjennomført</p>	<p>Basert på teoretiske betraktninger, kan konsentrasjonene av kolkisin øke når det gis sammen med tipranavir og lavdose ritonavir, på grunn av tipranavirs/ritonavirs hemming av CYP3A og P-gp. En reduksjon i konsentrasjonene av kolkisin kan imidlertid ikke utelukkes siden både tipranavir og ritonavir har potensiale til å indusere CYP3A4 og P-gp.</p> <p>Kolkisin er et substrat av CYP 3A4 og P-gp (en intestinal effluks transportør)</p>	<p>En reduksjon av kolkisindose eller avbrudd i kolkisinbehandling anbefales hos pasienter med normal nyre- eller leverfunksjon hvis behandling med Aptivus/ritonavir er nødvendig (se pkt. 4.4). Samtidig administrering av kolkisin og Aptivus/ritonavir er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 4.3).</p>
<p>Antibiotika</p>		
<p>Klaritromycin 500 mg BID</p>	<p>Klaritromycin C_{max} ↔ Klaritromycin AUC ↑ 19 % Klaritromycin C_{min} ↑ 68 %</p> <p>14-OH-klaritromycin C_{max} ↓ 97 % 14-OH-klaritromycin AUC ↓ 97 % 14-OH-klaritromycin C_{min} ↓ 95 %</p> <p>Tipranavir C_{max} ↑ 40 % Tipranavir AUC ↑ 66 % Tipranavir C_{min} ↑ 100 %</p> <p>Hemming av CYP 3A4 med tipranavir/r og hemming av P-gp (en intestinal effluks transportør) med klaritromycin</p>	<p>Mens forandringene i klaritromycin-parametre ikke anses som klinisk relevante, bør reduksjonen i AUC for 14-OH-metabolitten vurderes ved behandling av infeksjoner forårsaket av <i>Haemophilus influenzae</i>, der 14-OH-metabolitten er mest aktiv. Økningen i tipranavir C_{min} kan være klinisk relevant. Pasienter som bruker klaritromycin i doser høyere enn 500 mg to ganger daglig bør overvåkes nøye for tegn på toksisitet av klaritromycin og tipranavir. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør reduksjon av klaritromycindosen vurderes (se produktinformasjonen for klaritromycin og ritonavir).</p>
<p>Rifabutin 150 mg QD</p>	<p>Rifabutin C_{max} ↑ 70 % Rifabutin AUC ↑ 190 % Rifabutin C_{min} ↑ 114 %</p> <p>25-O-desacetylrifabutin C_{max} ↑ 3,2 ganger 25-O-desacetylrifabutin AUC ↑ 21 ganger 25-O-desacetylrifabutin C_{min} ↑ 7,8 ganger</p> <p>Hemming av CYP 3A4 med tipranavir/r</p> <p>Ingen klinisk signifikante endringer av farmakokinetiske parametre av tipranavir er observert.</p>	<p>Det anbefales å redusere dosen av rifabutin med minst 75 % av den vanlige dosen på 300 mg/dag (dvs. 150 mg annenhver dag eller 3 ganger i uken). Pasienter som får rifabutin sammen med Aptivus med lavdose ritonavir må følges nøye med tanke på fremkomst av bivirkninger forbundet med rifabutinbehandlingen. Ytterligere dosereduksjon kan være nødvendig.</p>

Rifampicin	Samtidig administrering av proteasehemmere med rifampicin medfører betydelig reduksjon av konsentrasjonene av proteasehemmere. I tilfellet med tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, forventes samtidig bruk med rifampicin å gi suboptimale nivåer av tipranavir, som kan resultere i tap av virologisk respons og mulig resistens mot tipranavir.	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og rifampicin er kontraindisert (se pkt. 4.3). Alternative antimykobakterielle legemidler slik som rifabutin bør vurderes.
Antimalariamidler		
Halofantrin Lumefantrin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av halofantrin og lumefantrin. Hemming av CYP 3A4 med tipranavir/r	På grunn av deres metabolske profil og iboende risiko for å indusere torsades de pointes anbefales ikke samtidig bruk av halofantrin og lumefantrin med Aptivus i kombinasjon med lavdose ritonavir (se pkt. 4.4)
Antiepileptika		
Karbamazepin 200 mg BID	Karbamazepin total* C_{max} ↑ 13 % Karbamazepin total* AUC ↑ 16 % Karbamazepin total* C_{min} ↑ 23 % *Karbamazepin total = summen av karbamazepin og epoksy-karbamazepin (begge er farmakologisk aktive enheter). Økningen i totale farmakokinetiske parametre for karbamazepin forventes ikke å ha kliniske konsekvenser. Tipranavir C_{min} ↓ 61 % (sammenlignet med historiske data) Reduksjonen i tipranavirkonsentrasjoner kan gi nedsatt effekt. Karbamazepin induserer CYP3A4.	Karbamazepin må brukes med forsiktighet i kombinasjon med Aptivus og lavdose ritonavir. Høyere doser karbamazepin (> 200 mg) kan medføre enda større reduksjon i plasmakonsentrasjonene av tipranavir (se pkt. 4.4).
Fenobarbital Fenytoin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Fenobarbital og fenytoin induserer CYP3A4.	Fenobarbital og fenytoin må brukes med forsiktighet i kombinasjon med Aptivus og lavdose ritonavir (se pkt. 4.4).
Spasmolytika		
Tolterodin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av tolterodin. Hemming av CYP 3A4 og CYP 2D6 med tipranavir/r	Samtidig bruk anbefales ikke.
Endotelinreseptorantagonister		
Bosentan	Basert på teoretiske betraktninger, kan konsentrasjonene av bosentan øke når de gis samtidig med tipranavir og lavdose ritonavir. Hemming av CYP 3A4 med tipranavir/r	Samtidig bruk av bosentan og Aptivus med lavdose ritonavir anbefales ikke (se pkt. 4.4).

HMG-CoA-reduktasehemmere		
Atorvastatin 10 mg QD	<p>Atorvastatin C_{max} ↑ 8,6 ganger Atorvastatin AUC ↑ 9,4 ganger Atorvastatin C_{min} ↑ 5,2 ganger</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Hemming av CYP 3A4 med tipranavir/r</p>	Samtidig administrering av atorvastatin og Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, anbefales ikke. Andre HMG-CoA-reduktasehemmere som pravastatin, fluvastatin eller rosuvastatin bør vurderes (se også pkt. 4.4, samt anbefalinger for rosuvastatin og pravastatin). I tilfeller hvor samtidig administrering er nødvendig, bør den daglige dosen på 10 mg atorvastatin ikke overskrides. Det anbefales å starte med laveste dose, og nøye klinisk overvåkning er nødvendig (se pkt. 4.4).
Rosuvastatin 10 mg QD	<p>Rosuvastatin C_{max} ↑ 123 % Rosuvastatin AUC ↑ 37 % Rosuvastatin C_{min} ↑ 6 %</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Ukjent mekanisme.</p>	Samtidig administrering av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og rosuvastatin bør initieres med laveste dose rosuvastatin (5 mg/dag), som titreres til behandlingsrespons, og ledsages av nøye overvåking av symptomer assosiert med rosuvastatinbehandlingen, som er beskrevet i produktinformasjonen for rosuvastatin.
Pravastatin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	<p>Basert på likheter i eliminasjonen av pravastatin og rosuvastatin kan TPV/r øke plasmanivået av pravastatin.</p> <p>Ukjent mekanisme.</p>	Samtidig administrering av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og pravastatin bør initieres med laveste dose pravastatin (10 mg/dag), som titreres til behandlingsrespons, og ledsages av nøye overvåking av symptomer assosiert med pravastatinbehandlingen, som er beskrevet i produktinformasjonen for pravastatin.
Simvastatin Lovastatin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	HMG-CoA-reduktasehemmerne simvastatin og lovastatin er i høy grad avhengig av CYP3A for å metaboliseres.	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og simvastatin eller lovastatin er kontraindisert på grunn av økt risiko for myopati, inkludert rabdomyolyse (se pkt. 4.3).

Naturlegemidler		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>) Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Plasmakonsentrasjonene av tipranavir kan reduseres ved samtidig bruk av naturlegemidlet johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>). Dette skyldes at johannesurt inducerer legemiddel-metaboliserende enzymer.	Naturlegemidler som inneholder johannesurt skal ikke brukes samtidig med Aptivus i kombinasjon med lavdose ritonavir. Samtidig administrering av Aptivus med ritonavir med johannesurt forventes å redusere konsentrasjonene av tipranavir og ritonavir betydelig og gi suboptimale nivåer av tipranavir og dermed resultere i tap av virologisk respons og mulig resistens mot tipranavir.
Inhalerte beta-agonister		
Salmeterol	Samtidig bruk av tipranavir og lavdose ritonavir kan resultere i økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger assosiert med salmeterol, som forlengelse av QT, palpitasjoner og sinus takykardi. Hemming av CYP 3A4 med tipranavir/r	Samtidig bruk av Aptivus med lavdose ritonavir anbefales ikke.
Orale antikonsepsjonsmidler/østrogener		
Etinyløstradiol 0,035 mg / Noretindron 1,0 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Etinyløstradiol C_{max} ↓ 52 % Etinyløstradiol AUC ↓ 43 % Ukjent mekanisme Noretindron C_{max} ↔ Noretindron AUC ↑ 27 % Tipranavir ↔	Samtidig administrering med Aptivus i kombinasjon med lavdose ritonavir anbefales ikke. Alternative eller ytterligere antikonsepsjonsmetoder bør anvendes når østrogenbaserte orale antikonseptiva gis samtidig med Aptivus med lavdose ritonavir. Pasienter som bruker østrogener som hormonsubstitusjon bør følges klinisk for tegn på østrogenmangel (se pkt. 4.4 og 4.6).
Fosfodiesterase-5 (PDE5)-hemmere		
Sildenafil Vardenafil Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Samtidig bruk av tipranavir med lavdose ritonavir og PDE5-hemmere forventes å øke PDE5-konsentrasjonene betydelig og kan resultere i en økning av bivirkninger assosiert med PDE5-hemmere, som hypotensjon, synsforstyrrelser og priapisme. Hemming av CYP 3A4 med tipranavir/r	Særlig forsiktighet må utvises når fosfodiesterase (PDE5)-hemmerne sildenafil eller vardenafil forskrives til pasienter som behandles med Aptivus i kombinasjon med lavdose ritonavir. Det er ikke blitt fastsatt en sikker og effektiv dose med Aptivus og samtidig bruk med lavdose ritonavir. Det er en økt risiko for bivirkninger assosiert med PDE5-hemmere (som synsforstyrrelser, hypotensjon, langvarig ereksjon og synkope). Samtidig administrering av Aptivus/ritonavir med sildenafil, når det gis for behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, er kontraindisert.

Tadalafil 10 mg QD	<p>Tadalafil første dose C_{max} ↓ 22 % Tadalafil første dose AUC ↑ 133 %</p> <p>CYP 3A4-hemming og induksjon med tipranavir/r</p> <p>Tadalafil steady-state C_{max} ↓ 30 % Tadalafil steady-state AUC ↔</p> <p>Ingen klinisk signifikante endringer i farmakokinetiske parametre av tipranavir er observert.</p>	<p>Det anbefales å forskrive tadalafil etter minst 7 dager med Aptivus med ritonavir dosering.</p> <p>Det er ikke blitt fastsatt en sikker og effektiv dose med Aptivus og samtidig bruk med lavdose ritonavir. Det er en økt risiko for bivirkninger assosiert med PDE5-hemmere (som synsforstyrrelser, hypotensjon, langvarig ereksjon og synkope).</p>
Narkotiske analgetika		
Metadon 5 mg QD	<p>Metadon C_{max} ↓ 55 % Metadon AUC ↓ 53 % Metadon C_{min} ↓ 50 %</p> <p>R-metadon C_{max} ↓ 46 % R-metadon AUC ↓ 48 %</p> <p>S-metadon C_{max} ↓ 62 % S-metadon AUC ↓ 63 %</p> <p>Ukjent mekanisme.</p>	<p>Pasientene må følges opp med hensyn på seponeringssymptomer for opiat. Det kan være nødvendig å øke metadondosen.</p>
Meperidin (Petidin) Ingen interaksjonsstudier gjennomført	<p>Tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, antas å redusere meperidinkonsentrasjonene og øke konsentrasjonene av metabolitten normeperidin.</p>	<p>Doseøkning og langvarig bruk av meperidin sammen med Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, anbefales ikke pga de økte konsentrasjonene av metabolitten normeperidin, som både har analgetisk og CNS-stimulerende aktivitet (for eksempel kramper).</p>
Buprenorfin/nalokson	<p>Buprenorfin ↔</p> <p>Norbuprenorfin C_{max} ↓ 79 % Norbuprenorfin AUC ↓ 80 % Norbuprenorfin C_{min} ↓ 80 %</p>	<p>På grunn av reduksjon i nivåene av den aktive metabolitten norbuprenorfin kan samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og buprenorfin/nalokson resultere i nedsatt klinisk effekt av buprenorfin. Pasientene må derfor følges opp med hensyn på seponeringssymptomer for opiat.</p>
Immunosuppressive midler		
Ciklosporin Tacrolimus Sirolimus Ingen interaksjonsstudier gjennomført	<p>Konsentrasjonene av ciklosporin, tacrolimus eller sirolimus kan ikke forutsis ved samtidig administrering av tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, på grunn av motstridende effekter av tipranavir med lavdose ritonavir, på CYP3A og P-gp.</p>	<p>Hyppigere konsentrasjonsmåling av disse legemidlene anbefales inntil blodnivåene er stabilisert.</p>

Antikoagulantia		
Warfarin 10 mg QD	<p>Første dose tipranavir/r: S-warfarin C_{max} ↔ S-warfarin AUC ↑ 18 %</p> <p>Steady-state tipranavir/r: S-warfarin C_{max} ↓ 17 % S-warfarin AUC ↓ 12 %</p> <p>Hemming av CYP 2C9 med første dose tipranavir/r, deretter induksjon av CYP 2C9 med steady-state tipranavir/r</p>	Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, kan assosieres med endringer i INR (International Normalised Ratio)-verdier og kan påvirke antikoagulasjonen (trombogen effekt) eller øke risikoen for blødning når det gis sammen med warfarin. Nøye klinisk og biologisk (INR-måling) overvåkning anbefales når warfarin og tipranavir kombineres.
Antacida		
aluminium- og magnesium-basert antacidum QD	<p>Tipranavir C_{max} ↓ 25 % Tipranavir AUC ↓ 27 %</p> <p>Ukjent mekanisme</p>	Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og antacida bør doseres med minst 2 timers tidsintervall.
Protonpumpehemmere (PPIer)		
Omeprazol 40 mg QD	<p>Omeprazol C_{max} ↓ 73 % Omeprazol AUC ↓ 70 %</p> <p>Tilsvarende effekter ble observert for S-enantiomeren, esomeprazol.</p> <p>Induksjon av CYP 2C19 med tipranavir/r</p> <p>Tipranavir ↔</p>	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, med enten omeprazol eller esomeprazol anbefales ikke (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen ikke kan unngås, kan det vurderes å øke dosen av enten omeprazol eller esomeprazol på bakgrunn av klinisk respons på behandlingen. Det finnes ingen tilgjengelige data som tilsier at dosejustering av omeprazol eller esomeprazol vil overvinne den observerte farmakokinetiske interaksjonen. Anbefalinger vedrørende høyeste dosering av omeprazol eller esomeprazol finnes i de respektive produktinformasjoner. Dosejustering av tipranavir med ritonavir er ikke nødvendig.
Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Basert på de metabolske profilene for tipranavir/r og protonpumpehemmere kan en interaksjon forventes. Som et resultat av CYP3A4-hemming og CYP2C19-induksjon med tipranavir/r er det vanskelig å forutsi plasmakonsentrasjonene for lansoprazol og pantoprazol. Plasmakonsentrasjonene for rabeprozol kan bli redusert som et resultat av at tipranavir/r induserer CYP2C19.	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og protonpumpehemmere anbefales ikke (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen vurderes som uungåelig, må dette gis med tett klinisk oppfølging.

H2-reseptorantagonister		
Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Data for H2-reseptorantagonister i kombinasjon med tipranavir og lavdose ritonavir er ikke tilgjengelig.	En økning av gastrisk pH, som kan forekomme ved behandling med H ₂ -reseptorantagonister, forventes ikke å påvirke plasmakonsentrasjonene av tipranavir.
Antiarytmika		
Amiodaron Bepridil Kinidin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av amiodaron, bepridil og kinidin. Hemming av CYP3A4 med tipranavir/r	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og amiodaron, bepridil eller kinidin er kontraindisert på grunn av potensielle alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.3).
Flekainid Propafenon Metoprolol (gitt ved hjertesvikt) Ingen interaksjonsstudier er gjennomført.	Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av flekainid, propafenon og metoprolol. Hemming av CYP2D6 med tipranavir/r	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og flekainid, propafenon eller metoprolol er kontraindisert (se pkt. 4.3).
Antihistaminer		
Astemizol Terfenadin Ingen interaksjonsstudier er gjennomført.	Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av astemizol og terfenadin. Hemming av CYP3A4 med tipranavir/r	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og astemizol eller terfenadin er kontraindisert på grunn av potensielle alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.3).
Ergotaminderivater		
Dihydroergotamin Ergonovin Ergotamin Metylergonovin Ingen interaksjonsstudier er gjennomført.	Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin og metylergonovin. Hemming av CYP3A4 med tipranavir/r	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin eller metylergonovin er kontraindisert på grunn av potensielle alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.3).
Gastrointestinale motilitetsmidler		
Cisaprid Ingen interaksjonsstudier er gjennomført.	Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av cisaprid. Hemming av CYP3A4 med tipranavir/r	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og cisaprid er kontraindisert på grunn av potensielle alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.3).

Antipsykotika		
Pimozid Sertindol Quetiapin Lurasidon Ingen interaksjonsstudier er gjennomført.	Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av pimozid, sertindol, quetiapin og lurasidon. Hemming av CYP3A4 med tipranavir/r	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og pimozid, sertindol, quetiapin eller lurasidon er kontraindisert på grunn av potensielle alvorlige og/eller livstruende bivirkninger, inkludert koma (se pkt. 4.3).
Sedativa/hypnotika		
Midazolam 2 mg QD (iv)	Første dose tipranavir/r: Midazolam C _{max} ↔ Midazolam AUC ↑ 5,1 ganger Steady-state tipranavir/r: Midazolam C _{max} ↓ 13 % Midazolam AUC ↑ 181 %	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og oralt administrert midazolam er kontraindisert (se pkt. 4.3). Hvis Aptivus med ritonavir gis sammen med parenteralt administrert midazolam, bør nøye klinisk overvåkning for respirasjonsdepresjon og/eller langvarig sedering iverksettes og dosejustering bør vurderes.
Midazolam 5 mg QD (po)	Første dose tipranavir/r: Midazolam C _{max} ↑ 5,0 ganger Midazolam AUC ↑ 27 ganger Steady-state tipranavir/r: Midazolam C _{max} ↑ 3,7 ganger Midazolam AUC ↑ 9,8 ganger Ritonavir er en potent hemmer av CYP3A4 og påvirker derfor legemidler som metaboliseres av dette enzymet.	
Triazolam Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av triazolam. Hemming av CYP3A4 med tipranavir/r	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og triazolam er kontraindisert på grunn av potensielle alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.3).
Nukleosid analoge DNA polymerasehemmere		
Valaciclovir 500 mg enkelt dose	Samtidig administrering av valaciclovir, tipranavir og lavdose ritonavir var ikke assosiert med klinisk relevant farmakokinetisk effekt. Tipranavir: ↔ Valaciclovir: ↔	Valaciclovir og Aptivus med lavdose ritonavir kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Alfablokkere		
Alfuzosin	Basert på teoretiske betraktninger, øker konsentrasjonene av alfuzosin ved samtidig bruk av tipranavir, lavdose ritonavir og alfuzosin og hypotensjon kan oppstå. Hemming av CYP 3A4 med tipranavir/r	Samtidig administrering av Aptivus med lavdose ritonavir og alfuzosin er kontraindisert.

Andre		
Teofyllin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	På bakgrunn av data fra "cocktail"-studien hvor AUC for koffein (CYP1A2 substrat) ble redusert med 43 %, forventes tipranavir med ritonavir å redusere konsentrasjonene av teofyllin. Induksjon av CYP1A2 med tipranavir/r	Plasmakonsentrasjonene av teofyllin bør overvåkes de første to ukene ved samtidig behandling med Aptivus i kombinasjon med ritonavir, og teofyllindosen bør økes ved behov.
Desipramin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, forventes å øke desipramin-konsentrasjonene. Hemming av CYP2D6 med tipranavir/r	Dosereduksjon og overvåkning av desipramin-konsentrasjonene anbefales.
Digoksin 0,25 mg QD iv Digoksin 0,25 mg QD po	Første dose tipranavir/r Digoksin C_{max} ↔ Digoksin AUC ↔ Steady-state tipranavir/r Digoksin C_{max} ↓ 20 % Digoksin AUC ↔ Første dose tipranavir/r Digoksin C_{max} ↑ 93 % Digoksin AUC ↑ 91 % Forbigående hemming av P-gp med tipranavir/r, etterfulgt av induksjon av P-gp med tipranavir/r ved steady-state Steady-state tipranavir/r Digoksin C_{max} ↓ 38 % Digoksin AUC ↔	Overvåkning av serumkonsentrasjonene av digoksin anbefales inntil steady state er nådd.
Trazodon Interaksjonsstudie gjennomført kun med ritonavir	I en farmakokinetikkstudie med friske frivillige forsøkspersoner førte samtidig bruk av lavdose ritonavir (200 mg to ganger daglig) og en enkeltdose trazodon til økte plasmakonsentrasjoner av trazodon (AUC økte 2,4 ganger). Bivirkninger som kvalme, svimmelhet, hypotensjon og synkope har vært observert etter samtidig administrering av trazodon og ritonavir i denne studien. Det er imidlertid ukjent om kombinasjonen tipranavir med ritonavir kan forårsake en større økning i eksponeringen for trazodon.	Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og en lavere dose trazodon bør vurderes.

<p>Bupropion 150 mg BID</p>	<p>Bupropion C_{max} ↓ 51 % Bupropion AUC ↓ 56 %</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Reduksjonen i plasmanivåer av bupropion skyldes sannsynligvis induksjon av CYP2B6- og UGT- aktivitet med RTV</p>	<p>Dersom samtidig administrering med bupropion vurderes som uunngåelig, bør dette gjøres under tett klinisk monitorering av bupropions effekt uten at anbefalt dosering overskrides til tross for den observerte induksjonen.</p>
<p>Loperamid 16 mg QD</p>	<p>Loperamid C_{max} ↓ 61 % Loperamid AUC ↓ 51 %</p> <p>Ukjent mekanisme</p> <p>Tipranavir C_{max} ↔ Tipranavir AUC ↔ Tipranavir C_{min} ↓ 26 %</p>	<p>En farmakodynamisk interaksjonsstudie med friske frivillige viste at administrering av loperamid og Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, ikke gir klinisk relevant forandring i den respiratoriske responsen på karbondioksid. Den kliniske relevansen av den reduserte plasmakonsentrasjonen for loperamid er ikke kjent.</p>
<p>Flutikasonpropionat Interaksjonsstudie gjennomført kun med ritonavir</p>	<p>I en klinisk studie hvor ritonavir 100 mg kapsler 2 ganger daglig ble administrert sammen med 50 µg flutikasonpropionat intranasalt (4 ganger daglig) i 7 dager til friske personer, økte plasmakonsentrasjonene av flutikasonpropionat signifikant, mens de reelle kortisolnivåene falt med ca. 86 % (90 % konfidensintervall 82-89 %). Større effekter kan forventes når flutikasonpropionat inhaleres. Systemiske kortikosteroideffekter, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon, er rapportert hos pasienter som har fått ritonavir og intranasalt eller inhalert flutikasonpropionat. Dette kan også forekomme med andre kortikosteroider som metaboliseres via P450 3A, f. eks. budesonid.</p> <p>Det er ukjent om kombinasjonen tipranavir med ritonavir kan forårsake en større økning i flutikasoneksponering.</p>	<p>Samtidig behandling med Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og disse glukokortikoidene anbefales ikke, hvis ikke den mulige behandlingseffekten oppveier risikoen for systemiske kortikosteroideffekter (se pkt. 4.4). Dosereduksjon av glukokortikoidet bør vurderes, med nøye overvåkning av lokale og systemiske effekter, eller bytte til et glukokortikoid som ikke er substrat for CYP3A4 (f. eks. beklometason). Dessuten kan progressiv dosereduksjon ved seponering av glukokortikoider måtte gjøres over en lengre periode. Effektene av høy systemisk flutikasoneksponering på plasmanivåene for ritonavir er foreløpig ukjent.</p>

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

Tipranavir interagerer negativt med orale antikonseptiva. En alternativ, effektiv og sikker prevensjonsmetode bør derfor brukes under behandlingen. (se pkt. 4.5).

Graviditet

Det finnes ingen data for bruk av tipranavir på gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Tipranavir bør bare brukes under graviditet hvis de mulige fordelene ved behandlingen oppveier de potensielle risikoene for fosteret.

Amming

Det anbefales at HIV-smittede kvinner ikke under noen omstendighet ammer sine barn for å unngå postnatal overføring av HIV, og at ammende kvinner avslutter amming hvis behandling med tipranavir Aptivus påbegynnes.

Fertilitet

Det finnes ikke kliniske data på fertilitet for tipranavir. Prekliniske studier med tipranavir viste ingen negative effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Svimmelhet, somnolens og fatigue har vært rapportert hos enkelte pasienter. Forsiktighet bør derfor anbefales ved bilkjøring og bruk av maskiner. Hvis pasienter opplever fatigue, svimmelhet eller somnolens bør de unngå potensielt farlige aktiviteter som bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Gastrointestinale plager som diaré og kvalme samt hyperlipidemi, var blant de vanligste rapporterte bivirkningene ved bruk av Aptivus. Nedsatt leverfunksjon og levertoksisitet var blant de mest alvorlige bivirkningene. Intrakraniell blødning (ICH) er kun observert etter markedsføring (se punkt 4.4).

Aptivus i kombinasjon med lavdose ritonavir har vært forbundet med rapporter på signifikant levertoksisitet. I fase III RESIST-studiene var frekvensen av transaminasestigninger signifikant forhøyet i tipranavir med ritonavir-armen sammenlignet med komparator-armen. Det er derfor nødvendig med nøye monitorering av pasienter som behandles med tipranavir Aptivus i kombinasjon med ritonavir (se pkt. 4.4).

Det foreligger for tiden begrensede data vedrørende bruken av Aptivus med lavdose ritonavir hos pasienter som også har hepatitt B eller C. Aptivus bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med samtidig hepatitt B eller C infeksjon. Aptivus skal bare brukes i denne pasientpopulasjonen hvis den mulige fordelene oppveier den potensielle risikoen, og da med økt klinisk og laboratoriemessig monitorering.

Tabellarisk sammendrag av bivirkninger

Vurdering av bivirkninger utifra data fra HIV-1 studier er basert på erfaring fra alle fase II og III studier hos voksne pasienter, behandlet med 500 mg tipranavir med 200 mg ritonavir to ganger daglig (n=1397, og oppsummeres nedenfor etter organklasse og frekvens i henhold til følgende kategorier: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/10000$)

Tabellarisk sammendrag av bivirkninger assosiert med Aptivus basert på kliniske studier og erfaring etter markedsføring.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
mindre vanlige	neutropeni, anemi, trombocytopeni
Førstyrrelser i immunsystemet	
mindre vanlige	hypersensitivitet
Stoffskifte og ernæringsbetingende sykdommer	
vanlige	hypertriglyceridemi, hyperlipidemi
mindre vanlige	anoreksi, nedsatt appetitt, redusert vekt, forhøyet amylase i blodet, hyperkolesterolemi, diabetes mellitus, hyperglykemi
sjeldne	dehydrering

Psykiatriske lidelser	
mindre vanlige	insomnia, søvnforstyrrelser
Nevrologiske sykdommer	
vanlige	hodepine
mindre vanlige	svimmelhet, perifer neuropati, somnolens
sjeldne	intrakraniell blødning*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
mindre vanlige	dyspné
Gastrointestinale sykdommer	
svært vanlige	diaré, kvalme
vanlige	oppkast, flatulens, abdominalsmerter, abdominal distensjon, dyspepsi
mindre vanlige	gastroøsofageal reflukssykdom, pankreatitt
sjeldne	forhøyet lipase
Sykdommer i lever og galleveier	
mindre vanlige	forhøyede leverenzymmer (ALAT, ASAT), cytolytisk hepatitt, avvikende leverfunksjonstest (ALAT, ASAT), toksisk hepatitt
sjeldne	leversvikt (inkludert fatalt utfall), hepatitt, hepatisk steatose, hyperbilirubinemi
Hud og underhudssykdommer	
vanlige	utslett
mindre vanlige	pruritus, eksantem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
mindre vanlige	myalgi, muskelspasmer
Sykdommer i nyre og urinveier	
mindre vanlige	nyresvikt
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
vanlige	fatigue
mindre vanlige	pyreksi, influensalignende sykdom, utilpasshet

* se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger «Blødning» for ytterligere informasjon.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Følgende kliniske sikkerhetstrekk (levertoksisitet, hyperlipidemi, blødninger, hudutslett) ble sett hyppigere blant tipranavir med ritonavir-behandlede pasienter sammenlignet med pasienter i komparatorarmen i RESIST-studiene, eller har vært observert i forbindelse med behandling med tipranavir med ritonavir. Den kliniske betydningen av disse observasjonene er ikke fullstendig undersøkt.

Levertoksisitet

Etter 48 ukers oppfølging, var frekvensen av grad 3 eller 4 ALAT og/eller ASAT avvik høyere i tipranavir med ritonavir pasienter sammenlignet med pasienter i komparatorarmen (10 % respektive 3,4 %). Multivariatanalyser viste at baseline ALAT eller ASAT over DAIDS grad 1 og samtidig

hepatitt B eller C infeksjon var risikofaktorer for disse stigningene. De fleste pasientene kunne fortsette behandlingen med tipranavir med ritonavir.

Metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4)

Hyperlipidemi

Grad 3 eller 4 triglyseridstigninger forekom hyppigere i tipranavir med ritonavir armen sammenlignet med komparatorarmen. Ved 48 uker var disse frekvensene 25,2 % av pasientene i tipranavir med ritonavir armen og 15,6 % i komparatorarmen.

Blødning

Denne bivirkningen ble rapportert etter markedsføring, men er ikke observert i randomiserte, kontrollerte kliniske studier (n=6300).

RESIST-deltagere som fikk tipranavir med ritonavir hadde tendens til økt risiko for blødning; ved 24 uker var den relative risikoen 1,98 (95 % KI=1,03, 3,80). Ved 48 uker falt den relative risikoen til 1,27 (95 % KI=0,74, 2,12). Det var ikke noe mønster for blødningstilfellene og ingen forskjell i koagulasjonsparametre mellom behandlingsgruppene. Betydningen av dette funnet overvåkes ytterligere.

Dødelig og ikke-dødelig intrakraniell blødning (ICH) har vært rapportert hos pasienter som har fått tipranavir. Mange av disse pasientene hadde andre medisinske tilstander eller fikk annen samtidig behandling som kan ha forårsaket eller bidratt til disse hendelsene. I enkelte tilfeller kan imidlertid ikke betydningen av tipranavir utelukkes. Det er ikke observert noe mønster av unormale hematologiske parametre eller koagulasjonsparametre hos pasientene generelt, heller ikke forut for utviklingen av ICH. Rutinemessig måling av koagulasjonsparametre er derfor for tiden ikke indisert ved oppfølging av pasienter som får Aptivus.

Økt risiko for ICH har tidligere vært observert hos pasienter med avansert HIV-sykdom/AIDS, slik som pasientene som ble behandlet i kliniske studier med Aptivus.

Hudutslett

En interaksjonsstudie hos kvinner med tipranavir i kombinasjon med lavdose ritonavir og etinyløstradiol/noretindron viste en høy frekvens av ikke- alvorlige hudutslett. I RESIST-studiene var risikoen for hudutslett lik i tipranavir med ritonavir- og komparator-armene (henholdsvis 16,3 % og 12,5 %; se pkt. 4.4). Ingen tilfeller av Stevens-Johnsson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse har vært rapportert i det kliniske utviklingsprogrammet for tipranavir.

Avvikende laboratoriefunn

Frekvensene for betydelig avvikende kliniske laboratoriefunn (grad 3 eller 4) rapportert hos minst 2 % av pasientene i tipranavir med ritonavir-armene i fase III kliniske studier (RESIST-1 og RESIST-2) etter 48 uker, var forhøyet ASAT (6,1 %), forhøyet ALAT (9,7 %), forhøyet amylase (6,0 %), forhøyet kolesterol (4,2 %), forhøyede triglyserider (24,9 %) og redusert nivå av hvite blodceller (5,7 %).

Forhøyet CK, myalgi, myositt og, sjeldnere, rhabdomyolyse, har vært rapportert for proteasehemmere, særlig i kombinasjon med nukleosidrevers transkriptasehemmere.

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved start av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon til asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener oppstå. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4).

Reaktivering av herpes simplex og herpes zoster virusinfeksjoner ble observert i RESIST-studiene.

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Pediatrisk populasjon

I en åpen, dosefinnende studie med tipranavir pluss ritonavir (studie 1182.14), fikk 28 barn i alderen 12 år og eldre Aptivus kapsler. Generelt var bivirkningene de samme som de som ble sett hos voksne, med unntak av oppkast, utslett og feber, som ble rapportert hyppigere hos barn enn hos voksne. De hyppigst rapporterte moderate eller alvorlige bivirkningene fra 48-ukers analysen er vist nedenfor.

Hyppigst rapporterte, moderate eller alvorlige bivirkninger hos barn i alderen 12 til 18 år som fikk Aptivus kapsler (rapportert hos 2 eller flere barn, studie 1182.14, analyser ved uke 48, fullt analysesett).

Totalt antall behandlede pasienter (N)	28
Bivirkninger [N(%)]	
Oppkast/ brekninger	3 (10,7)
Kvalme	2 (7,1)
Abdominalsmerter ¹	2 (7,1)
Hudutslett ²	3 (10,7)
Insomnia	2 (7,1)
Forhøyet ALAT	4 (14,3)

1. Inkludert abdominalsmerter (N=1) og dyspepsi (N=1).

2. Hudutslett omfatter ett eller flere av følgende uttrykk: hudutslett, erupsjoner, makulært utslett, papuløst utslett, erytem, makulopapuløst utslett, kløende utslett og urtikaria

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er svært begrenset erfaring med overdosering med tipranavir hos menneske. Ingen spesifikke tegn eller symptomer på overdosering er kjent. Generelt kan overdosering resultere i en høyere frekvens og mer alvorlige bivirkninger.

Det finnes intet kjent antidot for overdosering med tipranavir. Behandling av overdosering bør bestå av standard støttebehandling, inkludert monitorering av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske tilstand. Hvis indisert, kan uabsorbert tipranavir elimineres ved emese eller ventrikkelskylling. Aktivt kull kan også anvendes som hjelp for å fjerne uabsorbert substans. Siden tipranavir er proteinbundet i utstrakt grad, vil dialyse sannsynligvis ikke bidra signifikant til å fjerne legemidlet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antivirale midler til systemisk bruk, proteasehemmere,
ATC-kode: J05AE09

Virkningsmekanisme

Det humane immunsviktviruset (HIV-1) koder en aspartylprotease som er nødvendig for spaltning og modning av virale proteinforstadier. Tipranavir er en ikke-peptid hemmer av HIV-1 proteasen som hemmer viral replikasjon ved å hindre modningen av virale partikler.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Tipranavir hemmer replikasjonen av HIV-1 laboratoriestammer og kliniske isolater i akutte modeller av T-celle infeksjon, med henholdsvis 50 % og 90 % effektiv konsentrasjon (EC_{50} og EC_{90}) i områdene 0,03 til 0,07 μ M (18-42 ng/ml) og 0,07 til 0,18 μ M (42-108 ng/ml). Tipranavir viser antiviral aktivitet *in vitro* mot et bredt panel av HIV-1 gruppe M non-clade B isolater (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Gruppe O og HIV-2 isolater har redusert følsomhet *in vitro* for tipranavir med EC_{50} verdier i området 0,164-1 μ M, respektive 0,233-0,522 μ M.

Proteinbindingsstudier har vist at den antivirale aktiviteten av tipranavir reduseres gjennomsnittlig 3,75 ganger under forhold hvor humant serum er til stede.

Resistens

Utviklingen av resistens overfor tipranavir er langsom og kompleks. I et *in vitro* resistenseksperiment, ble et HIV-isolat som var 87 ganger resistent overfor tipranavir selektert etter 9 måneder, og inneholdt 10 mutasjoner i proteasen: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V samt en mutasjon i gag polyprotein CA/P2 spaltningssstedet. Revers genetiske eksperimenter viste at tilstedeværelsen av 6 mutasjoner i proteasen (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) var nødvendig for å utvikle > 10 ganger resistens overfor tipranavir, mens den fullstendige 10-mutasjonsgenotypen medførte 69 ganger resistens overfor tipranavir. Det er en omvendt korrelasjon *in vitro* mellom graden av resistens overfor tipranavir og virusets kapasitet til replikasjon. Rekombinante virus som viser ≥ 3 ganger resistens overfor tipranavir vokser ved mindre enn 1 % av hastigheten som er vist for villtype HIV-1 under samme betingelser. Tipranavir-resistente virus som oppstår *in vitro* fra villtype HIV-1 viser redusert følsomhet overfor proteasehemmerne amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir og ritonavir, men forblir følsomme overfor saquinavir.

Gjennom en serie multiple, trinnvise regresjonsanalyser av genotyper fra før og under behandling i alle kliniske studier, har 16 aminosyrer blitt assosiert med redusert tipranavirfølsomhet og/eller redusert virologisk respons ved 48 uker: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D OG 84V. Kliniske isolater som viste en ≥ 10 ganger redusert tipranavirfølsomhet inneholdt 8 eller mer tipranavirassosierte mutasjoner. I fase II og III kliniske studier har 276 pasienter med på-behandling-genotyper vist at de dominerende mutasjonene som oppstår ved tipranavir behandling er L33F/I/V, V82T/L OG I84V. Vanligvis kreves en kombinasjon av alle disse tre for redusert følsomhet. Mutasjoner ved posisjon 82 oppstår via to veier: en fra en eksisterende mutasjon 82A som selekterer til 82T, den andre fra villtype 82V til 82L.

Kryssresistens

Tipranavir bevarer signifikant antiviral aktivitet (< 4 ganger resistens) mot de fleste HIV-1 kliniske isolater som etter behandling viser redusert følsomhet overfor de allerede godkjente proteasehemmerne amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir og saquinavir. Mer enn 10 ganger resistens overfor tipranavir er uvanlig (< 2,5 % av testede isolater) i virus fra bredt behandlede pasienter som har fått flere peptidproteasehemmere.

EKG evaluering

Effekt på QTcF intervallet av tipranavir med lavdose ritonavir ble evaluert i en studie der 81 friske personer fikk følgende behandlinger to ganger daglig i 2.5 dager: tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir i over-terapeutisk dose (750/200 mg) og placebo/ritonavir (-/200 mg). Etter baseline og placebo justeringer var maksimal gjennomsnitt QTcF endring 3.2 ms (1-sidig 95% Øvre CI: 5.6 ms) for 500/200 mg dosen og 8.3 ms (1-sidig 95% Øvre CI: 10.8 ms) for den over-teapeutiske 750/200 mg dosen. Terapeutisk dose tipranavir med lavdose ritonavir forlenger derfor ikke QTc intervallet, men over-terapeutisk dose kan derimot gjøre det.

Kliniske farmakodynamiske data

Indikasjonen er basert på resultater fra to fase III studier på kraftig forbehandlede pasienter (median antall på 12 tidligere antiretrovirale midler) med virusresistens for proteasehemmere og én fase II-studie som undersøkte farmakokinetikk, sikkerhet og effekt av Aptivus hos overveiende behandlingserfarne pasienter i alderen 12 til 18 år.

De følgende kliniske data er utledet fra analyser av 48 ukers data fra pågående studier (RESIST-1 og RESIST-2) som måler effekten på plasma HIV RNA nivå og CD4 celler. RESIST-1 og RESIST-2 er pågående, randomiserte, åpne multisenterstudier med HIV-positive tre-klasse-behandlingserfarne pasienter, som undersøker behandling med 500 mg tipranavir med lavdose ritonavir 200 mg 2 ganger daglig, pluss et optimalisert bakgrunnsregime (OBR) individuelt definert for den enkelte pasient, basert på genotypisk resistenstesting og pasientens historie. Sammenligningsregimet (komparatorregimet) omfattet en ritonavir-”boosted” proteasehemmer (PI) (også individuelt definert) pluss et OBR. Ritonavir-”boosted” proteasehemmer ble valgt blant sakinavir, amprenavir, indinavir eller lopinavir/ritonavir.

Alle pasienter hadde tidligere fått minst to PI-baserte antiretrovirale regimer og hadde ikke effekt av et PI-basert regime ved studiens start. Minst en primær protease genmutasjon fra 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V eller 90M måtte være tilstede ved baseline, med ikke mer enn to mutasjoner på kodon 33, 82, 84 eller 90.

Etter uke 8 hadde pasienter i komparatorarmen som møtte protokollkriteriene for initialt manglende virologisk respons, mulighet for å avslutte behandlingen og bytte til tipranavir med ritonavir i en separat rollover-studie.

De 1483 pasientene inkludert i den primære analysen hadde en median alder på 43 år (17-80 år), var 86 % menn, 75 % hvite, 13 % svarte og 1 % asiatiske. I tipranavir - og komparatorarmen var median baseline CD4 tall henholdsvis 158 og 166 celler/mm³ (intervall 1-1893 og 1-1184 celler/mm³); median baseline HIV-1 RNA var henholdsvis 4,79 og 4,80 log₁₀ kopier/ml (intervall 2,34-6,52 og 2,01-6,76 log₁₀ kopier/ml).

Pasientene var tidligere eksponert for et median antall på 6 NRTIs, 1 NNRTI og 4 PIs. I begge studiene var totalt 67 % av pasientvirus resistente og 22 % var muligens resistente overfor de forhåndsvalgte komparator proteasehemmerne. Totalt 10 % av pasientene hadde tidligere brukt enfuvirtid. Pasientene hadde baseline HIV-1 isolater med en median på 16 HIV-1 protease genmutasjoner, inkludert et median antall på 3 primære protease genmutasjoner D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V og L90M. Med hensyn på mutasjoner på kodon 33, 82, 84 og 90, hadde ca. 4 % ingen mutasjoner, 24 % hadde mutasjoner ved kodon 82 (mindre enn 1 % hadde mutasjon V82L) og 90, 18 % hadde mutasjoner ved kodon 84 og 90 og 53 % hadde minst en nøkkelmutasjon ved kodon 90. En pasient i tipranavir-armen hadde fire mutasjoner. I tillegg hadde majoriteten av pasientene mutasjoner assosiert med både NRTI og NNRTI resistens. Baseline fenotypisk følsomhet ble undersøkt i 454 baseline pasientprøver. Det var en gjennomsnittlig reduksjon i følsomhet på 2 ganger villtypen (WT) for tipranavir, 12 ganger WT for amprenavir, 55 ganger WT for atazanavir, 41 ganger WT for indinavir, 87 ganger WT for lopinavir, 41 ganger WT for nelfinavir, 195 ganger WT for ritonavir og 20 ganger WT for sakinavir.

Kombinert 48 ukers behandlingsrespons (kombinert endepunkt definert som pasienter med bekreftet ≥ 1 log RNA fall fra baseline og uten bevis for behandlingssvikt) for begge studiene var 34 % i tipranavir med ritonavir-armen og 15 % i komparatorarmen. Behandlingsrespons for totalpopulasjonen (vist som enfuvirtid-bruk), og detaljert ved PI strata for subgruppen av pasienter med genotypisk resistente stammer, presenteres i tabellen under.

Behandlingsrespons* ved uke 48 (RESIST-1 og RESIST-2 studiene med behandlingserfarne pasienter samlet)

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

* Kombinert endepunkt definert som pasienter med et bekreftet 1 log RNA fall fra baseline og uten bevis for behandlingssvikt

** Komparator-PI/RTV: LPV/r 400 mg/100 mg to ganger daglig (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg to ganger daglig (n=23), SQV/r 1000 mg/100 mg to ganger daglig eller 800 mg/200 mg to ganger daglig (n=162), APV/r 600 mg/100 mg to ganger daglig (n=194)

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

Kombinert 48 ukers median tid til behandlingssvikt var for begge studier 115 dager i tipranavir med ritonavir-armen og 0 dager i komparator-armen (ingen behandlingsrespons ble regnet som dag 0).

Ved 48 ukers behandling var andelen pasienter i tipranavir med ritonavir-armen sammenlignet med komparator PI/ritonavir-armen med HIV-1 RNA < 400 kopier/ml, henholdsvis 30 % og 14 %, og med HIV-1 RNA < 50 kopier/ml, 23 % respektive 10 %. Blant alle randomiserte og behandlede pasienter, var median endring fra baseline i HIV-1 RNA ved siste måling opp til uke 48, -0,64 log₁₀ kopier/ml hos pasienter som fikk tipranavir med ritonavir mot -0,22 log₁₀ kopier/ml i komparator PI/ritonavir-armen.

Blant alle randomiserte og behandlede pasienter, var median endring fra baseline i CD4+ celletall ved siste måling opp til uke 48, +23 celler/mm³ hos pasienter som fikk tipranavir med ritonavir (N=740) mot +4 celler/mm³ i komparator PI/ritonavir-armen (N=727).

Kombinasjonen tipranavir med lavdose ritonavir ble vist bedre enn komparator-armen proteasehemmer/ritonavir for alle effektparametre ved uke 48. Det er ikke vist at tipranavir er bedre enn disse forsterkede komparator proteasehemmerne hos pasienter med stammer som er følsomme for disse proteasehemmerne. Data fra RESIST viser også at tipranavir med lavdose ritonavir gir en bedre behandlingsrespons ved 48 uker når det optimale bakgrunnsregimet inneholder genotypisk tilgjengelig antiretrovirale legemidler (f. eks. enfuvirtid).

Det foreligger for tiden ingen resultater fra kontrollerte studier som evaluerer effekten av tipranavir på den kliniske progresjonen av HIV.

Pediatrik populasjon

HIV-positive barn i alderen 2 til og med 18 år ble undersøkt i en randomisert, åpen multisenterstudie (studie 1182.14). Pasientene skulle ha en HIV-1 RNA-konsentrasjon på minimum 1500 kopier/ml ved baseline, ble delt inn etter alder (2 til < 6 år, 6 til < 12 år og 12 til 18 år), og ble randomisert til å få ett av to tipranavir med ritonavir doseregimer: dosen 375 mg/m²/150 mg/m² sammenlignet med dosen 290 mg/m²/115 mg/m², samt bakgrunnsbehandling med minimum to antiretrovirale legemidler som ikke er proteasehemmere, optimalisert med genotypisk resistenstesting ved baseline. Alle pasientene fikk Aptivus mikstur initialt. Barn som var 12 år eller eldre, og fikk den maksimale dosen på 500 mg/200 mg to ganger daglig, kunne endre til Aptivus kapsler fra studiedag 28. Studien evaluerte farmakokinetikk, sikkerhet og toleranse, samt virologisk og immunologisk respons etter 48 uker.

Det foreligger ingen data vedrørende sikkerhet og effekt av Aptivus kapsler hos barn under 12 år. Siden Aptivus kapsler og mikstur ikke er bioekvivalente kan ikke resultater fra miksturen ekstrapoleres til kapslene (se også pkt. 5.2). Hos pasienter med en kroppsoverflate på mindre enn 1,33 m² kan man ikke oppnå hensiktsmessig dosejustering med kapselformuleringen.

Karakteristika ved baseline og de viktigste effektresultatene ved 48 uker hos de barna som fikk Aptivus kapsler er vist i tabellene nedenfor. Resultatene er fra de 29 pasientene som byttet til kapsler i løpet av de første 48 ukene. På grunn av begrensninger i studiedesign (ikke-randomisert bytte var tillatt i henhold til pasientens/klinikerens ønske) er det ikke relevant å sammenligne pasienter som tar kapsler og mikstur.

Karakteristika ved baseline for pasienter i alderen 12 – 18 år som tok kapsler

Variabel		Verdi
Antall pasienter		29
Alder -median (år)		15,1
Kjønn	% hannkjønn	48,3 %
Rase	% hvite	69,0 %
	% sorte	31,0 %
	% asiater	0,0 %
Baseline HIV-1 RNA (log ₁₀ -kopier/ml)	Median (min – maks)	4,6 (3,0 – 6,8)
	% med VL > 100 000 kopier/ml	27,6 %
Baseline CD4+ (celler/mm ³)	Median (min – maks)	330 (12 – 593)
	% ≤ 200	27,6 %
Baseline % CD4+ celler	Median (min – maks)	18,5 % (3,1 % – 37,4 %)
Tidligere ADI*	% med kategori C	29,2 %
Behandlingshistorie	% med enhver ARV	96,6 %
	Median # tidligere NRTIs	5
	Median # tidligere NNRTIs	1
	Median # tidligere PIs	3

* AIDS-definerende sykdom ("AIDS defining illness")

De viktigste effektresultatene etter 48 uker for pasienter i alderen 12 – 18 år som tok kapsler

Endepunkt	Resultat
Antall pasienter	29
Primært effektendepunkt: % med VL < 400	31,0 %
Median endring i log ₁₀ HIV-1 RNA (kopier/ml) fra baseline	-0,79
Median endring i CD4+ celletall (celler/mm ³) fra baseline	39
Median endring i % CD4+ celler fra baseline	3 %

Analyser av tipranavir resistens hos behandlingserfarne pasienter

Tipranavir med ritonavir responsrater i RESIST-studiene ble vurdert med hensyn på baseline genotype og fenotype. Forholdet mellom baseline fenotypisk følsomhet overfor tipranavir, primære PI mutasjoner, proteasemutasjoner ved kodon 33, 82, 84 og 90, tipranavir resistens-assosierte mutasjoner og respons på tipranavir med ritonavir behandling ble evaluert.

Det er viktig å merke seg at pasientene i RESIST-studiene hadde et spesifikt mutasjonsmønster ved baseline med minst en primær protease genmutasjon blant kodon 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V eller 90 M, og ikke mer enn to mutasjoner ved kodon 33, 82, 84 eller 90.

Følgende observasjoner ble gjort:

– *Primære PI-mutasjoner*

Det ble utført analyser for å vurdere virologisk resultat ved antall primære PI mutasjoner (enhver forandring ved proteasekodon 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 og 90) ved baseline. Responsratene var høyere hos tipranavir med ritonavir-pasienter enn komparator ritonavir-forsterket PI i nye enfuvirtid-pasienter eller pasienter uten nytt enfuvirtid. Uten nytt enfuvirtid begynte imidlertid enkelte pasienter å tape antiviral aktivitet mellom uke 4 og 8.

– *Mutasjoner ved protease kodon 33, 82, 84 og 90*

Redusert virologisk respons ble observert hos pasienter med virusstammer med to eller flere mutasjoner ved HIV protease kodon 33, 82, 84 eller 90 og som ikke fikk nytt enfuvirtid.

– *Tipranavir resistens-assosierte mutasjoner*

Virologisk respons på tipranavir med ritonavir terapi har vært undersøkt ved hjelp av en tipranavir-assosiert mutasjonsscore basert på baseline genotype hos pasienter som deltok i RESIST-1 og RESIST-2 studiene. Denne scoren (telling av de 16 aminosyrene som assosieres med redusert tipranavir følsomhet og/eller redusert virusmengde respons: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D og 84V) ble anvendt på baseline virale protease-sekvenser. Det er vist en korrelasjon mellom tipranavir mutasjonsscore og respons på tipranavir med ritonavir terapi ved uke 48.

Denne scoren er bestemt for den utvalgte RESIST pasientpopulasjonen som hadde spesifikke mutasjons inklusjonskriterier og ekstrapolering til en større populasjon må derfor gjøres med forsiktighet.

Ved 48 uker oppnådde en større andel av pasientene som fikk tipranavir med ritonavir behandlingsrespons sammenlignet med komparator proteasehemmer/ritonavir for nesten alle mulige kombinasjoner av genotypiske resistensmutasjoner (se tabell under)

Andel pasienter med behandlingsrespons ved uke 48 (bekreftet $\geq 1 \log_{10}$ kopier/ml reduksjon i virusmengde sammenlignet med baseline), etter tipranavir baseline mutasjonsscore og enfuvirtid bruk hos RESIST pasienter

	Nytt ENF	Ikke nytt ENF*
Antall TPV score mutasjoner**	TPV/r	TPV/r
0,1	73 %	53 %
2	61 %	33 %
3	75 %	27 %
4	59 %	23 %
≥ 5	47 %	13 %
Alle pasienter	61 %	29 %

*Omfatter pasienter som ikke fikk ENF og de som allerede ble behandlet med og fortsatte med ENF.

** Mutasjoner i HIV protease ved posisjoner L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D eller I84V
ENF Enfuvirtid; TPV/r Tipranavir med ritonavir

Vedvarende fall i HIV-1 RNA opp til uke 48 ble hovedsakelig observert hos pasienter som fikk tipranavir med ritonavir og nytt enfuvirtid. Hvis pasientene ikke fikk tipranavir med ritonavir med nytt enfuvirtid, ble det observert redusert behandlingsrespons ved uke 48, relativt til ny enfuvirtid-bruk (se tabell under).

Gjennomsnittlig reduksjon i virusmengde fra baseline til uke 48, etter tipranavir baseline mutasjonsscore og enfuvirtid-bruk hos RESIST pasienter

	Nytt ENF	Ikke nytt ENF*
Antall TPV score mutasjoner**	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
Alle pasienter	-2,0	-1,0

*Omfatter pasienter som ikke fikk ENF og de som allerede ble behandlet med og fortsatte med ENF.

** Mutasjoner i HIV protease ved posisjoner L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D eller I84V
ENF Enfuvirtid; TPV/r Tipranavir med ritonavir

– *Tipranavir fenotypisk resistens*

Økende baseline fenotypisk endring for tipranavir i isolater er korrelert til redusert virologisk respons. Isolater med baseline endring på > 0 til 3 ganger anses som følsomme; isolater med > 3 til 10 ganger endring har redusert følsomhet; isolater med > 10 ganger endring er resistente.

Konklusjoner angående relevansen av spesielle mutasjoner eller mutasjonsmønster vil kunne endres med ytterligere data, og det anbefales alltid å konsultere gjeldende tolkingssystemer for analyse av resistens testresultater.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

For å oppnå effektive plasmakonsentrasjoner av tipranavir og et doseringsregime på 2 ganger daglig, er det nødvendig å administrere tipranavir sammen med lav dose ritonavir 2 ganger daglig (se pkt. 4.2). Ritonavir virker ved å hemme hepatisk cytokrom P450 CYP3A, den intestinale P-glykoprotein (P-gp) efflukspumpen og muligens også intestinalt cytokrom P450 CYP3A. Som vist i en dosevariasjonsstudie med 113 HIV-negative friske menn og kvinner, øker ritonavir AUC_{0-12h} , C_{max} og C_{min} og reduserer clearance for tipranavir. Tipranavir 500 mg administrert sammen med ritonavir (200 mg) 2 ganger daglig kunne forbindes med en 29 ganger økning i det geometriske gjennomsnitt av laveste morgen steady state plasmakonsentrasjon ("through" plasmakonsentrasjon) sammenlignet med tipranavir 500 mg 2 ganger daglig uten ritonavir.

Absorpsjon

Absorpsjonen av tipranavir er begrenset hos menneske, selv om ingen absolutte data er tilgjengelig. Tipranavir er et P-gp substrat, en svak P-gp inhibitor og synes også å indusere P-gp kraftig. Data antyder at selv om ritonavir er en P-gp inhibitor, er nettoeffekten av Aptivus med lavdose ritonavir, i foreslått doseringsregime ved steady state, P-gp induksjon. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 1 til 5 timer etter administrering avhengig av anvendt dose. Ved gjentatt dosering er tipranavir plasmakonsentrasjonene lavere enn antatt fra enkeltdose data, sannsynligvis på grunn av enzyminduksjon. Steady state oppnås hos de fleste personer etter 7 dagers dosering. Tipranavir, gitt sammen med lavdose ritonavir, viser lineær farmakokinetikk ved steady state.

Dosering av Aptivus kapsler 500 mg to ganger daglig sammen med 200 mg ritonavir to ganger daglig i 2 til 4 uker uten måltidsrestriksjon ga en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av tipranavir (C_{max}) på $94,8 \pm 22,8 \mu\text{M}$ for kvinnelige pasienter ($n=14$) og $77,6 \pm 16,6 \mu\text{M}$ for mannlige pasienter ($n=106$) ca. 3 timer etter inntak. Gjennomsnittlig steady-state "trough" konsentrasjon før morgendosen var $41,6 \pm 24,3 \mu\text{M}$ for kvinnelige pasienter og $35,6 \pm 16,7 \mu\text{M}$ for mannlige pasienter. Tipranavir AUC over et 12 timers doseringsintervall var i gjennomsnitt $851 \pm 309 \mu\text{M}\cdot\text{time}$ ($CL=1,15 \text{ l/time}$) for kvinnelige pasienter og $710 \pm 207 \mu\text{M}\cdot\text{time}$ ($CL=1,27 \text{ l/time}$) for mannlige pasienter. Gjennomsnittlig halveringstid var 5,5 (kvinner) eller 6,0 timer (menn).

Effektene av mat på oral absorpsjon

Mat bedrer tolerabiliteten av tipranavir med ritonavir. Aptivus, gitt sammen med ritonavir, bør derfor tas til mat.

Absorpsjonen av tipranavir, gitt sammen med lavdose ritonavir, reduseres ved samtidig bruk av antacida.

Distribusjon

Tipranavir bindes i høy grad til plasmaproteiner (>99,9 %). I kliniske utvalg av friske frivillige og HIV-1 positive personer som fikk tipranavir uten ritonavir, var gjennomsnittlig ubundet fraksjon i plasma lik i de to populasjonene (friske frivillige 0,015 % \pm 0,006 %, HIV-positive personer 0,019 % \pm 0,076 %). Total tipranavir plasmakonsentrasjoner i disse utvalgene varierte i området 9 til 89 μM . Ubundet fraksjon tipranavir syntes å være uavhengig av den totale konsentrasjonen i dette konsentrasjonsområdet.

Ingen studier er utført for å undersøke distribusjonen av tipranavir til cerebrospinalvæsken eller semen.

Biotransformasjon

In vitro metabolismestudier i humane levermikrosomer, indikerte at CYP3A er den dominerende CYP isoformen som er involvert i metabolismen av tipranavir.

Clearance av tipranavir falt etter tillegg av ritonavir, noe som kan skyldes redusert first-pass clearance av substansen i gastrointestinaltrakten eller i leveren.

Metabolismen av tipranavir ved samtidig bruk av lavdose ritonavir er minimal. I en human ¹⁴C-tipranavir studie (500 mg ¹⁴C-tipranavir med 200 mg ritonavir, 2 ganger daglig) dominerte uforandret tipranavir og utgjorde 98,4 % eller mer av den totale radioaktiviteten i plasma 3, 8 eller 12 timer etter dosering. Kun noen få metabolitter ble funnet i plasma, alle på spornivå (0,2 % eller mindre av radioaktiviteten i plasma). I feces representerte uforandret tipranavir hoveddelen av den fekale radioaktiviteten (79,9 % av fekal radioaktivitet). Hovedmetabolitten i feces, 4,9 % av fekal radioaktivitet (3,2 % av dosen), var en hydroksylmetabolitt av tipranavir. Kun spor av uforandret tipranavir (0,5 % av radioaktiviteten i urin) ble funnet i urin. Hovedmetabolitten i urin, 11 % av radioaktiviteten i urin (0,5 % av dosen) var et glukuronidkonjugat av tipranavir.

Eliminasjon

Administrering av ¹⁴C-tipranavir til personer (n=8) som fikk 500 mg tipranavir med 200 mg ritonavir, 2 ganger daglig dosert til steady state, viste at mest radioaktivitet (median 82,3 %) ble utskilt i feces, mens bare 4,4 % (median) av administrert radioaktiv dose ble gjenfunnet i urin. Dessuten ble mest radioaktivitet (56 %) utskilt mellom 24 og 96 timer etter dosering. Effektiv gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid av tipranavir med ritonavir hos friske frivillige (n=67) og HIV-infiserte voksne pasienter (n=120) var henholdsvis ca. 4,8 og 6,0 timer ved steady state etter en dose på 500 mg/200 mg 2 ganger daglig sammen med et lett måltid.

Spesielle populasjoner

Selv om tilgjengelige data for tiden er utilstrekkelige til en definitiv analyse, antyder de at farmakokinetikken er uforandret hos eldre mennesker og sammenlignbar mellom raser. Derimot viste en evaluering av steady state plasma bunnkonsentrasjoner ("through" konsentrasjoner) av tipranavir 10-14 timer etter dosering i RESIST-1 og RESIST-2 studiene at kvinner generelt hadde høyere tipranavir-konsentrasjoner enn menn. Etter 4 uker med Aptivus 500 mg med 200 mg ritonavir to ganger daglig, var median plasma bunnkonsentrasjon av tipranavir 43,9 µM hos kvinner og 31,1 µM hos menn. Konsentrasjonsforskjellen krever ingen dosejustering.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken av tipranavir er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Siden renal utskillelse av tipranavir er ubetydelig, forventes det ingen reduksjon i total utskillelse fra kroppen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

I en studie som sammenlignet 9 pasienter med mild (Child-Pugh A) nedsatt leverfunksjon med 9 kontroller, økte eksponeringen av tipranavir og ritonavir både etter enkelt og multipl dosering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men var fremdeles innen området observert i kliniske studier. Det kreves ingen dosejustering hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon, men pasientene bør monitoreres nøye (se pkt. 4.2 og 4.4).

Påvirkningen av moderat (Child-Pugh B) eller alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken av tipranavir eller ritonavir etter multipl dosering har så langt ikke vært undersøkt. tipranavir er kontraindisert ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.3).

Pediatrik populasjon

Miksturen er vist å ha større biotilgjengelighet enn myke kapsler.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyretoksikologiske studier er gjennomført med tipranavir alene hos mus, rotte og hund, og administrert sammen med ritonavir (3,75:1 w/w ratio) hos rotte og hund. Studier med samtidig administrering av tipranavir og ritonavir viste ingen ytterligere toksikologiske effekter enn de som ble sett i toksikologiske studier med tipranavir alene.

De dominerende effektene ved gjentatt administrering av tipranavir på tvers av alle dyrearter som inngikk i studiene var fra gastrointestinalkanalen (oppkast, løs avføring, diaré) og leveren (hypertrofi).

Effektene var reversible ved avslutning av behandlingen. Ytterligere forandringer inkluderte blødning ved høye doser hos rotte (spesifikt for gnagere). Blødning observert hos rotter var assosiert med forlenget protrombintid (PT), aktivert partiell tromboplastintid (APTT) og en reduksjon i noen vitamin K-avhengige faktorer. Samtidig administrering med tipranavir og vitamin E i formen TPGS (d-alfa-tokoferol polyetylen glykol 1000 suksinat) fra 2,322 IE/m² og oppover i rotter, resulterte i en signifikant økning i koagulasjonsparametre, blødningstilfeller og død. Prekliniske studier med tipranavir hos hunder har ikke vist effekt på koagulasjonsparametre. Det finnes ikke studier med samtidig administrering av tipranavir og vitamin E hos hunder.

De fleste effektene observert i toksisitetsstudier med gjentatt dosering forekom ved systemiske eksponeringsnivåer ekvivalente med, eller under humant eksponeringsnivå ved anbefalt klinisk dose.

I *in vitro* studier ble det vist at tipranavir hemmer trombocyttagregasjon ved bruk av humane trombocytter (se pkt. 4.4) og tromboxan A2 binding i en *in vitro* cellemodell ved konsentrasjoner tilsvarende eksponeringen observert hos pasienter behandlet med Aptivus med ritonavir. Den kliniske betydningen av disse funnene er ikke kjent.

I en studie i rotte med systemisk eksponeringsnivå av tipranavir (AUC) tilsvarende human eksponering ved anbefalt klinisk dose, ble det ikke observert noen uønskede effekter på parring eller fertilitet. Ved doser som ga et systemisk eksponeringsnivå hos morddyret likt eller lavere nivået ved anbefalt klinisk dose, forårsaket tipranavir ikke teratogene effekter. Ved tipranavireksponering hos rotte tilsvarende 0,8 ganger human eksponering ved klinisk dose, ble føtal toksisitet (reduisert sternebraossifikasjon og kroppsvekt) observert. I pre- og postnatale utviklingsstudier med tipranavir hos rotte, ble veksthemming i avkommet observert ved maternotoksiske doser tilsvarende 0,8 ganger human eksponering.

Karsinogenitetsstudier med tipranavir hos mus og rotte viste tumorogent potensiale spesifikt for disse dyreartene. Funnene anses ikke å ha klinisk relevans. Tipranavir viste ingen genetisk toksisitet i et batteri av *in vitro* og *in vivo* tester.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Kapselinnhold

Makrogolglyserolricinoleat
Etanol
Mono-/diglyserider av kapryl-/ kaprinsyre
Propylenglykol
Vann, renset
Trometamol
Propylgallat

Kapselskall

Gelatin
Jernoksid, rødt (E172)
Propylenglykol
Vann, renset
"Sorbitol spesial-glyserin blanding" (d-sorbitol, 1,4 sorbitan, mannitol og glyserin)
Titandioksid (E171)

Sort blekk

Propylenglykol
Jernoksid, sort (E172)
Polyvinylacetatftalat
Makrogol

Ammoniumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

Brukstid etter anbrudd: 60 dager (under 25 °C). Det anbefales at pasienten noterer dato for anbrudd på etiketten og/eller ytteremballasjen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

6.5 Emballasje (type og innhold)

HD-polyetylen (HDPE) boks med to-delt barnesikret lukkeanordning (ytre og indre skall polypropylen, med et trekartong/aluminiuminnlegg). Hver boks inneholder 120 myke kapsler.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/315/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. oktober 2005

Dato for siste fornyelse: 19. juni 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aptivus 100 mg/ml mikstur, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver ml mikstur, oppløsning inneholder 100 mg tipranavir.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Mikstur, oppløsning.

Klar gul, viskøs væske.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Aptivus, administrert sammen med lavdose ritonavir, er indisert for antiretroviral kombinasjonsbehandling av HIV-1 infeksjon hos kraftig forbehandlede barn fra 2 til 12 års alder med virusresistens for multiple proteasehemmere. Aptivus skal bare brukes som del av en aktiv antiretroviral kombinasjonsbehandling hos pasienter som ikke har andre behandlingsalternativer (se pkt. 4.4 og 5.1).

Ved beslutning om å starte behandling med Aptivus sammen med lavdose ritonavir, bør den enkelte pasients behandlingshistorie og mutasjonsmønster assosiert med de enkelte legemidlene vurderes nøye. Genotypisk og fenotypisk testing (hvis mulig) og behandlingshistorie bør være veiledende for bruk av Aptivus. Start av behandling bør ta hensyn til mutasjonskombinasjonene som kan ha negativ innflytelse på virologisk respons på Aptivus gitt sammen med lavdose ritonavir (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Aptivus må alltid gis sammen med lavdose ritonavir som farmakokinetisk forsterker, og i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler. Preparatomtalen for ritonavir må derfor gjennomgås før start av behandling med Aptivus (særlig med hensyn på kontraindikasjoner, advarsler og bivirkninger).

Aptivus skal forskrives av lege med erfaring i behandling av HIV-1 infeksjon.

Aptivus med ritonavir skal ikke brukes hos behandlingsnaive pasienter.

Dosering

Anbefalt dose for barn (2 til 12 års alder) er 375 mg/m² Aptivus sammen med 150 mg/m² ritonavir, 2 ganger daglig. Dosen til barn må ikke overstige en 500 mg/200 mg dose.

Aptivus/ritonavir dose (375 mg/m² Aptivus + 150 mg/m² ritonavir)				
Kropps- overflate (m²)	Dose Aptivus (mg)	Volum Aptivus (ml)	Dose ritonavir (mg)	Volum 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

Lavere doser ritonavir enn 150 mg/m² to ganger daglig må ikke anvendes, da dette kan endre kombinasjonens effekt.

Aptivus finnes som myke kapsler til voksne og ungdom fra 12 år (se respektiv SPC for ytterligere detaljer). Pasienter som behandles med Aptivus og fyller 12 år, bør bytte til kapselformuleringen (se pkt. 4.4 og 5.1)

Glemt dose

Pasienter må informeres om nødvendigheten av å ta Aptivus og ritonavir hver dag som foreskrevet. Dersom det går mer enn 5 timer etter at man skulle ha tatt en dose, skal pasienten instrueres om å vente og deretter ta neste dose av tipranavir og ritonavir i henhold til vanlig doseringsplan. Dersom det går mindre enn 5 timer fra man skulle ha tatt en dose, skal pasienten instrueres om å ta den glemte dosen umiddelbart, og deretter ta neste dose tipranavir og ritonavir i henhold til vanlig doseringsplan.

Nedsatt leverfunksjon

Tipranavir metaboliseres i leveren. Nedsatt leverfunksjon kan derfor resultere i økt eksponering for tipranavir og en forverret sikkerhetsprofil. Aptivus skal derfor brukes med forsiktighet, og med økt monitoreringsfrekvens, hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse A). Aptivus er kontraindisert hos pasienter med moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh klasse B eller C) (se pkt. 4.3, 4.4 og 5.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Det kreves ingen dosejustering hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon (se pkt. 4.4 og 5.2).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Aptivus hos barn under 2 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ingen tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

Aptivus mikstur med lavdose ritonavir skal tas sammen med mat (se pkt. 5.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Pasienter med moderat eller alvorlig (Child-Pugh klasse B eller C) nedsatt leverfunksjon.

Samtidig bruk av rifampicin og Aptivus med lavdose ritonavir er kontraindisert (se pkt. 4.5).

Naturlegemidler som inneholder johannesurt (*Hypericum perforatum*) på grunn av risiko for nedsatt plasmakonsentrasjon og redusert klinisk effekt av tipranavir (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av Aptivus med lavdose ritonavir, og virkestoffer som i høy grad er avhengig av CYP3A for å utskilles, og som ved forhøyede plasmakonsentrasjoner er forbundet med alvorlige og/eller livstruende hendelser. Disse virkestoffene inkluderer antiarytmika (slik som amiodaron, bepridil, kinidin), antihistaminer (slik som astemizol, terfenadin), ergotderivater (slik som dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, metylergonovin), legemidler som påvirker gastrointestinal motilitet (slik som cisaprid), antipsykotika (slik som pimozid, sertindol, quetiapin, lurasidon), sedativa/hypnotika (slik som oralt administrert midazolam og triazolam) og HMG-CoA-reduktasehemmere (slik som simvastatin og lovastatin) (se pkt. 4.5). Ved behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, også alfablokkeren alfuzosin og sildenafil. I tillegg, samtidig bruk av Aptivus med lavdose ritonavir, og legemidler som i høy grad er avhengig av CYP2D6 for å utskilles, som antiarytmikaene flekainid, propafenon og metoprolol ved hjertesvikt (se pkt. 4.5).

Samtidig administrering av kolkisin og Aptivus/ritonavir hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 4.5).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Aptivus må administreres samtidig med lavdose ritonavir for å sikre terapeutisk effekt (se pkt. 4.2). Hvis tipranavir og ritonavir ikke administreres korrekt, vil det resultere i reduserte plasmakonsentrasjoner av tipranavir som kan være utilstrekkelige til å oppnå ønsket antiviral effekt. Pasientene må informeres om dette.

Aptivus er ikke en kur for HIV-1 infeksjon eller AIDS. Pasienter som får Aptivus eller annen antiretroviral terapi kan fortsatt utvikle opportunistiske infeksjoner og andre komplikasjoner som følge av HIV-1 infeksjon.

Selv om effektiv viral suppressjon med antiretroviral behandling har vist å redusere risikoen for seksuell overføring av HIV-infeksjon betraktelig, kan en gjenværende risiko ikke utelukkes. Forholdsregler for å forhindre overføring bør tas i henhold til nasjonale retningslinjer.

Bytte fra Aptivus kapsler til mikstur

Aptivus kapsler kan ikke byttes med miksturen. Sammenlignet med kapslene er tipranavireksponeringen høyere når samme dose gis som mikstur. I tillegg er sammensetningen av miksturen forskjellig fra kapslene. Det høye vitamin E-innholdet er spesielt viktig å merke seg. Begge disse faktorene kan bidra til en økt risiko for bivirkninger (type, frekvens og/eller alvorlighetsgrad). Pasienter bør derfor ikke bytte fra Aptivus kapsler til Aptivus mikstur (se pkt. 5.1 og 5.2).

Bytte fra Aptivus mikstur til kapsler

Aptivus mikstur kan ikke byttes med kapslene. Sammenlignet med miksturen er tipranavireksponeringen lavere når samme dose gis som kapsler. Barn som tidligere har blitt behandlet med Aptivus mikstur, og fyller 12 år, bør imidlertid bytte til kapsler, spesielt på grunn av den mer fordelaktige sikkerhetsprofilen til kapslene. En må merke seg at bytte fra mikstur til kapselformuleringen av Aptivus kan assosieres med redusert eksponering. Det anbefales derfor at pasienter som bytter fra Aptivus mikstur til kapsler ved 12 års alder overvåkes nøye med hensyn til virologisk respons på den antiretrovirale behandlingen (se pkt. 5.1 og 5.2).

Leversykdom

Aptivus er kontraindisert hos pasienter med moderat eller alvorlig (Child-Pugh klasse B eller C) nedsatt leverfunksjon. Det foreligger for tiden begrensede data vedrørende bruken av Aptivus med lavdose ritonavir hos pasienter som også har hepatitt B eller C. Pasienter med kronisk hepatitt B og C og som behandles med antiretroviral kombinasjonsterapi, har en økt risiko for alvorlige og potensielt fatale leverreaksjoner. Aptivus skal bare brukes i denne pasientpopulasjonen hvis den forventede fordelene oppveier den potensielle risikoen, og da med økt klinisk og laboratoriemessig monitorering. Ved samtidig behandling med antivirale legemidler mot hepatitt B eller C, vennligst også referer til relevante preparatomtaler for disse legemidlene.

Pasienter med mild nedsatt leverfunksjon (Child-Pugh Class A) bør følges nøye.

Pasienter med kjent leverdysfunksjon, inkludert kronisk aktiv hepatitt, har en økt forekomst av unormal leverfunksjon med antiretroviral kombinasjonsterapi og må monitoreres etter standard praksis. Aptivus med ritonavir skal seponeres hvis tegn på forverring av leverfunksjonen oppstår hos pasienter med tidligere påvist leversykdom.

Aptivus med lavdose ritonavir har vært assosiert med rapporter om klinisk hepatitt og hepatisk dekompensasjon, også noen tilfeller med dødelig utgang. Disse har hovedsakelig forekommet hos pasienter med langt fremskreden HIV-sykdom som tar flere legemidler samtidig. Forsiktighet må utvises ved administrering av Aptivus til pasienter med unormale leverenzymmer eller med tidligere hepatitt. Økt monitorering av ALAT/ASAT bør vurderes hos disse pasientene.

Behandling med Aptivus skal ikke startes hos pasienter med utgangsverdier av ASAT eller ALAT større enn 5 ganger øvre normalverdi (ULN) før baseline ASAT/ALAT er stabilisert på mindre enn 5 x ULN, med mindre den mulige fordelene oppveier den potensielle risikoen.

Behandling med Aptivus skal seponeres hos pasienter som opplever ASAT eller ALAT stigning til over 10 x ULN, eller som utvikler tegn eller symptomer på klinisk hepatitt under behandlingen. Hvis en annen årsak kan påvises (f.eks. akutt hepatitt A, B eller C virus, sykdom i galleblæren, andre legemidler) kan det vurderes å gjenoppta behandling med Aptivus når ASAT/ALAT har gått tilbake til utgangsverdiene.

Måling av leverfunksjon

Leverfunksjonsmålinger bør utføres før start av behandling, etter to og fire uker, deretter hver fjerde uke til 24 uker og deretter hver åttende til tolvte uke. Økt monitorering (dvs. før start av behandlingen, annenhver uke de første tre månedene, deretter månedlig til 48 uker og deretter hver åttende til tolvte uke) er nødvendig når Aptivus og lavdose ritonavir administreres til pasienter med forhøyede ASAT og ALAT verdier, mild nedsatt leverfunksjon, kronisk hepatitt B eller C eller annen underliggende leversykdom.

Behandlingsnaive pasienter

I en studie utført på antiretroviral-naive, voksne pasienter var tipranavir 500 mg med ritonavir 200 mg to ganger daglig sammenlignet med lopinavir/ritonavir, forbundet med høyere forekomst av signifikante (grad 3 og 4) transaminasestigninger uten noen fordeler med hensyn på effekt (tendens til dårligere effekt). Studien ble stoppet prematurt etter 60 uker. Tipranavir med ritonavir skal derfor ikke brukes hos behandlingsnaive pasienter (se pkt. 4.2).

Nedsatt nyrefunksjon

Siden renal utskillelse av tipranavir er ubetydelig, forventes ikke økte plasmakonsentrasjoner hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Hemofili

Det er rapportert økt blødningstendens, herunder spontane hudhematomer og hemartroser hos pasienter med hemofili type A og B som ble behandlet med proteasehemmere. Noen pasienter fikk tillegg av faktor VIII. I mer enn halvparten av de rapporterte tilfellene fortsatte behandlingen med

proteasehemmere eller ble gjenopptatt hvis den hadde vært avbrutt. En mulig årsakssammenheng er anført, selv om virkningsmekanismen ikke er klarlagt. Hemofilipasienter bør derfor gjøres oppmerksom på mulighet for økt blødningstendens.

Blødning

RESIST-deltagere som fikk Aptivus med ritonavir hadde tendens til økt risiko for blødning; ved 24 uker var den relative risikoen 1,98 (95 % KI=1,03, 3,80). Ved 48 uker falt den relative risikoen til 1,27 (95 % KI=0,76, 2,12). Det var ikke noe mønster for blødningstilfellene og ingen forskjell i koagulasjonsparametre mellom behandlingsgruppene. Betydningen av dette funnet overvåkes ytterligere.

Dødelige og ikke-dødelige intrakranielle blødninger (ICH) har vært rapportert hos pasienter som har fått Aptivus. Mange av disse pasientene hadde andre medisinske tilstander eller fikk annen samtidig behandling som kan ha forårsaket eller bidratt til disse hendelsene. I enkelte tilfeller kan imidlertid ikke betydningen av Aptivus utelukkes. Det er ikke observert noe mønster av unormale hematologiske parametre eller koagulasjonsparametre hos pasientene generelt, heller ikke forut for utviklingen av ICH. Rutinemessig måling av koagulasjonsparametre er derfor for tiden ikke indisert ved oppfølging av pasienter som får Aptivus.

Økt risiko for ICH har tidligere vært observert hos pasienter med langt fremskreden HIV-sykdom/AIDS, slik som pasientene som ble behandlet i kliniske studier med Aptivus.

I *in vitro* forsøk ble det observert at tipranavir hemmet human trombocyttaggregasjon ved tilsvarende konsentrasjoner som observert hos pasienter behandlet med Aptivus med ritonavir.

I rotter ga samtidig administrering med vitamin E økt blødningstendens av tipranavir (se pkt 5.3 Prekliniske sikkerhetsdata).

Aptivus administrert samtidig med lavdose ritonavir skal brukes med forsiktighet hos pasienter med risiko for økt blødning fra traumer, operasjoner eller andre medisinske tilstander, eller som får legemidler som kan øke blødningsrisikoen slik som platehemmere og antikoagulantia eller som tar tilskudd av vitamin E. Pasienter som tar Aptivus mikstur må rådes til å ikke ta noen tilskudd av vitamin E.

Vekt og metabolske parametre

Vektøkning og en økning i lipid- og glukosenivåene i blodet kan forekomme under antiretroviral behandling. Slike endringer kan være forbundet med både kontroll av sykdommen og livsstil. For lipider er det i noen tilfeller bevis for at det er en effekt av behandlingen, mens for vektøkning er det ingen sterke bevis som relaterer dette til noen spesiell behandling. I kliniske utprøvinger ble det sett en større økning i blodlipider med tipranavir/ritonavir enn med komparatorer (andre proteasehemmere). For monitorering av lipidnivåer og glukose i blodet, vises det til etablerte retningslinjer for HIV behandling. Lipidforstyrrelser skal behandles slik det anses klinisk hensiktsmessig.

Immunreaktiveringssyndrom

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved start av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon på asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener oppstå og forårsake alvorlige kliniske tilstander eller en forverring av symptomene. Slike reaksjoner er typisk observert de første ukene eller månedene etter initiering av CART. Relevante eksempler er cytomegalovirus retinit, generaliserte og/eller fokale mycobakterielle infeksjoner og pneumocystis pneumoni. Alle inflammatoriske symptomer bør vurderes og behandling innsettes ved behov. I tillegg er reaktivering av herpes simplex og herpes zoster observert i kliniske studier med Aptivus gitt sammen med lavdose ritonavir.

Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert i forbindelse med immun reaktivering. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart.

Hudutslett

Milde til moderate hudutslett inklusive urticaria, makulopapulære utslett og fotosensitivitet er rapportert hos personer som har fått Aptivus sammen med lavdose ritonavir. Ved 48 uker i fase III kliniske studier ble forskjellige typer hudutslett observert hos 15,5 % av mennene og 20,5 % av kvinnene som fikk Aptivus sammen med lavdose ritonavir. I en interaksjonsstudie med friske frivillige kvinnelige forsøkspersoner som fikk en enkeltdose etinyløstradiol fulgt av Aptivus med lavdose ritonavir, utviklet 33 % av personene hudutslett. Hudutslett fulgt av smerter og stivhet i ledd, tetthet i halsen eller generalisert pruritus har vært rapportert både hos menn og kvinner som har fått Aptivus sammen med lavdose ritonavir. I den pediatrike kliniske studien var hyppigheten av utslett (alle grader, alle årsakssammenhenger) i løpet av 48 ukers behandling høyere enn hos voksne pasienter.

Osteonekrose

Selv om det anses å være flere etiologiske faktorer (inkludert kortikosteroidbruk, alkoholbruk, alvorlig immunsuppresjon, høyere kroppsmasseindeks), er osteonekrose rapportert i særlig grad hos pasienter med fremskreden HIV-sykdom og/eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Pasienter bør rådes til å kontakte lege hvis de opplever leddverk og smerte, leddstivhet eller bevegelsesproblemer.

Interaksjoner

Interaksjonsprofilen av tipranavir med lavdose ritonavir er kompleks. Mekanismene og potensielle mekanismer som bidrar til tipranavirs interaksjonsprofil er beskrevet (se pkt. 4.5).

Abacavir og zidovudin

Samtidig bruk av Aptivus med lavdose ritonavir og zidovudin eller abacavir resulterer i en signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av disse nukleosidrevers transkriptasehemmerne (NRTIs). Samtidig bruk av zidovudin eller abacavir og Aptivus med lavdose ritonavir, anbefales derfor ikke, med mindre det ikke finnes andre NRTIs som er egnet til behandling av pasienten (se pkt. 4.5).

Proteasehemmere

Samtidig bruk av Aptivus med lavdose ritonavir og proteasehemmerne amprenavir, lopinavir eller saquinavir (hvert preparat sammen med lavdose ritonavir) i et "dual-boosted" regime, resulterer i en signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonene av disse proteasehemmerne. En signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonene av atazanavir og en markert økning av tipranavir- og ritonavirkonsentrasjonene ble observert da Aptivus, i forbindelse med lavdose ritonavir, ble administrert sammen med atazanavir (se pkt. 4.5). Ingen data er foreløpig tilgjengelig vedrørende interaksjoner med tipranavir med lavdose ritonavir og andre proteasehemmere enn de som er angitt ovenfor. Samtidig behandling med tipranavir med lavdose ritonavir og proteasehemmere anbefales derfor ikke.

Orale antikonsepsjonsmidler og østrogener

Siden konsentrasjonene av etinyløstradiol er reduserte, anbefales ikke samtidig administrering av Aptivus med lavdose ritonavir. Alternative eller ytterligere antikonsepsjonsmetoder bør anvendes når østrogenbaserte antikonsepsjonsmidler brukes samtidig med Aptivus med lavdose ritonavir (se pkt. 4.5). Pasienter som bruker østrogener som hormonsubstitusjon bør følges klinisk for tegn på østrogenmangel. Kvinner som bruker østrogener kan ha økt risiko for ikke-alvorlige hudutslett.

Antiepileptika

Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av karbamazepin, fenobarbital og fenytoin. Aptivus kan være mindre effektivt på grunn av reduserte tipranavir plasmakonsentrasjoner hos pasienter som samtidig tar disse legemidlene.

Halofantrin, lumefantrin

På grunn av legemidlenes metabolske profil og medfølgende risiko for å indusere torsades de pointes, anbefales ikke administrering av halofantrin og lumefantrin samtidig med Aptivus med lavdose ritonavir.

Flutikason

Samtidig bruk av tipranavir med lavdose ritonavir og flutikason eller andre glukokortikoider som metaboliseres av CYP3A4 anbefales ikke, med mindre den mulige fordelene av behandlingen oppveier risikoen for systemiske kortikosteroideffekter, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon (se pkt. 4.5).

Atorvastatin

Tipranavir med lavdose ritonavir øker plasmakonsentrasjonene av atorvastatin (se pkt. 4.5). Kombinasjonen anbefales ikke. Andre HMG-CoA-reduktasehemmere, som pravastatin, fluvastatin eller rosuvastatin, bør vurderes (se pkt. 4.5). Hvis atorvastatin likevel kreves for behandling av pasienten, skal man starte med laveste dose. Nøyte monitorering er nødvendig.

Omeprazol og andre protonpumpehemmere

Samtidig bruk av Aptivus/ritonavir og omeprazol, esomeprazol eller andre protonpumpehemmere anbefales ikke (se pkt. 4.5).

Kolkisin

Ved samtidig administrering hos pasienter med normal nyre- og leverfunksjon anbefales en reduksjon av kolkisindosen eller avbrudd av kolkisinbehandlingen (se pkt. 4.5).

Salmeterol

Samtidig bruk av salmeterol og Aptivus med lavdose ritonavir anbefales ikke (se pkt.4.5).

Bosentan

Bosentan har en betydelig levertoksisitet som kan øke med Aptivus, derfor anbefales ikke denne kombinasjonen sammen med lavdose ritonavir.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjonsprofilen av Aptivus med lavdose ritonavir er kompleks og krever særlig oppmerksomhet, spesielt i kombinasjon med andre antiretrovirale legemidler.

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Metabolsk profil av tipranavir

Tipranavir er substrat for, induserer og inhiberer cytokrom P450 CYP3A. Gitt i kombinasjon med ritonavir i anbefalt dosering (se pkt. 4.2), er det en netto hemming av P450 CYP3A. Samtidig administrering av Aptivus med lavdose ritonavir og legemidler som primært metaboliseres av CYP3A kan føre til endrede plasmakonsentrasjoner av tipranavir eller de andre legemidlene, og dermed endre deres terapeutiske og uønskede effekter (se liste og detaljer om aktuelle substanser under). Legemidler som er kontraindisert, særlig på grunn av den forventede betydningen av interaksjon og potensial for alvorlige bivirkninger, er omtalt i dette avsnittet, og angitt under pkt. 4.3.

En ”cocktail”-studie ble utført hos 16 friske frivillige med 500 mg tipranavir med 200 mg ritonavir gitt to ganger daglig i 10 dager for å vurdere nettoeffekten på aktiviteten av hepatisk CYP 1A2 (koffein), 2C9 (warfarin), 2D6 (dekstrometorfan), både intestinal og hepatisk CYP 3A4 (midazolam) og P-glykoprotein (P-gp) (digoksin). Ved steady state var det en signifikant induksjon av CYP 1A2 og svak induksjon av CYP 2C9. En kraftig hemming av CYP 2D6 og av både hepatisk og intestinal CYP 3A4-aktivitet ble observert. P-gp-aktivitet hemmes signifikant etter første dose, mens det ved steady state var en svak induksjon. Praktiske anbefalinger på bakgrunn av denne studien finnes nedenfor. Denne studien ble også utført med 500 mg tipranavir mikstur med 200 mg ritonavir, og viste de samme CYP P450- og P-gp-interaksjonene som 500 mg tipranavir kapsler med 200 mg ritonavir. Basert på resultatene fra denne studien kan tipranavir mikstur forventes å ha lik interaksjonsprofil som kapslene.

Studier i humane levermikrosomer indikerte at tipranavir hemmer CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 og CYP2D6. Den potensielle nettoeffekten av tipranavir med ritonavir på CYP2D6 er hemming, fordi

ritonavir også er en CYP2D6 hemmer. *In vivo* nettoeffekten av tipranavir med ritonavir på CYP1A2, CYP2C9 og CYP2C19 indikerer, på bakgrunn av en foreløpig studie, at tipranavir medritonavir kan indusere CYP1A2 og, i mindre grad, CYP2C9 og P-gp etter flere dagers behandling. Det finnes ikke tilgjengelige data som kan indikere om tipranavir inhiberer eller induserer glukuronosyltransferaser.

In vitro studier viser at tipranavir er både et P-gp substrat og en P-gp inhibitor.

Det er vanskelig å forutsi nettoeffekten av Aptivus med lavdose ritonavir på oral biotilgjengelighet og plasmakonsentrasjoner på midler som er dobbeltsubstrater for CYP3A og P-gp. Nettoeffekten vil variere avhengig av den samtidig administrerte substansens relative affinitet for CYP3A og P-gp, og graden av intestinal "first-pass" metabolisme/effluks.

Samtidig administrering av Aptivus og legemidler som induserer CYP3A og/eller P-gp kan redusere tipranavirkonsentrasjonene og redusere den terapeutiske effekten (se liste og detaljer om aktuelle substanser under). Samtidig administrering av Aptivus og legemidler som hemmer P-gp kan øke tipranavir plasmakonsentrasjoner.

Kjente og teoretiske interaksjoner med utvalgte antiretrovirale og ikke-antiretrovirale legemidler er anført i tabellen under.

Interaksjonstabell

Interaksjoner mellom Aptivus og legemidler som gis samtidig er anført i tabellen under (økning er angitt som "↑", reduksjon som "↓", ingen endring som "↔", én gang daglig som "QD", to ganger daglig som "BID").

Dersom ikke annet er angitt, har den anbefalte dosen av Aptivus/r (dvs. 500/200 mg BID) blitt brukt i studiene som er beskrevet. Den anbefalte dosen har imidlertid ikke blitt benyttet i enkelte farmakokinetiske interaksjonsstudier. Resultatene fra mange av disse interaksjonsstudiene kan likevel ekstrapoleres til den anbefalte dosen ettersom dosen som ble benyttet (f.eks. TPV/r 500/100 mg, TPV/r 750/200 mg) representerte yttergrensene for hepatisk enzyminduksjon og -hemming og understøtter den anbefalte dosen av Aptivus/r.

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon Gjennomsnittlig geometrisk endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Antiinfektiva		
Antiretrovirale legemidler		
Nukleosid og nukleotid revers transkriptasehemmere(NRTIs)		
Siden nukleosid- og nukleotidanaloger ikke påvirker P450-enzymsystemet signifikant, er det ikke nødvendig med dosejustering av Aptivus når det gis sammen med disse legemidlene.		
Abakavir 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Abakavir C_{max} ↓ 46 % Abakavir AUC ↓ 36 % Den kliniske relevansen av denne reduksjonen er ikke klarlagt, men kan gi redusert effekt av abakavir. Ukjent mekanisme.	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og abakavir anbefales ikke med mindre ingen andre tilgjengelige NRTIs er egnet til behandling av pasienten. I slike tilfeller kan ingen dosejustering av abakavir anbefales (se pkt. 4.4).
Didanosin 200 mg BID, ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg BID) - 125 mg BID, < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Didanosin C_{max} ↓ 43 % Didanosin AUC ↓ 33 % Didanosin C_{max} ↓ 24 % Didanosin AUC ↔ Den kliniske relevansen av reduksjonen i	Dosering av enterodrasjert didanosin og tipranavir myke kapsler sammen med lavdose ritonavir, bør gis med minimum 2 timers mellomrom for å unngå uforlikeligheter mellom formuleringene.

	didanosinkonsentrasjoner er ikke klarlagt. Ukjent mekanisme.	
Emtricitabin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Potensielle interaksjoner med renale transportører kan ikke fullstending utelukkes.	Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med normal nyrefunksjon. I tilfelle samtidig administrering av emtricitabin og Aptivus/ritonavir, bør nyrefunksjonen vurderes før oppstart av samtidig administrering.
Lamivudin 150 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Ingen klinisk signifikante interaksjoner er observert.	Ingen dosejustering er nødvendig.
Stavudin 40 mg BID \geq 60 kg 30 mg BID < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Ingen klinisk signifikante interaksjoner er observert.	Ingen dosejustering er nødvendig.
Zidovudin 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Zidovudin C_{max} \downarrow 49 % Zidovudin AUC \downarrow 36 % Den kliniske relevansen av denne reduksjonen er ikke klarlagt, men kan redusere effekten av zidovudin. Ukjent mekanisme.	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og zidovudin anbefales ikke, med mindre ingen andre tilgjengelige NRTIs er egnet til behandling av pasienten. I slike tilfeller kan ingen dosejustering av zidovudin anbefales (se pkt. 4.4).
Tenofovir 300 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Ingen klinisk signifikante interaksjoner er observert.	Ingen dosejustering er nødvendig.
Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg QD	Ingen klinisk signifikante interaksjoner er observert.	Ingen dosejustering er nødvendig.
Etravirin	Etravirin C_{max} \downarrow 71% Etravirin AUC \downarrow 76% Etravirin C_{min} \downarrow 82% Samtidig bruk av Aptivus/ritonavir medførte en reduksjon av etravirin-eksponering som signifikant kunne svekke den virologiske responsen på etravirin.	Samtidig administrering av etravirin og Aptivus/ritonavir anbefales ikke.
Nevirapin Ingen interaksjonsstudie er utført	Begrensede data fra en fase IIa studie med HIV-infiserte pasienter antyder at ingen signifikant interaksjon mellom nevirapin og TPV/r er forventet. Videre viste en studie med TPR/r og en annen NNRTI (efavirenz) ingen klinisk relevant interaksjon (se over).	Ingen dosejustering er nødvendig.
Rilpivirin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Samtidig bruk av rilpivirin med noen ritonavir-”boosted” proteasehemmere har vist en økning i plasmakonsentrasjonen av rilpivirin.	Nøye overvåkning av tegn på rilpivirintoksisitet og muligens også dosejustering av rilpivirin anbefales ved samtidig administrering med Aptivus/ritonavir.

Proteasehemmere (PIs)		
<u>I henhold til gjeldende retningslinjer for behandling anbefales vanligvis ikke dobbelt behandling med proteasehemmere.</u>		
Amprenavir/ritonavir 600/100 mg BID	Amprenavir C_{max} ↓ 39 % Amprenavir AUC ↓ 44 % Amprenavir C_{min} ↓ 55 % Den kliniske relevansen av denne reduksjonen i amprenavirkonsentrasjoner er ikke klarlagt. Ukjent mekanisme.	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og amprenavir/ritonavir anbefales ikke. Hvis kombinasjonen likevel anses nødvendig, anbefales overvåkning av plasmakonsentrasjonen av amprenavir på det sterkeste (se pkt 4.4).
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD (TPV/r 500/100 mg BID)	Atazanavir C_{max} ↓ 57 % Atazanavir AUC ↓ 68 % Atazanavir C_{min} ↓ 81 % Ukjent mekanisme. Tipranavir C_{max} ↑ 8 % Tipranavir AUC ↑ 20 % Tipranavir C_{min} ↑ 75 % Hemming av CYP 3A4 med atazanavir/ritonavir og induksjon med tipranavir/r.	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og atazanavir/ritonavir anbefales ikke. Hvis kombinasjonen likevel anses nødvendig, anbefales nøye overvåkning av sikkerheten til tipranavir, og overvåkning av plasmakonsentrasjonen av atazanavir anbefales på det sterkeste (se pkt. 4.4).
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Lopinavir C_{max} ↓ 47 % Lopinavir AUC ↓ 55 % Lopinavir C_{min} ↓ 70 % Den kliniske relevansen av denne reduksjonen i lopinavirkonsentrasjoner er ikke klarlagt. Ukjent mekanisme.	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og lopinavir/ritonavir anbefales ikke. Hvis kombinasjonen likevel anses nødvendig anbefales overvåkning av plasmakonsentrasjonen av lopinavir på det sterkeste (se pkt. 4.4).
Sakinavir/ritonavir 600/100 mg QD	Sakinavir C_{max} ↓ 70 % Sakinavir AUC ↓ 76 % Sakinavir C_{min} ↓ 82 % Den kliniske relevansen av denne reduksjonen i sakinavirkonsentrasjoner er ikke klarlagt. Ukjent mekanisme.	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og sakinavir/ritonavir anbefales ikke. Hvis kombinasjonen likevel anses nødvendig anbefales overvåkning av plasmakonsentrasjonen av sakinavir på det sterkeste (se pkt. 4.4).
Andre proteasehemmere enn de som er nevnt ovenfor	Ingen data er foreløpig tilgjengelig for interaksjoner mellom tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og andre proteasehemmere enn de som er nevnt ovenfor.	Kombinasjon med Aptivus gitt sammen med lavdose ritonavir anbefales ikke (se pkt.4.4)
Fusjonshemmere		
Enfuvirtid Ingen interaksjonsstudier gjennomført	I studier hvor tipranavir med lavdose ritonavir ble brukt med eller uten enfuvirtid, er det observert at steady state plasma	Den kliniske betydningen av de observerte data, særlig med hensyn på sikkerhetsprofilen av tipranavir medritonavir, er ukjent. Kliniske

	bunnkonsentrasjonen ("through"-konsentrasjonen) av tipranavir var 45 % høyere hos pasienter som fikk enfuvirtid sammenlignet med pasienter som ikke fikk enfuvirtid. Det finnes ingen informasjon vedrørende parametrene AUC og C_{max} . En farmakokinetisk interaksjon er uventet ut i fra mulig mekanisme og interaksjonen er ikke bekreftet i en kontrollert interaksjonsstudie.	data fra RESIST-studiene antydte imidlertid ingen signifikant endring av sikkerhetsprofilen av tipranavir medritonavir ved kombinasjon med enfuvirtid sammenlignet med pasienter behandlet med tipranavir medritonavir uten enfuvirtid.
Integrasehemmere		
Raltegravir 400 mg BID	Raltegravir C_{max} ↔ Raltegravir AUC 0-12 ↔ Raltegravir C12: ↓ 45% Til tross for nesten halvert C12, har denne kombinasjonen ikke vist nedsatt utfall i tidligere kliniske studier. Virkningsmekanismen antas å være induksjon av glukuronosyltransferase med tipranavir/r	Det anbefales ingen spesiell dosejustering.
Farmakokinetiske enhancere		
Kobicistat og produkter som inneholder kobicistat	Når administrert samtidig er eksponeringen av tipranavir og kobicistat markant lavere enn eksponeringen av tipranavir forsterket med lavdose ritonavir.	Aptivus/ritonavir bør ikke administreres samtidig med kobicistat eller produkter som inneholder kobicistat.
Anti-HCV-midler		
Boceprevir Ingen interaksjonsstudier gjennomført	I en farmakokinetisk studie hos friske frivillige, reduserte boceprevir eksponeringen av ritonavir og noen ritonavir-"boosted" proteasehemmere. Eksponeringen av boceprevir ble redusert ved samtidig administrering med ritonavir-"boosted" lopinavir eller ritonavir-"boosted" darunavir. Disse legemiddelinteraksjonene kan redusere effektiviteten av HIV-proteasehemmere og/eller boceprevir når de blir gitt samtidig.	Samtidig administrering av boceprevir og Aptivis/ritonavir anbefales ikke.
Telaprevir Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Telaprevir metaboliseres i leveren via CYP3A og er et P-glykoprotein (P-gp)-substrat, men andre enzymer kan være involvert i metabolismen. Når Aptivus/ritonavir administreres samtidig med telaprevir, kan en reduksjon eller en økning i telaprevireksponering forventes. Det er en heterogen effekt av telaprevir på ritonavir-"boosted"	Samtidig administrering av telaprevir og Aptivis/ritonavir anbefales ikke.

	<p>proteasehemmeres plasmanivå, avhengig av proteasehemmer. Derfor kan en modifisering av eksponeringen av Aptivus ikke utelukkes.</p>	
Antimykotika		
<p>Flukonazol 200 mg QD (dag 1) deretter 100 mg QD</p>	<p>Flukonazol ↔</p> <p>Tipranavir C_{max} ↑ 32 % Tipranavir AUC ↑ 50 % Tipranavir C_{min} ↑ 69 %</p> <p>Ukjent mekanisme.</p>	<p>Det anbefales ingen dosejustering. Flukonazol i doser >200 mg/dag anbefales ikke.</p>
<p>Itrakonazol Ketokonazol Ingen interaksjonsstudier gjennomført</p>	<p>Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av itraconazol eller ketokonazol.</p> <p>Basert på teoretiske betraktninger kan konsentrasjonene av tipranavir eller ritonavir øke når de gis sammen med itraconazol eller ketokonazol.</p>	<p>Itraconazol eller ketokonazol bør brukes med forsiktighet (doser >200 mg/dag anbefales ikke).</p>
<p>Vorikonazol Ingen interaksjonsstudier gjennomført</p>	<p>Siden flere CYP-isoenzymssystemer er involvert i metabolismen av vorikonazol, er det vanskelig å forutse interaksjonen med tipranavir i kombinasjon med lavdose ritonavir.</p>	<p>Basert på kjente interaksjoner med vorikonazol med lavdose ritonavir (se SPC for vorikonazol) bør samtidig administrering av tipranavir/r og vorikonazol unngås dersom ikke en vurdering av nytte/risiko for pasienten taler for bruk av vorikonazol.</p>
Giktmidler		
<p>Kolkisin Ingen interaksjonsstudier gjennomført</p>	<p>Basert på teoretiske betraktninger, kan konsentrasjonene av kolkisin øke når det gis sammen med tipranavir og lavdose ritonavir, på grunn av tipranavirs/ritonavirs hemming av CYP3A og P-gp. En reduksjon i konsentrasjonene av kolkisin kan imidlertid ikke utelukkes siden både tipranavir og ritonavir har potensiale til å indusere CYP3A4 og P-gp.</p> <p>Kolkisin er et substrat av CYP3A4 og P-gp (en intestinal effluks transportør)</p>	<p>En reduksjon av kolkisindose eller avbrudd i kolkisinbehandling anbefales hos pasienter med normal nyre- eller leverfunksjon hvis behandling med Aptivus/ritonavir er nødvendig (se pkt. 4.4). Samtidig administrering av kolkisin og Aptivus/ritonavir er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 4.3).</p>
Antibiotika		
<p>Klaritromycin 500 mg BID</p>	<p>Klaritromycin C_{max} ↔ Klaritromycin AUC ↑ 19 % Klaritromycin C_{min} ↑ 68 %</p> <p>14-OH-klaritromycin C_{max} ↓ 97 % 14-OH-klaritromycin AUC ↓ 97 % 14-OH-klaritromycin C_{min} ↓ 95 %</p>	<p>Mens forandringene i klaritromycin-parametre ikke anses som klinisk relevante, bør reduksjonen i AUC for 14-OH-metabolitten vurderes ved behandling av infeksjoner forårsaket av <i>Haemophilus influenzae</i>, der 14-OH-metabolitten</p>

	<p>Tipranavir C_{max} ↑ 40 % Tipranavir AUC ↑ 66 % Tipranavir C_{min} ↑ 100 %</p> <p>Hemming av CYP 3A4 med tipranavir/r og hemming av P-gb (en intestinal effluks transportør) med klaritromycin</p>	<p>er mest aktiv. Økningen i tipranavir C_{min} kan være klinisk relevant. Pasienter som bruker klaritromycin i doser høyere enn 500 mg to ganger daglig bør overvåkes nøye for tegn på toksisitet av klaritromycin og tipranavir. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør reduksjon av klaritromycindosen vurderes (se produktinformasjonen for klaritromycin og ritonavir).</p>
Rifabutin 150 mg QD	<p>Rifabutin C_{max} ↑ 70 % Rifabutin AUC ↑ 190 % Rifabutin C_{min} ↑ 114 %</p> <p>25-O-desacetylrifabutin C_{max} ↑ 3,2 ganger 25-O-desacetylrifabutin AUC ↑ 21 ganger 25-O-desacetylrifabutin C_{min} ↑ 7,8 ganger</p> <p>Hemming av CYP 3A4 med tipranavir/r</p> <p>Ingen klinisk signifikante endringer av farmakokinetiske parametre av tipranavir er observert.</p>	<p>Det anbefales å redusere dosen av rifabutin med minst 75 % av den vanlige dosen på 300 mg/dag (dvs. 150 mg annenhver dag eller 3 ganger i uken). Pasienter som får rifabutin sammen med Aptivus med lavdose ritonavir må følges nøye med tanke på fremkomst av bivirkninger forbundet med rifabutinbehandlingen. Ytterligere dosereduksjon kan være nødvendig.</p>
Rifampicin	<p>Samtidig administrering av proteasehemmere med rifampicin medfører betydelig reduksjon av konsentrasjonene av proteasehemmere. I tilfellet med tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, forventes samtidig bruk med rifampicin å gi suboptimale nivåer av tipranavir, som kan resultere i tap av virologisk respons og mulig resistens mot tipranavir.</p>	<p>Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og rifampicin er kontraindisert (se pkt. 4.3). Alternative antimykobakterielle legemidler slik som rifabutin bør vurderes.</p>
Antimalariamidler		
Halofantrin Lumefantrin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	<p>Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av halofantrin og lumefantrin.</p> <p>Hemming av CYP 3A4 med tipranavir/r</p>	<p>På grunn av deres metabolske profil og iboende risiko for å indusere torsades de pointes anbefales ikke samtidig bruk av halofantrin og lumefantrin med Aptivus i kombinasjon med lavdose ritonavir (se pkt. 4.4)</p>
Antiepileptika		
Karbamazepin 200 mg BID	<p>Karbamazepin total* C_{max} ↑ 13 % Karbamazepin total* AUC ↑ 16 % Karbamazepin total* C_{min} ↑ 23 %</p> <p>*Karbamazepin total = summen av karbamazepin og epoksy-</p>	<p>Karbamazepin må brukes med forsiktighet i kombinasjon med Aptivus og lavdose ritonavir. Høyere doser karbamazepin (> 200 mg) kan medføre enda større reduksjon i plasmakonsentrasjonene</p>

	<p>karbamazepin (begge er farmakologisk aktive enheter).</p> <p>Økningen i totale farmakokinetiske parametre for karbamazepin forventes ikke å ha kliniske konsekvenser.</p> <p>Tipranavir C_{\min} ↓ 61 % (sammenlignet med historiske data)</p> <p>Reduksjonen i tipranavirkonsentrasjoner kan gi nedsatt effekt.</p> <p>Karbamazepin inducerer CYP3A4.</p>	av tipranavir (se pkt. 4.4).
<p>Fenobarbital Fenytoin Ingen interaksjonsstudier gjennomført</p>	Fenobarbital og fenytoin inducerer CYP3A4.	Fenobarbital og fenytoin må brukes med forsiktighet i kombinasjon med Aptivus og lavdose ritonavir (se pkt. 4.4).
Spasmolytika		
<p>Tolterodin Ingen interaksjonsstudier gjennomført</p>	<p>Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av tolterodin.</p> <p>Hemming av CYP 3A4 og CYP 2D6 med tipranavir/r</p>	Samtidig bruk anbefales ikke.
Endotelinreseptorantagonister		
<p>Bosentan</p>	<p>Basert på teoretiske betraktninger, kan konsentrasjonene av bosentan øke når de gis samtidig med tipranavir og lavdose ritonavir.</p> <p>Hemming av CYP 3A4 med tipranavir/r</p>	Samtidig bruk av bosentan og Aptivus med lavdose ritonavir anbefales ikke (se pkt. 4.4).
HMG-CoA-reduktasehemmere		
<p>Atorvastatin 10 mg QD</p>	<p>Atorvastatin C_{\max} ↑ 8,6 ganger Atorvastatin AUC ↑ 9,4 ganger Atorvastatin C_{\min} ↑ 5,2 ganger</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Hemming av CYP 3A4 med tipranavir/r</p>	Samtidig administrering av atorvastatin og Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, anbefales ikke. Andre HMG-CoA-reduktasehemmere som pravastatin, fluvastatin eller rosuvastatin bør vurderes (se også pkt. 4.4, samt anbefalinger for rosuvastatin og pravastatin). I tilfeller hvor samtidig administrering er nødvendig, bør den daglige dosen på 10 mg atorvastatin ikke overskrides. Det anbefales å starte med laveste dose, og nøye klinisk overvåking er nødvendig (se pkt. 4.4).
<p>Rosuvastatin 10 mg QD</p>	<p>Rosuvastatin C_{\max} ↑ 123 % Rosuvastatin AUC ↑ 37 % Rosuvastatin C_{\min} ↑ 6 %</p> <p>Tipranavir ↔</p>	Samtidig administrering av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og rosuvastatin bør initieres med laveste dose rosuvastatin (5 mg/dag), som

	Ukjent mekanisme.	titreres til behandlingsrespons, og ledsages av nøye overvåking av symptomer assosiert med rosuvastatinbehandlingen, som er beskrevet i produktinformasjonen for rosuvastatin.
Pravastatin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Basert på likheter i eliminasjonen av pravastatin og rosuvastatin kan TPV/r øke plasmanivået av pravastatin. Ukjent mekanisme.	Samtidig administrering av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og pravastatin bør initieres med laveste dose pravastatin (10 mg/dag), som titreres til behandlingsrespons, og ledsages av nøye overvåking av symptomer assosiert med pravastatinbehandlingen, som er beskrevet i produktinformasjonen for pravastatin.
Simvastatin Lovastatin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	HMG-CoA-reduktasehemmerne simvastatin og lovastatin er i høy grad avhengig av CYP3A for å metaboliseres.	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og simvastatin eller lovastatin er kontraindisert på grunn av økt risiko for myopati, inkludert rabdomyolyse (se pkt. 4.3).
Naturlegemidler		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>) Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Plasmakonsentrasjonene av tipranavir kan reduseres ved samtidig bruk av naturlegemidlet johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>). Dette skyldes at johannesurt induserer legemiddel-metaboliserende enzymer.	Naturlegemidler som inneholder johannesurt skal ikke brukes samtidig med Aptivus i kombinasjon med lavdose ritonavir. Samtidig administrering av Aptivus medritonavir med johannesurt forventes å redusere konsentrasjonene av tipranavir og ritonavir betydelig og gi suboptimale nivåer av tipranavir og dermed resultere i tap av virologisk respons og mulig resistens mot tipranavir.
Inhalerte beta-agonister		
Salmeterol	Samtidig bruk av tipranavir og lavdose ritonavir kan resultere i økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger assosiert med salmeterol, som forlengelse av QT, palpitasjoner og sinus takykardi. Hemming av CYP 3 A4 med tipranavir/r	Samtidig bruk av Aptivus med lavdose ritonavir anbefales ikke.
Orale antikonsepsjonsmidler/østrogener		
Etinyløstradiol 0,035 mg / Noretindron 1,0 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Etinyløstradiol C_{max} ↓ 52 % Etinyløstradiol AUC ↓ 43 % Ukjent mekanisme Noretindron C_{max} ↔ Noretindron AUC ↑ 27 % Tipranavir ↔	Samtidig administrering med Aptivus i kombinasjon med lavdose ritonavir anbefales ikke. Alternative eller ytterligere antikonsepsjonsmetoder bør anvendes når østrogenbaserte orale antikonseptiva gis samtidig med Aptivus med lavdose ritonavir. Pasienter som bruker østrogener

		som hormonsubstitusjon bør følges klinisk for tegn på østrogenmangel (se pkt. 4.4 og 4.6).
Fosfodiesterase-5 (PDE5)-hemmere		
Sildenafil Vardenafil Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Samtidig bruk av tipranavir med lavdose ritonavir og PDE5-hemmere forventes å øke PDE5-konsentrasjonene betydelig og kan resultere i en økning av bivirkninger assosiert med PDE5-hemmere, som hypotensjon, synsforstyrrelser og priapisme. Hemming av CYP 3A4 med tipranavir/r	Særlig forsiktighet må utvises når fosfodiesterase (PDE5)-hemmerne sildenafil eller vardenafil forskrives til pasienter som behandles med Aptivus i kombinasjon med lavdose ritonavir. Det er ikke blitt fastsatt en sikker og effektiv dose med Aptivus og samtidig bruk med lavdose ritonavir. Det er en økt risiko for bivirkninger assosiert med PDE5-hemmere (som synsforstyrrelser, hypotensjon, langvarig ereksjon og synkope). Samtidig administrering av Aptivus/ritonavir med sildenafil, når det gis for behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, er kontraindisert.
Tadalafil 10 mg QD	Tadalafil første dose C_{max} ↓ 22 % Tadalafil første dose AUC ↑ 133 % CYP 3A4-hemming og induksjon med tipranavir/r Tadalafil steady-state C_{max} ↓ 30 % Tadalafil steady-state AUC ↔ Ingen klinisk signifikante endringer i farmakokinetiske parametre av tipranavir er observert.	Det anbefales å forskrive tadalafil etter minst 7 dager med Aptivus med ritonavir dosering. Det er ikke blitt fastsatt en sikker og effektiv dose med Aptivus og samtidig bruk med lavdose ritonavir. Det er en økt risiko for bivirkninger assosiert med PDE5-hemmere (som synsforstyrrelser, hypotensjon, langvarig ereksjon og synkope).
Narkotiske analgetika		
Metadon 5 mg QD	Metadon C_{max} ↓ 55 % Metadon AUC ↓ 53 % Metadon C_{min} ↓ 50 % R-metadon C_{max} ↓ 46 % R-metadon AUC ↓ 48 % S-metadon C_{max} ↓ 62 % S-metadon AUC ↓ 63 % Ukjent mekanisme.	Pasientene må følges opp med hensyn på seponeringssymptomer for opiat. Det kan være nødvendig å øke metadondosen.
Meperidin (Petidin) Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, antas å redusere meperidinkonsentrasjonene og øke konsentrasjonene av metabolitten normeperidin.	Doseøkning og langvarig bruk av meperidin sammen med Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, anbefales ikke pga de økte konsentrasjonene av metabolitten normeperidin, som både har analgetisk og CNS-stimulerende aktivitet (for eksempel kramper).
Buprenorfin/nalokson	Buprenorfin ↔ Norbuprenorfin C_{max} ↓ 79 %	På grunn av reduksjon i nivåene av den aktive metabolitten norbuprenorfin kan samtidig bruk

	Norbuprenorfin AUC ↓ 80 % Norbuprenorfin C _{min} ↓ 80 %	av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og buprenorfin/nalokson resultere i nedsatt klinisk effekt av buprenorfin. Pasientene må derfor følges opp med hensyn på seponeringssymptomer for opiater.
Immunosuppressive midler		
Ciklosporin Tacrolimus Sirolimus Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Konsentrasjonene av ciklosporin, tacrolimus eller sirolimus kan ikke forutsis ved samtidig administrering av tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, på grunn av motstridende effekter av tipranavir med lavdose ritonavir, på CYP3A og P-gp.	Hyppigere konsentrasjonsmåling av disse legemidlene anbefales inntil blodnivåene er stabilisert.
Antikoagulantia		
Warfarin 10 mg QD	Første dose tipranavir/r: S-warfarin C _{max} ↔ S-warfarin AUC ↑ 18 % Steady-state tipranavir/r: S-warfarin C _{max} ↓ 17 % S-warfarin AUC ↓ 12 % Hemming av CYP 2C9 med første dose tipranavir/r, deretter induksjon av CYP 2C9 med steady-state tipranavir/r	t Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, kan assosieres med endringer i INR (International Normalised Ratio)–verdier og kan påvirke antikoagulasjonen (trombogen effekt) eller øke risikoen for blødning når det gis sammen med warfarin. Nøye klinisk og biologisk (INR-måling) overvåkning anbefales når warfarin og tipranavir kombineres.
Antacida		
aluminium- og magnesium-basert antacidum QD	Tipranavir C _{max} ↓ 25 % Tipranavir AUC ↓ 27 % Ukjent mekanisme	t Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og antacida bør doseres med minst 2 timers tidsintervall.
Protonpumpehemmere (PPIer)		
Omeprazol 40 mg QD	Omeprazol C _{max} ↓ 73 % Omeprazol AUC ↓ 70 % Tilsvarende effekter ble observert for S-enantiomeren, esomeprazol. Induksjon av CYP 2C19 med tipranavir/r Tipranavir ↔	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, med enten omeprazol eller esomeprazol anbefales ikke (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen ikke kan unngås, kan det vurderes å øke dosen av enten omeprazol eller esomeprazol på bakgrunn av klinisk respons på behandlingen. Det finnes ingen tilgjengelige data som tilsier at dosejustering av omeprazol eller esomeprazol vil overvinne den observerte farmakokinetiske interaksjonen. Anbefalinger vedrørende høyeste dosering av omeprazol eller esomeprazol finnes i de respektive produktinformasjoner. Dosejustering av tipranavir medritonavir er ikke nødvendig.

<p>Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol Ingen interaksjonsstudier gjennomført</p>	<p>Basert på de metabolske profilene for tipranavir/r og protonpumpehemmere kan en interaksjon forventes. Som et resultat av CYP3A4-hemming og CYP2C19-induksjon med tipranavir/r er det vanskelig å forutsi plasmakonsentrasjonene for lansoprazol og pantoprazol. Plasmakonsentrasjonene for rabeprozol kan bli redusert som et resultat av at tipranavir/r induserer CYP2C19.</p>	<p>Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og protonpumpehemmere anbefales ikke (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen vurderes som uungåelig, må dette gis med tett klinisk oppfølging.</p>
<p>H2-reseptorantagonister</p>		
<p>Ingen interaksjonsstudier gjennomført</p>	<p>Data for H2-reseptorantagonister i kombinasjon med tipranavir og lavdose ritonavir er ikke tilgjengelig.</p>	<p>En økning av gastrisk pH, som kan forekomme ved behandling med H₂-reseptorantagonister, forventes ikke å påvirke plasmakonsentrasjonene av tipranavir.</p>
<p>Antiarytmika</p>		
<p>Amiodaron Bepridil Kinidin Ingen interaksjonsstudier gjennomført</p>	<p>Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av amiodaron, bepridil og kinidin.</p> <p>Hemming av CYP3A4 med tipranavir/r</p>	<p>Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og amiodaron, bepridil eller kinidin er kontraindisert på grunn av potensielle alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.3).</p>
<p>Flekainid Propafenon Metoprolol (gitt ved hjertesvikt) Ingen interaksjonsstudier er gjennomført.</p>	<p>Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av flekainid, propafenon og metoprolol.</p> <p>Hemming av CYP2D6 med tipranavir/r</p>	<p>Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og flekainid, propafenon eller metoprolol er kontraindisert (se pkt. 4.3).</p>
<p>Antihistaminer</p>		
<p>Astemizol Terfenadin Ingen interaksjonsstudier er gjennomført.</p>	<p>Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av astemizol og terfenadin.</p> <p>Hemming av CYP3A4 med tipranavir/r</p>	<p>Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og astemizol eller terfenadin er kontraindisert på grunn av potensielle alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.3).</p>

Ergotaminderivater		
Dihydroergotamin Ergonovin Ergotamin Metylergonovin Ingen interaksjonsstudier er gjennomført.	Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin og metylergonovin. Hemming av CYP3A4 med tipranavir/r	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin eller metylergonovin er kontraindisert på grunn av potensielle alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.3).
Gastrointestinale motilitetsmidler		
Cisaprid Ingen interaksjonsstudier er gjennomført.	Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av cisaprid. Hemming av CYP3A4 med tipranavir/r	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og cisaprid er kontraindisert på grunn av potensielle alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.3).
Antipsykotika		
Pimozid Sertindol Quetiapin Lurasidon Ingen interaksjonsstudier er gjennomført.	Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av pimozid, sertindol, quetiapin og lurasidon. Hemming av CYP3A4 med tipranavir/r	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og pimozid, sertindol, quetiapin eller lurasidon er kontraindisert på grunn av potensielle alvorlige og/eller livstruende bivirkninger, inkludert koma (se pkt. 4.3).
Sedativa/hypnotika		
Midazolam 2 mg QD (iv) Midazolam 5 mg QD (po)	Første dose tipranavir/r: Midazolam C_{max} ↔ Midazolam AUC ↑ 5,1 ganger Steady-state tipranavir/r: Midazolam C_{max} ↓ 13 % Midazolam AUC ↑ 181 % Første dose tipranavir/r Midazolam C_{max} ↑ 5,0 ganger Midazolam AUC ↑ 27 ganger Steady-state tipranavir/r Midazolam C_{max} ↑ 3,7 ganger Midazolam AUC ↑ 9,8 ganger Ritonavir er en potent hemmer av CYP3A4 og påvirker derfor legemidler som metaboliseres av dette enzymet.	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og oralt administrert midazolam er kontraindisert (se pkt. 4.3). Hvis Aptivus medritonavir gis sammen med parenteralt administrert midazolam, bør nøye klinisk overvåking for respirasjonsdepresjon og/eller langvarig sedering iverksettes og dosejustering bør vurderes.
Triazolam Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av triazolam. Hemming av CYP3A4 med tipranavir/r	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og triazolam er kontraindisert på grunn av potensielle alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.3).

Nukleosid analoge DNA polymerasehemmere		
Valaciclovir 500 mg enkeltdose	Samtidig administrering av valaciclovir, tipranavir og lavdose ritonavir var ikke assosiert med klinisk relevant farmakokinetisk effekt. Tipranavir: ↔ Valaciclovir: ↔	Valaciclovir og Aptivus med lavdose ritonavir kan administreres samtidig uten dosejusteringer..
Alfablokkere		
Alfuzosin	Basert på teoretiske betraktninger, øker konsentrasjonene av alfuzosin ved samtidig bruk av tipranavir, lavdose ritonavir og alfuzosin og hypotensjon kan oppstå. Hemming av CYP 3A4 med tipranavir/r	Samtidig administrering av Aptivus med lavdose ritonavir og alfuzosin er kontraindisert.
Andre		
Teofyllin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	På bakgrunn av data fra ”cocktail”-studien hvor AUC for koffein (CYP1A2 substrat) ble redusert med 43 %, forventes tipranavir medritonavir å redusere konsentrasjonene av teofyllin. Induksjon av CYP1A2 med tipranavir/r	Plasmakonsentrasjonene av teofyllin bør overvåkes de første to ukene ved samtidig behandling med Aptivus i kombinasjon med ritonavir, og teofyllindosen bør økes ved behov.
Desipramin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	†Tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, forventes å øke desipramin-konsentrasjonene. Hemming av CYP2D6 med tipranavir/r	Dosereduksjon og overvåkning av desipramin-konsentrasjonene anbefales.
Digoksin 0,25 mg QD iv Digoksin 0,25 mg QD po	Første dose tipranavir/r Digoksin C_{max} ↔ Digoksin AUC ↔ Steady-state tipranavir/r Digoksin C_{max} ↓ 20 % Digoksin AUC ↔ Første dose tipranavir/r Digoksin C_{max} ↑ 93 % Digoksin AUC ↑ 91 % Forbigående hemming av P-gp med tipranavir/r, etterfulgt av induksjon av P-gp med tipranavir/r ved steady-state Steady-state tipranavir/r Digoksin C_{max} ↓ 38 % Digoksin AUC ↔	Overvåkning av serumkonsentrasjonene av digoksin anbefales inntil steady state er nådd.

<p>Trazodon Interaksjonsstudie gjennomført kun med ritonavir</p>	<p>I en farmakokinetikkstudie med friske frivillige forsøkspersoner førte samtidig bruk av lavdose ritonavir (200 mg to ganger daglig) og en enkeltdose trazodon til økte plasmakonsentrasjoner av trazodon (AUC økte 2,4 ganger). Bivirkninger som kvalme, svimmelhet, hypotensjon og synkope har vært observert etter samtidig administrering av trazodon og ritonavir i denne studien. Det er imidlertid ukjent om kombinasjonen tipranavir medritonavir kan forårsake en større økning i eksponeringen for trazodon.</p>	<p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og en lavere dose trazodon bør vurderes.</p>
<p>Bupropion 150 mg BID</p>	<p>Bupropion C_{max} ↓ 51 % Bupropion AUC ↓ 56 %</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Reduksjonen i plasmanivåer av bupropion skyldes sannsynligvis induksjon av CYP2B6- og UGT-aktivitet med RTV</p>	<p>Dersom samtidig administrering med bupropion vurderes som uunngåelig, bør dette gjøres under tett klinisk monitorering av bupropions effekt uten at anbefalt dosering overskrides til tross for den observerte induksjonen.</p>
<p>Loperamid 16 mg QD</p>	<p>Loperamid C_{max} ↓ 61 % Loperamid AUC ↓ 51 %</p> <p>Ukjent mekanisme</p> <p>Tipranavir C_{max} ↔ Tipranavir AUC ↔ Tipranavir C_{min} ↓ 26 %</p>	<p>En farmakodynamisk interaksjonsstudie med friske frivillige viste at administrering av loperamid og Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, ikke gir klinisk relevant forandring i den respiratoriske responsen på karbondioksid. Den kliniske relevansen av den reduserte plasmakonsentrasjonen for loperamid er ikke kjent.</p>
<p>Flutikasonpropionat Interaksjonsstudie gjennomført kun med ritonavir</p>	<p>I en klinisk studie hvor ritonavir 100 mg kapsler 2 ganger daglig ble administrert sammen med 50 µg flutikasonpropionat intranasalt (4 ganger daglig) i 7 dager til friske personer, økte plasmakonsentrasjonene av flutikasonpropionat signifikant, mens de reelle kortisolnivåene falt med ca. 86 % (90 % konfidensintervall 82-89 %). Større effekter kan forventes når flutikasonpropionat inhaleres. Systemiske kortikosteroideffekter, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon, er rapportert hos pasienter som har fått ritonavir og intranasalt eller inhalert flutikasonpropionat. Dette kan også forekomme med andre kortikosteroider som metaboliseres</p>	<p>Samtidig behandling med Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og disse glukokortikoidene anbefales ikke, hvis ikke den mulige behandlingseffekten oppveier risikoen for systemiske kortikosteroideffekter (se pkt. 4.4). Dosereduksjon av glukokortikoidet bør vurderes, med nøye overvåking av lokale og systemiske effekter, eller bytte til et glukokortikoid som ikke er substrat for CYP3A4 (f. eks. beklometason). Dessuten kan progressiv dosereduksjon ved seponering av glukokortikoider måtte gjøres over en lengre periode. Effektene av høy systemisk flutikasoneksponering på plasmanivåene for ritonavir er</p>

	via P450 3A, f. eks. budesonid. Det er ukjent om kombinasjonen tripranavir medritonavir kan forårsake en større økning i flutikasoneksponering.	foreløpig ukjent.
--	---	-------------------

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

Tipranavir interagerer negativt med orale antikonseptiva. En alternativ, effektiv og sikker prevensjonsmetode bør derfor brukes under behandlingen (se pkt. 4.5).

Graviditet

Det finnes ingen data for bruk av tipranavir på gravide kvinner. Dyrestudier har vist reproduksjonstoksiske effekter (se pkt. 5.3). Risikoen for mennesker er ukjent. Tipranavir bør bare brukes under graviditet hvis de mulige fordelene ved behandlingen oppveier de potensielle risikoene for fosteret.

Amming

Det anbefales at HIV-smittede kvinner ikke under noen omstendighet ammer sine barn for å unngå postnatal overføring av HIV, og at ammende kvinner avslutter amming hvis behandling med Aptivus påbegynnes.

Fertilitet

Det finnes ikke kliniske data på fertilitet for tipranavir. Prekliniske studier med tipranavir viste ingen negative effekter på fertilitet (se pkt. 5.3).

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Svimmelhet, somnolens og fatigue har vært rapportert hos enkelte pasienter. Forsiktighet bør derfor anbefales ved bilkjøring og bruk av maskiner. Hvis pasienter opplever fatigue, svimmelhet eller somnolens bør de unngå potensielt farlige aktiviteter som bilkjøring og bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

Gastrointestinale plager som diaré og kvalme samt hyperlipidemi, var blant de vanligste rapporterte bivirkningene ved bruk av Aptivus. Nedsatt leverfunksjon og levertoksisitet var blant de mest alvorlige bivirkningene. Intrakraniell blødning (ICH) er kun observert etter markedsføring (se punkt 4.4).

Aptivus i kombinasjon med lavdose ritonavir har vært forbundet med rapporter på signifikant levertoksisitet. I fase III RESIST-studiene var frekvensen av transaminasestigninger signifikant forhøyet i tipranavir medritonavir-armen sammenlignet med komparator-armen. Det er derfor nødvendig med nøye monitorering av pasienter som behandles med Aptivus i kombinasjon med ritonavir (se pkt. 4.4).

Det foreligger for tiden begrensede data vedrørende bruken av Aptivus med lavdose ritonavir hos pasienter som også har hepatitt B eller C. Aptivus bør derfor brukes med forsiktighet hos pasienter med samtidig hepatitt B eller C infeksjon. Aptivus skal bare brukes i denne pasientpopulasjonen hvis den mulige fordelene oppveier den potensielle risikoen, og da med økt klinisk og laboratoriemessig monitorering.

Tabellarisk sammendrag av bivirkninger

Vurdering av bivirkninger utifra data fra HIV-1 studier er basert på erfaring fra alle fase II og III studier hos voksne pasienter, behandlet med 500 mg tipranavir med 200 mg ritonavir to ganger daglig (n=1397), og oppsummeres nedenfor etter organklasse og frekvens i henhold til følgende kategorier:

Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10000$ til $< 1/1000$)

Tabellarisk sammendrag av bivirkninger assosiert med Aptivus basert på kliniske studier og erfaring etter markedsføring.

Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
mindre vanlige	neutropeni, anemi, trombocytopeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
mindre vanlige	hypersensitivitet
Stoffskifte og ernæringsbetingende sykdommer	
vanlige	hypertriglyceridemi, hyperlipidemi
mindre vanlige	anoreksi, nedsatt appetitt, redusert vekt, forhøyet amylase i blodet, hyperkolesterolemi, diabetes mellitus, hyperglykemi
sjeldne	dehydrering
Psykiatriske lidelser	
mindre vanlige	insomnia, søvnforstyrrelser
Nevrologiske sykdommer	
vanlige	hodepine
mindre vanlige	svimmelhet, perifer neuropati, somnolens
sjeldne	intrakraniell blødning*
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
mindre vanlige	dyspné
Gastrointestinale sykdommer	
svært vanlige	diaré, kvalme
vanlige	oppkast, flatulens, abdominalsmerter, abdominal distensjon, dyspepsi
mindre vanlige	gastroøsofageal reflukssykdom, pankreatitt
sjeldne	forhøyet lipase
Sykdommer i lever og galleveier	
mindre vanlige	forhøyede leverenzym(er)(ALAT, ASAT), cytolytisk hepatitt, avvikende leverfunksjonstest (ALAT, ASAT), toksisk hepatitt
sjeldne	leversvikt (inkludert fatalt utfall), hepatitt, hepatisk steatose, hyperbilirubinemi
Hud og underhudssykdommer	
vanlige	utslett
mindre vanlige	pruritus, eksantem
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
mindre vanlige	myalgi, muskelspasmer
Sykdommer i nyre og urinveier	
mindre vanlige	nyresvikt

Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
vanlige	fatigue
mindre vanlige	pyreksi, influensalignende sykdom, utilpasshet

*se Beskrivelse av utvalgte bivirkninger «Blødning» for ytterligere informasjon.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Følgende kliniske sikkerhetstrekk (levertoksisitet, hyperlipidemi, blødninger, hudutslett) ble sett hyppigere blant tipranavir medritonavir-behandlede pasienter sammenlignet med pasienter i komparatorarmen i RESIST-studiene, eller har vært observert i forbindelse med behandling med tipranavir medritonavir. Den kliniske betydningen av disse observasjonene er ikke fullstendig undersøkt.

Levertoksisitet

Etter 48 ukers oppfølging, var frekvensen av grad 3 eller 4 ALAT og/eller ASAT avvik høyere i tipranavir medritonavir pasienter sammenlignet med pasienter i komparatorarmen (10 % respektive 3,4 %). Multivariatanalyser viste at baseline ALAT eller ASAT over DAIDS grad 1 og samtidig hepatitt B eller C infeksjon var risikofaktorer for disse stigningene. De fleste pasientene kunne fortsette behandlingen med tipranavir medritonavir.

Metabolske parametre

Vekt og nivåer av lipider og glukose i blodet kan øke i løpet av antiretroviral behandling (se pkt. 4.4).

Hyperlipidemi

Grad 3 eller 4 triglyseridstigninger forekom hyppigere i tipranavir medritonavir armen sammenlignet med komparatorarmen. Ved 48 uker var disse frekvensene 25,2 % av pasientene i tipranavir medritonavir armen og 15,6 % i komparatorarmen.

Blødning

Denne bivirkningen ble rapportert etter markedsføring, men er ikke observert i randomiserte, kontrollerte kliniske studier (n=6300).

RESIST-deltagere som fikk tipranavir medritonavir hadde tendens til økt risiko for blødning; ved 24 uker var den relative risikoen 1,98 (95 % KI=1,03, 3,80). Ved 48 uker falt den relative risikoen til 1,27 (95 % KI=0,74, 2,12). Det var ikke noe mønster for blødningstilfellene og ingen forskjell i koagulasjonsparametre mellom behandlingsgruppene. Betydningen av dette funnet overvåkes ytterligere.

Dødelig og ikke-dødelig intrakraniell blødning (ICH) har vært rapportert hos pasienter som har fått tipranavir. Mange av disse pasientene hadde andre medisinske tilstander eller fikk annen samtidig behandling som kan ha forårsaket eller bidratt til disse hendelsene. I enkelte tilfeller kan imidlertid ikke betydningen av tipranavir utelukkes. Det er ikke observert noe mønster av unormale hematologiske parametre eller koagulasjonsparametre hos pasientene generelt, heller ikke forut for utviklingen av ICH. Rutinemessig måling av koagulasjonsparametre er derfor for tiden ikke indisert ved oppfølging av pasienter som får Aptivus.

Økt risiko for ICH har tidligere vært observert hos pasienter med avansert HIV-sykdom/AIDS, slik som pasientene som ble behandlet i kliniske studier med Aptivus.

Hudutslett

En interaksjonsstudie hos kvinner med tipranavir i kombinasjon med lavdose ritonavir og etinyløstradiol/noretindron viste en høy frekvens av ikke- alvorlige hudutslett. I RESIST-studiene var risikoen for hudutslett lik i tipranavir medritonavir- og komparator-armene (henholdsvis 16,3 % og 12,5 %; se pkt. 4.4). Ingen tilfeller av Stevens-Johnsson syndrom eller toksisk epidermal nekrolyse har vært rapportert i det kliniske utviklingsprogrammet for tipranavir.

Avvikende laboratoriefunn

Frekvensene for betydelig avvikende kliniske laboratoriefunn (grad 3 eller 4) rapportert hos minst 2 % av pasientene i tipranavir medritonavir-armene i fase III kliniske studier (RESIST-1 og RESIST-2) etter 48 uker, var forhøyet ASAT (6,1 %), forhøyet ALAT (9,7 %), forhøyet amylase (6,0 %), forhøyet kolesterol (4,2 %), forhøyede triglyserider (24,9 %) og redusert nivå av hvite blodceller (5,7 %).

Forhøyet CK, myalgi, myositt og, sjeldnere, rhabdomyolyse, har vært rapportert for proteasehemmere, særlig i kombinasjon med nukleosid revers transkriptasehemmere.

Hos HIV-infiserte pasienter med alvorlig immunsvikt ved start av antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART), kan en inflammatorisk reaksjon til asymptomatiske eller residuale opportunistiske patogener oppstå. Autoimmune sykdommer (som Graves sykdom og autoimmun hepatitt) har også vært rapportert. Tidspunktet for når disse hendelsene inntreffer er imidlertid mer variabelt, og slike reaksjoner kan oppstå flere måneder etter behandlingsstart (se pkt. 4.4). Reaktivering av herpes simplex og herpes zoster virusinfeksjoner ble observert i RESIST-studiene.

Tilfeller av osteonekrose er rapportert, særlig hos pasienter med generelt kjente risikofaktorer, fremskreden HIV-sykdom eller langtidseksponering overfor antiretroviral kombinasjonsbehandling (CART). Hyppigheten av dette er ikke kjent (se pkt. 4.4).

Pediatrik populasjon

I en åpen, dosefinnende klinisk studie på tipranavir pluss ritonavir (studie 1182.14), fikk 62 barn i alderen 2 til 12 år Aptivus mikstur. Generelt var bivirkningene de samme som de som ble sett hos voksne, med unntak av oppkast, utslett og feber, som ble rapportert hyppigere hos barn enn hos voksne. De hyppigst rapporterte moderate eller alvorlige bivirkningene fra 48-ukers analysen er vist nedenfor.

Hyppigst rapporterte moderate eller alvorlige bivirkninger hos barn i alderen 2 til <12 år (rapportert hos 2 eller flere barn, studie 1182.14, analyser ved uke 48, fullt analysesett).

Totalt behandlede pasienter (N)	62
Bivirkninger [N(%)]	
Diaré	4 (6,5)
Oppkast	3 (4,8)
Kvalme	3 (4,8)
Abdominal smerter ¹	3 (4,8)
Feber	4 (6,5)
Utslett ²	4 (6,5)
Økning i gamma GT	4 (6,5)
Økning i ALAT	2 (3,2)
Anemi	2 (3,2)

¹ Inkluderer abdominalsmerter (N=1), dysfagi (N=1) og epigastrisk ubehag (N=1).

² Utslett omfatter ett eller flere av følgende uttrykk: hudutslett, erupsjoner, makulært utslett, papuløst utslett, erytem, makulopapuløst utslett, kløende utslett, og urtikaria.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det er svært begrenset erfaring med overdosering med tipranavir hos menneske. Ingen spesifikke tegn eller symptomer på overdosering er kjent. Generelt kan overdosering resultere i en høyere frekvens og mer alvorlige bivirkninger.

Det finnes intet kjent antidot for overdosering med tipranavir. Behandling av overdosering bør bestå av standard støttebehandling, inkludert monitorering av vitale tegn og observasjon av pasientens kliniske tilstand. Hvis indisert, kan uabsorbert tipranavir elimineres ved emese eller ventrikkelskylling. Aktivt kull kan også anvendes som hjelp for å fjerne uabsorbert substans. Siden tipranavir er proteinbundet i utstrakt grad, vil dialyse sannsynligvis ikke bidra signifikant til å fjerne legemidlet.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: antivirale midler til systemisk bruk, proteasehemmere, ATC-kode: J05A E09

Virkningsmekanisme

Det humane immunsviktviruset (HIV-1) koder en aspartylprotease som er nødvendig for spaltning og modning av virale proteinforstadier. Tipranavir er en ikke-peptid hemmer av HIV-1 proteasen som hemmer viral replikasjon ved å hindre modningen av virale partikler.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Tipranavir hemmer replikasjonen av HIV-1 laboratoriestammer og kliniske isolater i akutte modeller av T-celle infeksjon, med henholdsvis 50 % og 90 % effektiv konsentrasjon (EC₅₀ og EC₉₀) i områdene 0,03 til 0,07 µM (18-42 ng/ml) og 0,07 til 0,18 µM (42-108 ng/ml). Tipranavir viser antiviral aktivitet *in vitro* mot et bredt panel av HIV-1 gruppe M non-clade B isolater (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Gruppe O og HIV-2 isolater har redusert følsomhet *in vitro* for tipranavir med EC₅₀ verdier i området 0,164-1 µM, respektive 0,233-0,522 µM. Proteinbindingsstudier har vist at den antivirale aktiviteten av tipranavir reduseres gjennomsnittlig 3,75 ganger under forhold hvor humant serum er til stede.

Resistens

Utviklingen av resistens overfor tipranavir er langsom og kompleks. I et *in vitro* resistenseksperiment, ble et HIV-isolat som var 87 ganger resistent overfor tipranavir selektert etter 9 måneder, og inneholdt 10 mutasjoner i proteasen: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V samt en mutasjon i gag polyprotein CA/P2 spaltningssstedet. Revers genetiske eksperimenter viste at tilstedeværelsen av 6 mutasjoner i proteasen (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) var nødvendig for å utvikle > 10 ganger resistens overfor tipranavir, mens den fullstendige 10-mutasjonsgenotypen medførte 69 ganger resistens overfor tipranavir. Det er en omvendt korrelasjon *in vitro* mellom graden av resistens overfor tipranavir og virusets kapasitet til replikasjon. Rekombinante virus som viser ≥ 3 ganger resistens overfor tipranavir vokser ved mindre enn 1 % av hastigheten som er vist for villtype HIV-1 under samme betingelser. Tipranavir-resistente virus som oppstår *in vitro* fra villtype HIV-1 viser redusert følsomhet overfor proteasehemmerne amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir og ritonavir, men forblir følsomme overfor sakinavir.

Gjennom en serie multiple, trinnvise regresjonsanalyser av genotyper fra før og under behandling i alle kliniske studier, har 16 aminosyrer blitt assosiert med redusert tipranavirfølsomhet og/eller redusert virologisk respons ved 48 uker: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D OG 84V. Kliniske isolater som viste en ≥ 10 ganger redusert tipranavirfølsomhet inneholdt 8 eller mer tipranavirassosierte mutasjoner. I fase II og III kliniske studier har 276 pasienter med på-behandling-genotyper vist at de dominerende mutasjonene som oppstår ved tipranavir behandling er L33F/I/V, V82T/L OG I84V. Vanligvis kreves en kombinasjon av alle disse tre for redusert følsomhet. Mutasjoner ved posisjon 82 oppstår via to veier: en fra en eksisterende mutasjon 82A som selekterer til 82T, den andre fra villtype 82V til 82L.

Kryssresistens

Tipranavir bevarer signifikant antiviral aktivitet (< 4 ganger resistens) mot de fleste HIV-1 kliniske isolater som etter behandling viser redusert følsomhet overfor de allerede godkjente proteasehemmerne amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir og saquinavir. Mer enn 10 ganger resistens overfor tipranavir er uvanlig (< 2,5 % av testede isolater) i virus fra bredt behandlede pasienter som har fått flere peptidproteasehemmere.

EKG evaluering

Effekt på QTcF intervallet av tipranavir med lavdose ritonavir ble evaluert i en studie der 81 friske personer fikk følgende behandlinger to ganger daglig i 2.5 dager: tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir i over-terapeutisk dose (750/200 mg) og placebo/ritonavir (-/200 mg). Etter baseline og placebo justeringer var maksimal gjennomsnitt QTcF endring 3.2 ms (1-sidig 95% Øvre CI: 5.6 ms) for 500/200 mg dosen og 8.3 ms (1-sidig 95% Øvre CI: 10.8 ms) for den over-terapeutiske 750/200 mg dosen. Terapeutisk dose tipranavir med lavdose ritonavir forlenger derfor ikke QTc intervallet, men over-terapeutisk dose kan derimot gjøre det.

Kliniske farmakodynamiske data

Denne indikasjonen er basert på resultater fra én fase II-studie som undersøkte farmakokinetikk, sikkerhet og effekt av Aptivus mikstur hos overveiende behandlingserfarne barn i alderen 2 til 12 år.

De følgende kliniske data er utledet fra analyser av 48 ukers data fra pågående studier (RESIST-1 og RESIST-2) som måler effekten på plasma HIV RNA nivå og CD4 celler. RESIST-1 og RESIST-2 er pågående, randomiserte, åpne multisenterstudier med HIV-positiv tre-klasse-behandlingserfarne pasienter, som undersøker behandling med tipranavir 500 mg med lavdose ritonavir 200 mg) 2 ganger daglig pluss et optimalisert bakgrunnsregime (OBR) individuelt definert for den enkelte pasient, basert på genotypisk resistenstesting og pasientens historie. Sammenligningsregimet (komparatorregimet) omfattet en ritonavir-"boosted" proteasehemmer (PI) (også individuelt definert) pluss et OBR. Ritonavir-"boosted" proteasehemmer ble valgt blant saquinavir, amprenavir, indinavir eller lopinavir/ritonavir.

Alle pasienter hadde tidligere fått minst to PI-baserte antiretrovirale regimer og hadde ikke effekt av et PI-basert regime ved studiens start. Minst en primær protease genmutasjon fra 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V eller 90M måtte være tilstede ved baseline, med ikke mer enn to mutasjoner på kodon 33, 82, 84 eller 90.

Etter uke 8 hadde pasienter i komparatorarmen som møtte protokollkriteriene for initialt manglende virologisk respons, mulighet for å avslutte behandlingen og bytte til tipranavir medritonavir i en separat rollover-studie.

De 1483 pasientene inkludert i den primære analysen hadde en median alder på 43 år (17-80 år), var 86 % menn, 75 % hvite, 13 % svarte og 1 % asiatiske. I tipranavir - og komparatorarmen var median baseline CD4 tall henholdsvis 158 og 166 celler/mm³ (intervall 1-1893 og 1-1184 celler/mm³); median baseline HIV-1 RNA var henholdsvis 4,79 og 4,80 log₁₀ kopier/ml (intervall 2,34-6,52 og 2,01-6,76 log₁₀ kopier/ml).

Pasientene var tidligere eksponert for et median antall på 6 NRTIs, 1 NNRTI og 4 PIs. I begge studiene var totalt 67 % av pasientvirus resistente og 22 % var muligens resistente overfor de forhåndsvalgte komparator proteasehemmerne. Totalt 10 % av pasientene hadde tidligere brukt enfuvirtid. Pasientene hadde baseline HIV-1 isolater med en median på 16 HIV-1 protease genmutasjoner, inkludert et median antall på 3 primære protease genmutasjoner D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V og L90M. Med hensyn på mutasjoner på kodon 33, 82, 84 og 90, hadde ca. 4 % ingen mutasjoner, 24 % hadde mutasjoner ved kodon 82 (mindre enn 1 % hadde mutasjon V82L) og 90, 18 % hadde mutasjoner ved kodon 84 og 90 og 53 % hadde minst en nøkkelmutasjon ved kodon 90. En pasient i tipranavir-armen hadde fire mutasjoner. I tillegg hadde majoriteten av pasientene mutasjoner assosiert med både NRTI og NNRTI resistens. Baseline fenotypisk følsomhet ble undersøkt i 454 baseline pasientprøver. Det var en gjennomsnittlig reduksjon i følsomhet på 2 ganger villtypen (WT) for tipranavir, 12 ganger WT for amprenavir, 55 ganger WT

for atazanavir, 41 ganger WT for indinavir, 87 ganger WT for lopinavir, 41 ganger WT for nelfinavir, 195 ganger WT for ritonavir og 20 ganger WT for saquinavir.

Kombinert 48 ukers behandlingsrespons (kombinert endepunkt definert som pasienter med bekreftet ≥ 1 log RNA fall fra baseline og uten bevis for behandlingssvikt) for begge studiene var 34 % i tipranavir medritonavir-armen og 15 % i komparatorarmen. Behandlingsrespons for totalpopulasjonen (vist som enfuvirtid-bruk), og detaljert ved PI strata for subgruppen av pasienter med genotypisk resistente stammer, presenteres i tabellen under.

Behandlingsrespons* ved uke 48 (RESIST-1 og RESIST-2 studiene med behandlingserfarne pasienter samlet)

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

* Kombinert endepunkt definert som pasienter med et bekreftet 1 log RNA fall fra baseline og uten bevis for behandlingssvikt

** Komparator-PI/RTV: LPV/r 400 mg/100 mg to ganger daglig (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg to ganger daglig (n=23), SQV/r 1000 mg/100 mg to ganger daglig eller 800 mg/200 mg to ganger daglig (n=162), APV/r 600 mg/100 mg to ganger daglig (n=194)

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

Kombinert 48 ukers median tid til behandlingssvikt var for begge studier 115 dager i tipranavir medritonavir-armen og 0 dager i komparator-armen (ingen behandlingsrespons ble regnet som dag 0).

Ved 48 ukers behandling var andelen pasienter i tipranavir medritonavir-armen sammenlignet med komparator PI/ritonavir-armen med HIV-1 RNA < 400 kopier/ml, henholdsvis 30 % og 14 %, og med HIV-1 RNA < 50 kopier/ml, 23 % respektive 10 %. Blant alle randomiserte og behandlede pasienter, var median endring fra baseline i HIV-1 RNA ved siste måling opp til uke 48, -0,64 log₁₀ kopier/ml hos pasienter som fikk tipranavir medritonavir mot -0,22 log₁₀ kopier/ml i komparator PI/ritonavir-armen.

Blant alle randomiserte og behandlede pasienter, var median endring fra baseline i CD4+ celtall ved siste måling opp til uke 48, +23 celler/mm³ hos pasienter som fikk tipranavir medritonavir (N=740) mot +4 celler/mm³ i komparator PI/ritonavir-armen (N=727).

Kombinasjonen tipranavir med lavdose ritonavir ble vist bedre enn komparator-armen proteasehemmer/ritonavir for alle effektparametre ved uke 48. Det er ikke vist at tipranavir er bedre enn disse forsterkede komparator proteasehemmerne hos pasienter med stammer som er følsomme for

disse proteasehemmerne. Data fra RESIST viser også at tipranavir med lavdose ritonavir gir en bedre behandlingsrespons ved 48 uker når det optimale bakgrunnsregimet inneholder genotypisk tilgjengelig antiretrovirale legemidler (f. eks. enfuvirtid).

Det foreligger for tiden ingen resultater fra kontrollerte studier som evaluerer effekten av tipranavir på den kliniske progresjonen av HIV.

Pediatrisk populasjon

HIV-positive barn i alderen 2 til og med 18 år ble undersøkt i en randomisert, åpen multisenterstudie (studie 1182.14). Pasientene skulle ha en HIV-1 RNA-konsentrasjon på minimum 1500 kopier/ml ved baseline, ble stratifisert etter alder (2 til < 6 år, 6 til < 12 år og 12 til 18 år), og ble randomisert til å få ett av to tipranavir medritonavir doseregimer: dosen $375\text{mg}/\text{m}^2/150\text{ mg}/\text{m}^2$, sammenlignet med dosen $290\text{ mg}/\text{m}^2/115\text{ mg}/\text{m}^2$, samt bakgrunnsbehandling med minimum to antiretrovirale legemidler som ikke er proteasehemmere, optimalisert med genotypisk resistenstesting ved baseline. Alle pasientene fikk Aptivus mikstur initialt. Barn som var 12 år eller eldre, og fikk den maksimale dosen på $500\text{ mg}/200\text{ mg}$ to ganger daglig, kunne endre til Aptivus kapsler fra studiedag 28. Studien evaluerte farmakokinetikk, sikkerhet og toleranse, samt virologisk og immunologisk respons etter 48 uker.

Tilgjengelige kliniske data støtter ikke bruk av Aptivus mikstur til ungdom eller voksne. Sammenlignet med kapslene er tipranavireksponeringen høyere ved administrering av samme dose som mikstur (se pkt. 5.2). På grunn av dette, og på grunn av det høye innholdet av vitamin E i miksturen, kan risikoen for bivirkninger (type, frekvens og/eller alvorlighetsgrad) være høyere enn for kapselformuleringen. Hos pasienter under 12 år er imidlertid mikstur det eneste tilgjengelige behandlingsalternativet for tipranavir, fordi data på sikkerhet og effekt av Aptivus kapsler hos barn under 12 år ikke foreligger. Siden Aptivus kapsler og mikstur ikke er bioekvivalente, kan ikke resultater fra miksturen ekstrapoleres til kapslene (se også pkt. 5.2). Videre kan man ikke oppnå hensiktsmessig dosejustering med kapselformuleringen hos pasienter med en kroppsoverflate på mindre enn $1,33\text{ m}^2$. Disse faktorene fører til konklusjonen om at fordelene kun oppveier mulig risiko ved Aptivus mikstur hos barn mellom 2 og 12 år uten andre behandlingsalternativer (se pkt. 4.1).

Karakteristika ved baseline og de viktigste effektresultatene ved 48 uker hos de barna som fikk Aptivus mikstur, er vist i tabellene nedenfor.

Karakteristika ved baseline for pasienter i alderen 2 - <12 år, behandlet med Aptivus mikstur

Variabel		Verdi
Antall pasienter		62
Alder-median (år)		8,1
Kjønn	% hankjønn	59,7 %
Rase	% hvite	71,0 %
	% sorte	25,8 %
	% asiatiske	3,2 %
Baseline HIV-1 RNA (log ₁₀ kopier/ml)	Median (min – maks)	4,8 (3,3 – 6,0)
	% med VL > 100 000 kopier/ml	37,1 %
Baseline CD4+ (celler/mm ³)	Median (min – maks)	600 (24 – 2578)
	% ≤ 200	15,5 %
Baseline % CD4+ celler	Median (min – maks)	21,9 % (1,5 % – 44,0 %)
Tidligere ADI*	% med kategori C	48,4 %
Behandlingshistorie	% med enhver ARV	96,8 %
	Median # tidligere NRTIs	4
	Median # tidligere NNRTIs	1
	Median # tidligere PIs	1

*AIDS-definerende sykdom ("AIDS defining illness")

De viktigste effektresultatene etter 48 uker for pasienter i alderen 2 - <12 år, behandlet med Aptivus mikstur

Endepunkt	Resultater
Antall pasienter	62
Primært effektendepunkt: % med VL < 400	50,0 %
Median endring i log ₁₀ HIV-1 RNA (kopier/ml) fra baseline	-2,06
Median endring i CD4+ celletall (celler/mm ³) fra baseline	167
Median endring i % CD4+ celler fra baseline	5 %

Analyser av tipranavir resistens hos behandlingserfarne pasienter

Tipranavir medritonavir responsrater i RESIST-studiene ble vurdert med hensyn på baseline genotype og fenotype. Forholdet mellom baseline fenotypisk følsomhet overfor tipranavir, primære PI mutasjoner, proteasemutasjoner ved kodon 33, 82, 84 og 90, tipranavir resistens-assosierte mutasjoner og respons på tipranavir medritonavir behandling ble evaluert.

Det er viktig å merke seg at pasientene i RESIST-studiene hadde et spesifikt mutasjonsmønster ved baseline med minst en primær protease genmutasjon blant kodon 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V eller 90 M, og ikke mer enn to mutasjoner ved kodon 33, 82, 84 eller 90.

Følgende observasjoner ble gjort:

– *Primære PI mutasjoner*

Det ble utført analyser for å vurdere virologisk resultat ved antall primære PI mutasjoner (enhver forandring ved proteasekodon 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 og 90) ved baseline. Responsratene var høyere hos tipranavir medritonavir-pasienter enn komparator ritonavir-forsterket PI i nye enfuvirtid-pasienter eller pasienter uten nytt enfuvirtid. Uten nytt enfuvirtid begynte imidlertid enkelte pasienter å tape antiviral aktivitet mellom uke 4 og 8.

– *Mutasjoner ved protease kodon 33, 82, 84 og 90*

Redusert virologisk respons ble observert hos pasienter med virusstammer med to eller flere mutasjoner ved HIV protease kodon 33, 82, 84 eller 90 og som ikke fikk nytt enfuvirtid.

– *Tipranavir resistens-assosierte mutasjoner*

Virologisk respons på tipranavir medritonavir terapi har vært undersøkt ved hjelp av en tipranavir-assosiert mutasjonsscore basert på baseline genotype hos pasienter som deltok i RESIST-1 og RESIST-2 studiene. Denne scoren (telling av de 16 aminosyrene som assosieres med redusert tipranavir følsomhet og/eller redusert virusmengde respons: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D og 84V) ble anvendt på baseline virale protease-sekvenser. Det er vist en korrelasjon mellom tipranavir mutasjonsscore og respons på tipranavir medritonavir terapi ved uke 48.

Denne scoren er bestemt for den utvalgte RESIST pasientpopulasjonen som hadde spesifikke mutasjons inklusjonskriterier og ekstrapolering til en større populasjon må derfor gjøres med forsiktighet.

Ved 48 uker oppnådde en større andel av pasientene som fikk tipranavir medritonavir behandlingsrespons sammenlignet med komparator proteasehemmer/ritonavir for nesten alle mulige kombinasjoner av genotypiske resistensmutasjoner (se tabell under)

Andel pasienter med behandlingsrespons ved uke 48 (bekreftet $\geq 1 \log_{10}$ kopier/ml reduksjon i virusmengde sammenlignet med baseline), etter tipranavir baseline mutasjonsscore og enfuvirtid bruk hos RESIST pasienter

	Nytt ENF	Ikke nytt ENF*
Antall TPV score mutasjoner**	TPV/r	TPV/r
0,1	73 %	53 %
2	61 %	33 %
3	75 %	27 %
4	59 %	23 %
≥ 5	47 %	13 %
Alle pasienter	61 %	29 %

*Omfatter pasienter som ikke fikk ENF og de som allerede ble behandlet med og fortsatte med ENF.

** Mutasjoner i HIV protease ved posisjoner L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D eller I84V
ENF Enfuvirtid; TPV/r Tipranavir medritonavir

Vedvarende fall i HIV-1 RNA opp til uke 48 ble hovedsakelig observert hos pasienter som fikk tipranavir medritonavir og nytt enfuvirtid. Hvis pasientene ikke fikk tipranavir medritonavir med nytt enfuvirtid, ble det observert redusert behandlingsrespons ved uke 48, relativt til ny enfuvirtid-bruk (se tabell under).

Gjennomsnittlig reduksjon i virusmengde fra baseline til uke 48, etter tipranavir baseline mutasjonsscore og enfuvirtid-bruk hos RESIST pasienter

	Nytt ENF	Ikke nytt ENF*
Antall TPV score mutasjoner**	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
Alle pasienter	-2,0	-1,0

*Omfatter pasienter som ikke fikk ENF og de som allerede ble behandlet med og fortsatte med ENF.

** Mutasjoner i HIV protease ved posisjoner L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D eller I84V
ENF Enfuvirtid; TPV/r Tipranavir medritonavir

– Tipranavir fenotypisk resistens

Økende baseline fenotypisk endring for tipranavir i isolater er korrelert til redusert virologisk respons. Isolater med baseline endring på > 0 til 3 ganger anses som følsomme; isolater med > 3 til 10 ganger endring har redusert følsomhet; isolater med > 10 ganger endring er resistente.

Konklusjoner angående relevansen av spesielle mutasjoner eller mutasjonsmønster vil kunne endres med ytterligere data, og det anbefales alltid å konsultere gjeldende tolkingssystemer for analyse av resistens testresultater.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

For å oppnå effektive plasmakonsentrasjoner av tipranavir og et doseringsregime på 2 ganger daglig, er det nødvendig å administrere tipranavir sammen med lav dose ritonavir 2 ganger daglig (se pkt. 4.2). Ritonavir virker ved å hemme hepatisk cytokrom P450 CYP3A, den intestinale P-glykoprotein (P-gp) efflukspumpen og muligens også intestinalt cytokrom P450 CYP3A. Som vist i en dosevariasjonsstudie med 113 HIV-negative friske menn og kvinner, øker ritonavir AUC_{0-12h}, C_{max} og C_{min} og reduserer clearance for tipranavir. Tipranavir 500 mg administrert sammen med ritonavir (200 mg) 2 ganger daglig kunne forbindes med en 29 ganger økning i det geometriske gjennomsnitt av laveste morgen "steady state" plasmakonsentrasjon ("through" plasmakonsentrasjon) sammenlignet med tipranavir 500 mg 2 ganger daglig uten ritonavir.

Absorpsjon

Absorpsjonen av tipranavir er begrenset hos menneske, selv om ingen absolutte data er tilgjengelig. Tipranavir er et P-gp substrat, en svak P-gp inhibitor og synes også å indusere P-gp kraftig. Data antyder at selv om ritonavir er en P-gp inhibitor, er nettoeffekten av Aptivus med lavdose ritonavir, i foreslått doseringsregime ved steady state, P-gp induksjon. Maksimal plasmakonsentrasjon oppnås 1 til 5 timer etter administrering avhengig av anvendt dose. Ved gjentatt dosering er tipranavir plasmakonsentrasjonene lavere enn antatt fra enkeltdose data, sannsynligvis på grunn av enzyminduksjon. Steady state oppnås hos de fleste personer etter 7 dagers dosering. Tipranavir, gitt sammen med lavdose ritonavir, viser lineær farmakokinetikk ved steady state.

Dosering av Aptivus kapsler 500 mg to ganger daglig sammen med 200 mg ritonavir to ganger daglig i 2 til 4 uker uten måltidsrestriksjon ga en gjennomsnittlig maksimal plasmakonsentrasjon av tipranavir (C_{max}) på 94,8 ± 22,8 µM for kvinnelige pasienter (n=14) og 77,6 ± 16,6 µM for mannlige pasienter (n=106) ca. 3 timer etter inntak. Gjennomsnittlig steady-state "trough" konsentrasjon før morgendosen var 41,6 ± 24,3 µM for kvinnelige pasienter og 35,6 ± 16,7 µM for mannlige pasienter. Tipranavir AUC over et 12 timers doseringsintervall var i gjennomsnitt 851 ± 309 µM·time

(CL=1,15 l/time) for kvinnelige pasienter og $710 \pm 207 \mu\text{M} \cdot \text{time}$ (CL=1,27 l/time) for mannlige pasienter. Gjennomsnittlig halveringstid var 5,5 (kvinner) eller 6,0 timer (menn).

Effektene av mat på oral absorpsjon

Mat bedrer tolerabiliteten av tipranavir med ritonavir. Aptivus, gitt sammen med ritonavir, bør derfor tas til mat.

Absorpsjonen av tipranavir, gitt sammen med lavdose ritonavir, reduseres ved samtidig bruk av antacida.

Distribusjon

Tipranavir bindes i høy grad til plasmaproteiner (>99,9 %). I kliniske utvalg av friske frivillige og HIV-1 positive personer som fikk tipranavir uten ritonavir, var gjennomsnittlig ubundet fraksjon i plasma lik i de to populasjonene (friske frivillige $0,015 \% \pm 0,006 \%$, HIV-positive personer $0,019 \% \pm 0,076 \%$). Total tipranavir plasmakonsentrasjoner i disse utvalgene varierte i området 9 til $89 \mu\text{M}$. Ubundet fraksjon tipranavir syntes å være uavhengig av den totale konsentrasjonen i dette konsentrasjonsområdet.

Ingen studier er utført for å undersøke distribusjonen av tipranavir til cerebrospinalvæsken eller semen.

Biotransformasjon

In vitro metabolismestudier i humane levermikrosomer, indikerte at CYP3A er den dominerende CYP isoformen som er involvert i metabolismen av tipranavir.

Clearance av tipranavir falt etter tillegg av ritonavir, noe som kan skyldes redusert first-pass clearance av substansen i gastrointestinaltrakten eller i leveren.

Metabolismen av tipranavir ved samtidig bruk av lavdose ritonavir er minimal. I en human ^{14}C -tipranavir studie (500 mg ^{14}C -tipranavir med 200 mg ritonavir, 2 ganger daglig) dominerte uforandret tipranavir og utgjorde 98,4 % eller mer av den totale radioaktiviteten i plasma 3, 8 og 12 timer etter dosering. Kun noen få metabolitter ble funnet i plasma, alle på spornivå (0,2 % eller mindre av radioaktiviteten i plasma). I feces representerte uforandret tipranavir hoveddelen av den fekale radioaktiviteten (79,9 % av fekal radioaktivitet). Hovedmetabolitten i feces, 4,9 % av fekal radioaktivitet (3,2 % av dosen), var en hydroksylmetabolitt av tipranavir. Kun spor av uforandret tipranavir (0,5 % av radioaktiviteten i urin) ble funnet i urin. Hovedmetabolitten i urin, 11 % av radioaktiviteten i urin (0,5 % av dosen) var et glukuronidkonjugat av tipranavir.

Eliminasjon

Administrering av ^{14}C -tipranavir til personer (n=8) som fikk 500 mg tipranavir med 200 mg ritonavir 2 ganger daglig dosert til steady state, viste at mest radioaktivitet (median 82,3 %) ble utskilt i feces, mens bare 4,4 % (median) av administrert radioaktiv dose ble gjenfunnet i urin. Dessuten ble mest radioaktivitet (56 %) utskilt mellom 24 og 96 timer etter dosering. Effektiv gjennomsnittlig eliminasjonshalveringstid av tipranavir medritonavir hos friske frivillige (n=67) og HIV-infiserte voksne pasienter (n=120) var henholdsvis ca. 4,8 og 6,0 timer ved steady state etter en dose på 500 mg/200 mg 2 ganger daglig sammen med et lett måltid.

Spesielle populasjoner

Selv om tilgjengelige data for tiden er utilstrekkelige til en definitiv analyse, antyder de at farmakokinetikken er uforandret hos eldre mennesker og sammenlignbar mellom raser. Derimot viste en evaluering av steady state plasma bunnkonsentrasjoner ("trough" konsentrasjoner) av tipranavir 10-14 timer etter dosering i RESIST-1 og RESIST-2 studiene at kvinner generelt hadde høyere tipranavir-konsentrasjoner enn menn. Etter 4 uker med Aptivus 500 mg med 200 mg ritonavir (to ganger daglig), var median plasma bunnkonsentrasjon av tipranavir $43,9 \mu\text{M}$ hos kvinner og $31,1 \mu\text{M}$ hos menn. Konsentrasjonsforskjellen krever ingen dosejustering.

Nedsatt nyrefunksjon

Farmakokinetikken av tipranavir er ikke undersøkt hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon. Siden renal utskillelse av tipranavir er ubetydelig, forventes det ingen reduksjon i total utskillelse fra kroppen hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Nedsatt leverfunksjon

I en studie som sammenlignet 9 pasienter med mild (Child-Pugh A) nedsatt leverfunksjon med 9 kontroller, økte eksponeringen av tipranavir og ritonavir både etter enkelt og multipl dosering hos pasienter med nedsatt leverfunksjon, men var fremdeles innen området observert i kliniske studier. Det kreves ingen dosejustering hos pasienter med mild nedsatt leverfunksjon, men pasientene bør monitoreres nøye (se pkt. 4.2 og 4.4).

Påvirkningen av moderat (Child-Pugh B) eller alvorlig (Child-Pugh C) nedsatt leverfunksjon på farmakokinetikken av tipranavir eller ritonavir etter multipl dosering har så langt ikke vært undersøkt. Tipranavir er kontraindisert ved moderat eller alvorlig nedsatt leverfunksjon (se pkt. 4.2 og 4.3).

Pediatrisk populasjon

Miksturen er vist å ha større biotilgjengelighet enn myke kapsler.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Dyretoksikologiske studier er gjennomført med tipranavir alene hos mus, rotte og hund, og administrert sammen med ritonavir (3,75:1 w/w ratio) hos rotte og hund. Studier med samtidig administrering av tipranavir og ritonavir viste ingen ytterligere toksikologiske effekter enn de som ble sett i toksikologiske studier med tipranavir alene.

De dominerende effektene ved gjentatt administrering av tipranavir på tvers av alle dyrearter som inngikk i studiene var fra gastrointestinkanalen (oppkast, løs avføring, diaré) og leveren (hypertrofi). Effektene var reversible ved avslutning av behandlingen. Ytterligere forandringer inkluderte blødning ved høye doser hos rotte (spesifikt for gnagere). Blødning observert hos rotter var assosiert med forlenget protrombintid (PT), aktivert partiell tromboplastintid (APTT) og en reduksjon i noen vitamin K-avhengige faktorer. Samtidig administrering med tipranavir og vitamin E i formen TPGS (d-alfa-tokoferol polyetylen glykol 1000 suksinat) fra 2,322 IE/m² og oppover i rotter, resulterte i en signifikant økning i koagulasjonsparametre, blødningstilfeller og død. Prekliniske studier med tipranavir hos hunder har ikke vist effekt på koagulasjonsparametre. Det finnes ikke studier med samtidig administrering av tipranavir og vitamin E hos hunder.

De fleste effektene observert i toksisitetstudier med gjentatt dosering forekom ved systemiske eksponeringsnivåer ekvivalente med, eller under humant eksponeringsnivå ved anbefalt klinisk dose.

I *in vitro* studier ble det vist at tipranavir hemmer trombocyttaggregasjon ved bruk av humane trombocytter (se pkt. 4.4) og tromboxan A2 binding i en *in vitro* cellemodell ved konsentrasjoner tilsvarende eksponeringen observert hos pasienter behandlet med Aptivus medritonavir. Den kliniske betydningen av disse funnene er ikke kjent.

I en studie i rotte med systemisk eksponeringsnivå av tipranavir (AUC) tilsvarende human eksponering ved anbefalt klinisk dose, ble det ikke observert noen uønskede effekter på parring eller fertilitet. Ved doser som ga et systemisk eksponeringsnivå hos mordyret likt eller lavere nivået ved anbefalt klinisk dose, forårsaket tipranavir ikke teratogene effekter. Ved tipranavireksponering hos rotte tilsvarende 0,8 ganger human eksponering ved klinisk dose, ble føtal toksisitet (reduert sternebraossifikasjon og kroppsvekt) observert. I pre- og postnatale utviklingsstudier med tipranavir hos rotte, ble veksthemming i avkommet observert ved maternotoksiske doser tilsvarende 0,8 ganger human eksponering.

Karsinogenitetsstudier med tipranavir hos mus og rotte viste tumorogent potensiale spesifikt for disse dyreartene. Funnene anses ikke å ha klinisk relevans. Tipranavir viste ingen genetisk toksisitet i et batteri av *in vitro* og *in vivo* tester.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Makrogol
Vitamin E-polyetylenglykolsuksinat
Vann, rensed
Propylenglykol
Mono-/diglyserider av kapryl-/ kaprinsyre
Sukralose
Mintsmør (smakstilsetning)
Karamellsmør (smakstilsetning)
Askorbinsyre

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

30 måneder

Brukstid etter anbrudd: 60 dager. Det anbefales at pasienten noterer dato for anbrudd på etiketten og/eller ytteremballasjen.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares ikke under 15 °C.
Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Brun glassflaske, med to-delt barnesikret lukkeanordning av plast (ytre skall polyetylen med høy tetthet (HDPE), indre skall polypropylenresin, med en skumforing av laminert polyetylen). Hver pakning inneholder 1 flaske med 95 ml mikstur, oppløsning og leveres med en klar 5 ml oral sprøyte av polypropylen, HDPE sprøytehette og en klar LDPE flaske-sprøyteadapter.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Før Aptivus tas må det kontrolleres at miksturen er klar og om det er krystaller eller andre partikler på bunnen av flasken. En liten mengde krystaller kan observeres i flasken, uten at det påvirker produktets effekt eller sikkerhet. Hvis krystaller observeres, ses de som regel som et papirtynt lag på bunnen av flasken når den oppbevares stående. Dosering ved hjelp av måleredskap forblir nøyaktig selv om krystaller observeres. Hvis det er mer enn et tynt lag av krystaller på bunnen av flasken, eller det er usikkerhet om mengden observerte krystaller, bør flasken returneres for erstatning så raskt som mulig. Inntil flasken er byttet skal pasienten fortsette å ta den vanlige miksturdosen. Pasienten bør instrueres i å kontrollere nøye for krystaller.

Nøyaktig dose måles opp ved hjelp av medfølgende målesprøyte og adapter slik:

1. Åpne flasken ved å presse korken ned og vri mot klokken.

2. Fjern sprøyteheten som dekker tuppen av den orale sprøyten (heten vil ikke være på hvis det er første gangen den orale sprøyten benyttes) og stikk den orale sprøyten ned i adapteren som er festet i flaskeåpningen. Forsikre deg om at den orale sprøyten sitter skikkelig.
3. Snu flasken opp-ned og trekk forsiktig ut den riktige mengden av Aptivus mikstur.
4. Administrer Aptivus mikstur umiddelbart. Maksimalt volum som kan trekkes ut på en gang er 5 ml (tilsvarer 500 mg tipranavir), som er den maksimale enkeltdosen til et barn med kroppsverflate > 1,33 m².
5. Etter at den orale sprøyten er brukt settes sprøyteheten på igjen.

Ingen spesielle forholdsregler for destruksjon.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/315/002

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. oktober 2005

Dato for siste fornyelse: 19. juni 2015

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE
LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL
MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER
OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

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

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåkning spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG/YTRE EMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aptivus 250 mg myke kapsler
tipranavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver myke kapsel inneholder 250 mg tipranavir

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder makrogolglyserolricinoleat, sorbitol og etanol (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 myke kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevaring etter anbrudd: Ved høyst 25 °C. Må brukes innen 60 dager etter at boksen er åpnet.
Dato for åpning av boksen:

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/315/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Aptivus 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å
identifisere legemidlet]

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

BOKS/INDRE EMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aptivus 250 mg myke kapsler
tipranavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver myk kapsel inneholder 250 mg tipranavir

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Inneholder makrogolglyserolricinoleat, sorbitol og etanol (se pakningsvedlegg for ytterligere informasjon)

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 myke kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.
Oppbevaring etter anbrudd: Ved høyst 25 °C. Må brukes innen 60 dager etter at boksen er åpnet.
Dato for åpning av boksen:

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/315/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKATEGORI FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

KARTONG/YTRE EMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aptivus 100 mg/ml mikstur, oppløsning
tipranavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 100 mg tipranavir

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

95 ml mikstur, oppløsning (1 flaske)
Oral sprøyte

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ikke under 15 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.
Etter at flasken er åpnet kan produktet brukes i 60 dager.
Dato for åpning av flasken:

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/315/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Aptivus 100 mg/ml

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

PC: {nummer} [produktkode]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nasjonal refusjonskode eller ett annet nasjonalt nummer som gjøre det mulig å
identifisere legemidlet]

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ DEN INDRE EMBALLASJE

FLASKE/INDRE EMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aptivus 100 mg/ml mikstur, oppløsning
tipranavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver ml inneholder 100 mg tipranavir

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

95 ml

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares ikke under 15 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses.
Etter at flasken er åpnet kan produktet brukes i 60 dager.
Dato for åpning:

**10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/315/002

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UTLIVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

**17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL
STREKKODE**

**18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR
MENNESKER**

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Aptivus 250 mg myke kapsler

tipranavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til deg. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner dine.
- Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Aptivus er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du bruker Aptivus
3. Hvordan du bruker Aptivus
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Aptivus
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Hvis Aptivus er skrevet ut til barnet ditt må du merke deg at all informasjonen i dette pakningsvedlegget er rettet mot barnet (i så fall må ”du” leses som ”barnet ditt”).

1. Hva Aptivus er og hva det brukes mot

Aptivus inneholder virkestoffet tipranavir. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles proteasehemmere, og som brukes til behandling av humant immunsviktvirus- (HIV-) infeksjon. Det blokkerer enzymet protease som er involvert i formeringen av HIV-viruset. Når dette enzymet er blokkert, formerer ikke viruset seg normalt og infeksjonen utvikler seg saktere. Du må ta Aptivus sammen med:

- lavdose ritonavir (bidrar til at Aptivus når et tilstrekkelig høyt nivå i blodet ditt)
- andre legemidler mot HIV. Legen vil avgjøre sammen med deg hvilke andre legemidler du skal ta. Dette vil for eksempel være avhengig av:
 - hvilke andre legemidler du allerede har tatt mot HIV
 - hvilke legemidler din HIV er resistent mot. Dersom din HIV er resistent mot visse legemidler, betyr det at legemidlet ikke vil virke så bra eller ikke virke i det hele tatt.

Aptivus brukes spesielt ved behandling av HIV som er resistent mot de fleste andre proteasehemmere. Før du starter behandlingen har legen tatt blodprøver for å undersøke resistensen til din HIV. Disse prøvene har vist at HIV i blodet ditt er resistent mot de fleste andre proteasehemmere. Behandling med Aptivus er derfor egnet for deg. Du må ikke bruke Aptivus dersom du aldri har fått antiretroviral behandling eller har mulighet til å bruke andre antiretrovirale behandlinger.

Aptivus myke kapsler er indisert for:

- ungdom fra 12 år og eldre
- voksne

2. Hva du må vite før du bruker Aptivus

Du må ta Aptivus i kombinasjon med en lav dose ritonavir og andre antiretrovirale legemidler. Det er derfor viktig at du kjenner disse legemidlene også. Du skal derfor lese pakningsvedleggene til ritonavir og de andre retrovirale legemidlene dine nøye. Rådfør deg med lege eller apotek hvis du har ytterligere spørsmål om ritonavir eller de andre medisinene du har fått.

Bruk ikke Aptivus

- dersom du er allergisk overfor tipranavir eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom du har moderate til alvorlige leverproblemer. Legen vil ta en blodprøve for å teste hvor godt leveren din virker (din leverfunksjon). Avhengig av din leverfunksjon kan det hende du må utsette eller stoppe Aptivus-behandlingen.
- dersom du tar produkter som inneholder:
 - rifampicin (brukes til å behandle tuberkulose)
 - cisaprid (brukes til å behandle mageproblemer)
 - pimozid eller sertindol (brukes til å behandle schizofreni)
 - quetiapin (brukes til å behandle schizofreni, bipolare lidelser og alvorlig depresjon)
 - lurasidon (brukes til å behandle schizofreni)
 - triazolam eller midazolam gitt oralt (gjennom munnen). Disse legemidlene brukes til å behandle angst eller søvnforstyrrelser
 - ergotderivater (brukes til å behandle hodepine)
 - astemizol eller terfenadin (brukes til å behandle allergier eller høyfeber)
 - simvastatin eller lovastatin (brukes til å senke kolesterol i blodet)
 - amiodaron, bepridil, flecainid, propafenon eller kinidin (brukes til å behandle hjerteforstyrrelser)
 - metoprolol (brukes ved hjertesvikt)
 - alfuzosin og sildenafil (hvis de brukes til å behandle en sjelden karsykdom som kjennetegnes av økt trykk i lungearterien)
 - kolkisin (hvis det brukes til å behandle giktanfall hos pasienter med nyre- eller leversykdom).

Ta ikke produkter som inneholder johannesurt/prikkpericum (*Hypericum perforatum*) (naturlegemiddel mot depresjon). Dette kan hindre Aptivus i å virke som det skal.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege eller apotek før du bruker Aptivus.

Informér legen din dersom du har:

- hemofili type A eller B
- diabetes
- leversykdom

Dersom du har:

- forhøyede leverfunksjonstester
- hepatitt B- eller C-infeksjon

har du økt risiko for alvorlig og muligens dødelig leverskade ved behandling med Aptivus. Legen din vil følge leverfunksjonen din med blodprøver før og under behandling med Aptivus. Hvis du har leversykdom eller hepatitt vil legen din avgjøre om du trenger ytterligere testing. Du må informere legen din så snart som mulig hvis du merker tegn eller symptomer på hepatitt:

- feber
- ubehag (generell følelse av uvelhet)
- kvalme (urolig mage)
- oppkast
- buksmerter
- tretthet

- gulsott (gul farge i huden eller øyeeplet)

Aptivus helbreder ikke HIV-infeksjonen:

Du må vite at du kan fortsette å utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som kan oppstå i forbindelse med HIV-sykdommen. Du skal derfor holde regelmessig kontakt med legen din. Du kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre mens du tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med legen din om hvilke forholdsregler som er nødvendig for å unngå å smitte andre personer.

Hudutslett:

Milde til moderate hudutslett, inkludert:

- elveblest
- hudutslett med flate eller forhøyede, små, røde flekker
- overfølsomhet for sol

har vært rapportert hos ca. 1 av 10 pasienter som får Aptivus. Noen pasienter som utviklet utslett hadde også:

- leddsmerte eller -stivhet
- tetthet i halsen
- generell kløe

Hos noen pasienter med fremskreden HIV-infeksjon (AIDS) og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at anti-HIV behandlingen startes. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunrespons som gjør kroppen i stand til å bekjempe infeksjoner som kan ha vært til stede uten merkbare symptomer. Kontakt legen din umiddelbart hvis du merker symptomer på infeksjon (for eksempel feber, hovne lymfekjertler).

I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at du har startet med medisiner for din HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte legen umiddelbart for å få nødvendig behandling.

Fortell legen din hvis du opplever besvimelse eller følelsen av unormal hjertebank. Aptivus i kombinasjon med lavdose ritonavir kan forårsake forandringer i din hjerterytme og i den elektriske aktiviteten i hjertet. Disse forandringene kan sees på et EKG (elektrokardiogram).

Benproblemer: Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks, være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofte, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Informer legen din dersom du opplever noen av disse symptomene.

Barn

Aptivus myke kapsler skal ikke brukes av barn under 12 år.

Eldre

Hvis du er over 65 år, vil legen vise forsiktighet ved forskrivning av Aptivus myke kapsler til deg. Legen vil følge behandlingen din nøye. Tipranavir har vært brukt av et begrenset antall pasienter over 65 år.

Andre legemidler og Aptivus

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Dette er **svært viktig**. Dersom du tar andre legemidler sammen med Aptivus og ritonavir kan dette forsterke eller svekke effekten av medisinene. Disse effektene kalles interaksjoner og kan medføre alvorlige bivirkninger eller hindre at andre sykdommer du har får korrekt behandling.

Interaksjon med andre legemidler mot HIV:

- etravirin tilhører en klasse av legemidler mot HIV kalt ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTI). Det anbefales ikke å ta Aptivus sammen med etravirin.
- abacavir og zidovudin. Disse tilhører en gruppe HIV-medisiner som kalles nukleosid revers transkriptase-hemmere (NRTIs). Legen vil kun forskrive abacavir og zidovudin til deg dersom du ikke kan bruke andre NRTIs.
- didanosin: Hvis du bruker didanosin enterodrasjerte tablett, bør de tas minst to timer før eller to timer etter at du tar Aptivus.
- emtricitabin: Hvis du bruker emtricitabin, bør nyrefunksjonen din undersøkes før du begynner med Aptivus.
- rilpivirin: Legen din vil følge deg nøye hvis du tar rilpivirin.
- Proteasehemmere: Inntak av Aptivus kan forårsake kraftig reduksjon i blodnivåer av andre HIV-proteasehemmere. For eksempel vil nivået av proteasehemmerne amprenavir, atazanavir, lopinavir og saquinavir reduseres. Inntak av Aptivus med atazanavir kan føre til at blodnivåene av Aptivus og ritonavir øker betydelig. Legen din vil vurdere nøye om du skal behandles med kombinasjoner av Aptivus og proteasehemmerne.

Andre legemidler som kan reagere med Aptivus inkluderer:

- P-piller/østrogenpreparater. Hvis du bruker p-piller for å hindre graviditet, må du bruke ytterligere ett prevensjonsmiddel eller en annen type prevensjon (f.eks. kondom). Generelt anbefales det ikke å ta Aptivus, med ritonavir, sammen med p-piller eller østrogenpreparater. Du bør rådføre deg med legen din hvis du ønsker å fortsette å ta p-piller eller østrogenpreparater. Hvis du bruker p-piller eller østrogenpreparater har du økt risiko for å få hudutslett når du tar Aptivus. Hvis et hudutslett skulle oppstå, er det vanligvis mildt til moderat. Du bør likevel snakke med legen din siden det kan være nødvendig å avbryte behandlingen med Aptivus eller med p-piller eller østrogenpreparater midlertidig.
- karbamazepin, fenobarbital og fenytoin (brukes ved behandling av epilepsi). Disse kan redusere effekten av Aptivus.
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (ereksjonsmidler). Det er sannsynlig at effektene av sildenafil og vardenafil øker dersom du tar dem sammen med Aptivus. Du skal ikke få tadalafil før du har tatt Aptivus i 7 dager eller mer.
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (protonpumpehemmere som brukes til å redusere dannelsen av magesyre)
- metronidazol (brukes ved behandling av infeksjoner)
- disulfiram (brukes til å behandle alkoholavhengighet)
- buprenorfin/naloxon (legemidler som brukes mot sterke smerter)
- ciklosporin, takrolimus, sirolimus (brukes for å forhindre organavstøtning (for å undertrykke immunsystemet))
- warfarin (brukes til behandling og forebygging av blodpropp)
- digoksin (brukes til å behandle hjertearytmi og hjertefeil)
- legemidler mot soppinfeksjon inkludert flukonazol, itrakonazol, ketokonazol eller vorikonazol

Følgende legemidler anbefales ikke:

- flutikason (brukes til å behandle astma)
- atorvastatin (brukes til å redusere kolesterol i blodet)

- salmeterol (brukes for å oppnå langsiktig astmakontroll, forebygging av bronkospasme med KOLS).
- bosentan (brukes til å behandle høyt blodtrykk i lungearterien)
- halofantrin eller lumefantrin (brukes til å behandle malaria)
- tolterodin (brukes til å behandle overaktiv blære (med symptomer som urineringshyppighet, -trang eller urgeinkontinens))
- boceprevir og telaprevir (brukes til å behandle hepatitt C)
- kobicistat og produkter som inneholder kobicistat (brukes til å øke effektiviteten av legemidler mot HIV).

Aptivus kan gjøre at enkelte medisiner mister sin effekt, inkludert:

- metadon, meperidin (petidin), som brukes som morfinerstatninger

Legen din kan måtte øke eller redusere dosen av andre legemidler du tar samtidig med Aptivus, for eksempel:

- rifabutin og klaritromycin (antibiotika)
- teofyllin (brukes til å behandle astma)
- desipramin, trazodon og bupropion (brukes til å behandle depresjon; bupropion brukes også ved røykeavvenning)
- midazolam (gitt som injeksjon). Midazolam er et beroligende legemiddel som brukes til å behandle angst og hjelper deg til å sove
- rosuvastatin eller pravastatin (brukes for å senke kolesterolmengden i blod)
- kolkisin (brukes til å behandle giktanfallet ved normal nyre- og leverfunksjon).

Dersom du bruker aluminium- og magnesium-basert syrenøytraliserende legemiddel (brukes til å behandle halsbrann/sure oppstøt), bør det minst være 2 timer mellom inntak av Aptivus og syrenøytraliserende legemiddel.

Fortell legen din hvis du tar medisiner slik som blodfortynnende legemidler eller vitamin E. I slike tilfeller kan legen din vurdere bruk av forebyggende tiltak.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Det er ukjent hvorvidt det er sikkert å bruke Aptivus under graviditet. Du må ikke amme barnet ditt fordi det er en risiko for at barnet ditt kan bli smittet av HIV gjennom morsmelken. Se også pkt. 2 vedrørende p-piller/østrogenpreparater.

Aptivus inneholder svært små mengder alkohol (se *Aptivus kapsler inneholder etanol*).

Kjøring og bruk av maskiner

Noen av bivirkningene av Aptivus kan påvirke evnen til å kjøre eller bruke maskiner (for eksempel svimmelhet og søvnighet). Dersom du blir påvirket skal du ikke kjøre eller bruke maskiner.

Aptivus kapsler inneholder etanol, makroglyserolricinoleat og sorbitol (E420)

Aptivus inneholder 7 % etanol (alkohol), dvs. opp til 400 mg pr. dag, tilsvarende 8 ml øl eller mindre enn 4 ml vin. Skadelig for personer med alkoholisme. Bør tas i betraktning hos gravide og kvinner som ammer, hos barn og høyrisikogrupper som pasienter med leversykdom, og hos pasienter med epilepsi.

Aptivus inneholder også macroglyserolricinoleat som kan forårsake urolig mage og diaré.

Dette legemidlet inneholder sorbitol. Dersom legen din har fortalt deg at du har en intoleranse overfor noen sukkertyper bør du kontakte legen din før du tar dette legemidlet.

3. Hvordan du bruker Aptivus

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din har fortalt deg. Kontakt lege eller apotek hvis du er usikker. Du må ta Aptivus sammen med ritonavir.

Den anbefalte dosen for voksne og ungdom fra 12 år og oppover er:

- 500 mg (2 kapsler à 250 mg) Aptivus sammen med
- 200 mg (2 kapsler à 100 mg) ritonavir

2 ganger daglig sammen med mat.

Til oral bruk.

Aptivus kapsler skal tas sammen med mat.

Ta alltid dette legemidlet i kombinasjon med andre antiretrovirale medisiner. Du må følge anvisningene for disse medisinene, som er beskrevet i pakningsvedleggene.

Du må fortsette å ta Aptivus så lenge legen din bestemmer det.

Dersom du tar for mye av Aptivus

Informér legen så snart som mulig hvis du tar mer enn den dosen som legen har foreskrevet av Aptivus.

Dersom du har glemt å ta Aptivus

Dersom du overskrider tidspunktet for en dose Aptivus eller ritonavir med mer enn 5 timer, skal du vente og deretter ta neste dose av Aptivus og ritonavir i henhold til doseringsplanen. Dersom du overskrider tidspunktet for en dose Aptivus og/eller ritonavir med mindre enn 5 timer, ta den glemte dosen umiddelbart. Deretter tar du neste dose Aptivus og ritonavir i henhold til doseringsplanen.

Du må ikke ta en dobbelt dose som erstatning for en glemte dose.

Dersom du avbryter behandling med Aptivus:

Det er vist at inntak av alle doser til fastsatt tidspunkt:

- øker effektiviteten av din antiretrovirale kombinasjonsbehandling
- reduserer risikoen for at din HIV blir resistent mot dine antiretrovirale medisiner

Det er derfor viktig at du fortsetter å ta Aptivus riktig, som beskrevet over. Du må IKKE slutte å ta Aptivus uten at legen bestemmer det.

Spør lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen din vil ta prøver for å undersøke om du får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Det kan være vanskelig å skille mellom:

- bivirkninger forårsaket av Aptivus
- bivirkninger forårsaket av de andre medisinene du tar
- komplikasjoner av HIV-infeksjonen.

Det er derfor svært viktig at du forteller legen din om alle endringer i helsetilstanden din.

Alvorlige bivirkninger assosiert med Aptivus:

- Unormal leverfunksjon
 - Hepatitt og fettlever
 - Leversvikt. Dette kan medføre død.
 - Økt blodnivå av bilirubin (et nedbrytningsprodukt av hemoglobin)Du må informere legen din dersom du opplever:
 - Nedsatt appetitt
 - Kvalme (urolig mage)
 - Oppkast og/eller gulsottsom kan være symptomer på unormal leverfunksjon
- Blødninger
 - *Hjerneblødning. Dette kan medføre permanent uførhet eller død, og har forekommet hos enkelte pasienter som har fått Aptivus i kliniske studier. Hos de fleste av disse pasientene kan blødningen ha skyldtes andre årsaker, for eksempel har de hatt andre sykdommer eller har fått andre legemidler som kan ha forårsaket blødningen.

Mulige bivirkninger:

Svært vanlige: kan påvirke flere enn 1 av 10 personer

- Diaré
- Kvalme (urolig mage)

Vanlige: kan påvirke opptil 1 av 10 personer

- Oppkast
- Buksmerter (magesmerter)
- Oppblåsthet (du slipper luft oftere)
- Tretthet
- Hodepine
- Mildt hudutslett, f.eks. med elveblest eller flate eller forhøyede, små, røde flekker
- Økning av lipider (fettstoffer) i blodet
- Dyspepsi

Mindre vanlige: kan påvirke opptil 1 av 100 personer

- Reduksjon i røde og hvite blodlegemer
- Reduksjon i blodplater
- Allergiske (overfølsomhets-) reaksjoner
- Nedsatt appetitt
- Diabetes
- Økt blodsukker
- Økte blodnivåer av kolesterol
- Søvnløshet og andre søvnforstyrrelser
- Søvnighet
- Svimmelhet
- Nummenhet og/eller kribling og/eller smerte i føtter eller hender
- Problemer med å puste
- Halsbrann
- Betennelse i bukspyttkjertelen
- Betennelse i huden
- Kløe
- Muskelkramper
- Muskelsmerter
- Nyrelidelser
- Influensalignende symptomer (sykdomsfølelse)
- Feber
- Vekttap
- Økte blodnivåer av bukspyttkjertelenzymet amylase
- Økt leverenzymaktivitet.

- Hepatitt med levercelleskade forårsaket av et toksin

Sjeldne: kan påvirke opptil 1 av 1000 personer

- Leversvikt (inkludert dødelig utgang)
- Hepatitt
- Fettlever
- Økt blodnivå av bilirubin (et nedbrytningsprodukt av hemoglobin)
- Dehydrering (kroppen din får for lite vann)
- Avmagring i ansiktet
- Hjerneblødning* (se over)
- Økte blodnivåer av bukspyttkjertelenzymet lipase

Ytterligere informasjon om mulige bivirkninger relatert til antiretroviral kombinasjonsbehandling:

- Blødning
 - Økt blødningstendens. Dersom du har hemofili type A og B kan du oppleve økt blødningstendens. Dette kan forekomme i hud eller ledd. Dersom du får økt blødningstendens må du oppsøke lege umiddelbart.

Muskelsykdommer

Muskelsmerter, ømhet eller svakhet har vært rapportert. Disse symptomene har særlig oppstått når Aptivus eller andre proteasehemmere tas sammen med nukleosidanaloger. I sjeldne tilfeller har disse muskellidelsene vært alvorlige, inkludert nedbrytning av muskelvev (rabdomyolyse).

Bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom

De vanligste bivirkningene var generelt de samme som er beskrevet hos voksne. Oppkast, hudutslett og feber ble observert hyppigere hos barn enn hos voksne.

Melding av bivirkninger

Kontakt lege eller apotek dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Aptivus

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på boksen etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares i kjøleskap (2 °C til 8 °C). Innholdet må brukes innen 60 dager (oppbevares under 25 °C) etter at boksen er åpnet. Du bør notere datoen du åpnet boksen på etiketten og/eller på ytteremballasjen.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Aptivus

- Virkestoff er tipranavir. Hver kapsel inneholder 250 mg tipranavir.
- Andre innholdsstoffer er makrogolglyserolricinoleat, etanol (alkohol), mono-/diglyserider av kapryl-/kaprinsyre, propylenglykol, rensset vann, trometamol og propylgallat. Kapselskallet

inneholder gelatin, rødt jernoksid, propylenglykol, rensset vann, ”sorbitol spesial-glyserin blanding” (d-sorbitol, 1,4 sorbitan, mannitol og glyserin) og titandioksid. Det sorte blekket inneholder propylenglykol, sort jernoksid, polyvinylacetatftalat, makrogol og ammoniumhydroksid.

Hvordan Aptivus ser ut og innholdet i pakningen

Aptivus myke kapsler er rosa, avlange, myke gelatinkapsler med koden 'TPV 250' trykket med sort blekk. Hver Aptivus kapsel inneholder 250 mg av virkestoffet tipranavir. Aptivus finnes i bokser à 120 kapsler.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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 89 00

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert: {dato}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu/>.

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Aptivus 100 mg/ml mikstur, oppløsning tipranavir

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før ditt barn begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for ditt barn.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt ditt barns lege eller apotek.
- Dette legemidlet er skrevet ut kun til ditt barn. Ikke gi det videre til andre. Det kan skade dem, selv om de har symptomer på sykdom som ligner ditt barns.
- Kontakt lege eller apotek dersom ditt barn opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Aptivus er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Aptivus
3. Hvordan du bruker Aptivus
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Aptivus
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Aptivus er og hva det brukes mot

Aptivus inneholder virkestoffet tipranavir. Det tilhører en gruppe legemidler som kalles proteasehemmere, og som brukes til behandling av humant immunsviktvirus- (HIV-) infeksjon. Det blokkerer enzymet protease som er involvert i formeringen av HIV-viruset. Når dette enzymet er blokkert, formerer ikke viruset seg normalt og infeksjonen utvikler seg saktere. Barnet ditt må ta Aptivus sammen med:

- lavdose ritonavir (bidrar til at Aptivus når et tilstrekkelig høyt nivå i barnets blod)
- andre legemidler mot HIV. Barnets lege vil avgjøre sammen med deg, hvilke andre legemidler barnet ditt skal ta. Dette vil for eksempel være avhengig av:
 - hvilke andre legemidler barnet ditt allerede har tatt mot HIV
 - hvilke legemidler barnets HIV er resistent mot. Dersom barnets HIV er resistent mot visse legemidler, betyr det at legemidlet ikke vil virke så bra eller ikke virke i det hele tatt.

Aptivus brukes spesielt ved behandling av HIV som er resistent mot de fleste andre proteasehemmere. Før barnet ditt starter behandlingen har legen tatt blodprøver for å undersøke resistensen til barnets HIV. Disse prøvene har vist at HIV i blodet til barnet ditt er resistent mot de fleste andre proteasehemmere. Behandling med Aptivus er derfor passende for barnet ditt. Barnet ditt må ikke bruke Aptivus dersom det aldri har fått antiretroviral behandling, eller har mulighet til å bruke andre antiretrovirale behandlinger.

Aptivus mikstur er indisert for:

- barn fra 2 til 12 år

2. Hva du må vite før barnet ditt bruker Aptivus

Barnet ditt må ta Aptivus i kombinasjon med en lav dose ritonavir og andre antiretrovirale legemidler. Det er derfor viktig at du kjenner disse legemidlene også. Du skal derfor lese pakningsvedleggene til ritonavir og de andre retrovirale legemidlene til barnet ditt nøye. Rådfør deg med barnets lege eller apotek hvis du har ytterligere spørsmål om ritonavir eller de andre medisinene barnet ditt har fått.

Gi ikke Aptivus

- dersom barnet ditt er allergisk overfor tipranavir eller noen av de andre innholdstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6)
- dersom barnet ditt har moderate til alvorlige leverproblemer. Barnets lege vil ta en blodprøve for å teste hvor godt leveren til barnet ditt virker (barnets leverfunksjon). Avhengig av barnets leverfunksjon kan det hende de må utsette eller stoppe Aptivus-behandlingen.
- dersom barnet ditt tar produkter som inneholder:
 - rifampicin (brukes til å behandle tuberkulose)
 - cisaprid (brukes til å behandle mageproblemer)
 - pimozid eller sertindol (brukes til å behandle schizofreni)
 - quetiapin (brukes til å behandle schizofreni, bipolare lidelser og alvorlig depresjon)
 - lurasidon (brukes til å behandle schizofreni)
 - triazolam eller midazolam gitt oralt (gjennom munnen). Disse legemidlene brukes til å behandle angst eller søvnforstyrrelser
 - ergotderivater (brukes til å behandle hodepine)
 - astemizol eller terfenadin (brukes til å behandle allergier eller høyfeber)
 - simvastatin eller lovastatin (brukes til å senke kolesterol i blodet)
 - amiodaron, bepridil, flecainid, propafenon eller kinidin (brukes til å behandle hjerteforstyrrelser)
 - metoprolol (brukes ved hjertesvikt)
 - alfuzosin og sildenafil (hvis de brukes til å behandle en sjelden karsykdom som kjennetegnes av høyt blodtrykk i lungearterien)
 - kolkisin (hvis det brukes til å behandle giktanfall hos pasienter med nyre- eller leversykdom)

Barnet ditt må ikke ta produkter som inneholder johannesurt/prikkpericum (naturlegemiddel mot depresjon). Dette kan hindre Aptivus i å virke som det skal.

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med barnets lege eller apotek før du gir Aptivus til barnet ditt.

Informer barnets lege dersom barnet ditt har:

- hemofili type A eller B
- diabetes
- leversykdom.

Dersom barnet ditt har:

- forhøyede leverfunksjonstester
- hepatitt B- eller C-infeksjon

har barnet økt risiko for alvorlig og muligens dødelig leverskade ved behandling med Aptivus. Barnets lege vil følge leverfunksjonen til barnet med blodprøver før og under behandling med Aptivus. Hvis barnet ditt har leversykdom eller hepatitt vil legen avgjøre om barnet trenger ytterligere testing. Du må informere legen så snart som mulig hvis du merker at barnet ditt har tegn eller symptomer på hepatitt:

- feber
- ubehag (generell følelse av uvelhet)
- kvalme (urolig mage)
- oppkast
- bukmerter
- tretthet

- gulsott (gul farge i huden eller øyeeplet)

Aptivus helbreder ikke HIV-infeksjonen:

Du må vite at barnet ditt kan fortsette å utvikle infeksjoner eller andre sykdommer som kan oppstå i forbindelse med HIV-sykdommen. Du skal derfor holde regelmessig kontakt med barnets lege. Barnet ditt kan fremdeles overføre HIV-infeksjon til andre mens det tar dette legemidlet, selv om risikoen er lavere med effektiv antiretroviral behandling. Snakk med barnets lege om hvilke forholdsregler som er nødvendig for å unngå å smitte andre personer.

Hudutslett:

Milde til moderate hudutslett, inkludert:

- elveblest
- hudutslett med flate eller forhøyede, små, røde flekker
- overfølsomhet for sol

har vært rapportert hos ca. 1 av 10 pasienter som får Aptivus. Noen pasienter som utviklet utslett hadde også:

- leddsmerte eller -stivhet
- tetthet i halsen
- generell kløe

Hos noen pasienter med fremskreden HIV-infeksjon (AIDS) og som tidligere har hatt opportunistiske infeksjoner, kan tegn og symptomer på betennelse fra tidligere infeksjoner forekomme like etter at anti-HIV behandlingen startes. Det antas at disse symptomene skyldes en bedring i kroppens immunrespons som gjør kroppen i stand til å bekjempe infeksjoner som kan ha vært til stede uten merkbare symptomer. Kontakt barnets lege umiddelbart hvis du merker symptomer på infeksjon (for eksempel feber, hovne lymfekjertler).

I tillegg til opportunistiske infeksjoner, kan autoimmune sykdommer (en tilstand hvor immunsystemet angriper friskt kroppsvev) også forekomme etter at ditt barn har startet med medisiner for sin HIV-infeksjon. Autoimmune sykdommer kan forekomme flere måneder etter behandlingsstart. Hvis du merker symptomer på infeksjon eller andre symptomer, slik som muskelsvekkelse, svakhet som begynner i hender og føtter og brer seg oppover mot sentrum av kroppen, hjertebank, skjelving eller hyperaktivitet, må du kontakte barnets lege umiddelbart for å få nødvendig behandling.

Fortell barnets lege hvis barnet opplever besvimmelse eller følelsen av unormal hjertebank. Aptivus i kombinasjon med lavdose ritonavir kan forårsake forandringer i barnets hjerterytme og i den elektriske aktiviteten i hjertet. Disse forandringene kan sees på et EKG (elektrokardiogram).

Benproblemer: Noen pasienter som tar antiretroviral kombinasjonsbehandling kan utvikle en bensykdom som kalles osteonekrose (dødt benvev forårsaket av manglende blodforsyning til benet). Blant annet kan varigheten av den antiretrovirale kombinasjonsbehandlingen, bruk av kortikosteroider, bruk av alkohol, alvorlig immunsuppresjon (undertrykkelse av kroppens eget immunforsvar) og høyere kroppsmasseindeks, være noen av mange risikofaktorer for utvikling av denne sykdommen. Kjennetegn på osteonekrose er leddstivhet, verk og smerter (spesielt i hofte, kne og skulder) og bevegelsesproblemer. Informer barnets lege dersom du opplever noen av disse symptomene.

Barn og ungdom

Aptivus skal verken brukes av barn under 2 år eller av ungdom fra 12 år og eldre.

Aptivus mikstur inneholder vitamin E. Barnet ditt skal ikke ta noen andre vitamin E-tilskudd.

Andre legemidler og Aptivus

Rådfør deg med barnets lege eller apotek dersom barnet ditt bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler, dette gjelder også reseptfrie legemidler.

Dette er **svært viktig**. Dersom barnet ditt tar andre legemidler sammen med Aptivus og ritonavir kan dette forsterke eller svekke effekten av medisinene. Disse effektene kalles interaksjoner og kan medføre alvorlige bivirkninger eller hindre at andre sykdommer barnet har får korrekt behandling.

Interaksjon med andre legemidler mot HIV:

- etravirin tilhører en klasse av legemidler mot HIV kalt ikke-nukleosid reverstranskriptasehemmere (NNRTI). Det anbefales ikke å ta Aptivus sammen med etravirin.
- abacavir og zidovudin. Disse tilhører en gruppe HIV-medisiner som kalles nukleosid revers transkriptase-hemmere (NRTIs). Barnets lege vil kun forskrive abacavir og zidovudin til barnet ditt dersom det ikke kan bruke andre NRTIs.
- didanosin: Hvis barnet ditt bruker didanosin enterodrasjerte tablett, bør de tas minst to timer før eller to timer etter at det tar Aptivus
- emtricitabin: Hvis barnet ditt bruker emtricitabin, bør nyrefunksjonen undersøkes før barnet begynner med Aptivus.
- rilpivirin: Legen vil følge barnet ditt nøye hvis barnet tar rilpivirin.
- Proteasehemmere: Inntak av Aptivus kan forårsake kraftig reduksjon i blodnivåer av andre HIV-proteasehemmere. For eksempel vil nivået av proteasehemmerne amprenavir, atazanavir, lopinavir og saquinavir reduseres. Inntak av Aptivus med atazanavir kan føre til at blodnivåene av Aptivus og ritonavir øker betydelig. Barnets lege vil vurdere nøye om barnet skal behandles med kombinasjoner av Aptivus og proteasehemmerne.

Andre legemidler som kan reagere med Aptivus inkluderer:

- P-piller/østrogenpreparater. Hvis barnet ditt bruker p-piller for å hindre graviditet, må det bruke ytterligere ett prevensjonsmiddel eller en annen type prevensjon (f.eks. kondom). Generelt anbefales det ikke å ta Aptivus, med ritonavir, sammen med p-piller eller østrogenpreparater. Du bør rådføre deg med barnets lege hvis barnet ønsker å fortsette å ta p-piller eller østrogenpreparater. Hvis barnet bruker p-piller eller østrogenpreparater har det økt risiko for å få hudutslett når det tar Aptivus. Hvis et hudutslett skulle oppstå, er det vanligvis mildt til moderat. Du bør likevel snakke med barnets lege siden det kan være nødvendig å avbryte behandlingen med Aptivus eller med p-piller eller østrogenpreparater midlertidig.
- karbamazepin, fenobarbital og fenytoin (brukes ved behandling av epilepsi). Disse kan redusere effekten av Aptivus.
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (ereksjonsmidler). Det er sannsynlig at effektene av sildenafil og vardenafil øker dersom de tas sammen med Aptivus. Tadalafil skal ikke skrives ut før Aptivus har blitt tatt i 7 dager eller mer.
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (protonpumpehemmere som brukes til å redusere dannelsen av magesyre)
- metronidazol (brukes ved behandling av infeksjoner)
- disulfiram (brukes til å behandle alkoholavhengighet)
- buprenorfin/naloxon (legemidler som brukes mot sterke smerter)
- ciklosporin, takrolimus, sirolimus (brukes for å forhindre organavstøtning (for å undertrykke immunsystemet))
- warfarin (brukes til behandling og forebygging av blodpropp)
- digoksin (brukes til å behandle hjertearytmi og hjertefeil)
- legemidler mot soppinfeksjon inkludert flukonazol, itrakonazol, ketokonazol eller vorikonazol

Følgende legemidler anbefales ikke:

- flutikason (brukes til å behandle astma)
- atorvastatin (brukes til å redusere kolesterol i blodet)

- salmeterol ((brukes for å oppnå langsiktig astmakontroll, forebygging av bronkospasme med KOLS).
- bosentan (brukes til å behandle høyt blodtrykk i lungearterien)
- halofantrin eller lumefantrin (brukes til å behandle malaria)
- tolterodin (brukes til å behandle overaktiv blære (med symptomer som urineringshyppighet, -trang eller urgeinkontinens))
- boceprevir og telaprevir (brukes til å behandle hepatitt C)
- kobicistat og produkter som inneholder kobicistat (brukes til å øke effektiviteten av legemidler mot HIV)

Aptivus kan gjøre at enkelte medisiner mister sin effekt, inkludert:

- metadon, meperidin (petidin), som brukes som morfinerstatninger

Barnets lege kan måtte øke eller redusere dosen av andre legemidler som barnet tar samtidig med Aptivus, for eksempel:

- rifabutin og klaritromycin (antibiotika)
- teofyllin (brukes til å behandle astma)
- desipramin, trazodon og bupropion (brukes til å behandle depresjon, bupropion brukes også til røykeavvenning)
- midazolam (gitt som injeksjon). Midazolam er et beroligende legemiddel som brukes til å behandle angst og hjelper barnet ditt til å sove
- rosuvastatin eller pravastatin (brukes for å senke kolesterolmengden i blod)
- kolkisin (brukes til å behandle giktanfall ved normal nyre- og leverfunksjon)

Dersom barnet ditt bruker aluminium- og magnesium-basert syrenøytraliserende legemiddel (brukes til å behandle halsbrann/sure oppstøt), bør det minst være 2 timer mellom inntak av Aptivus og syrenøytraliserende legemiddel.

Informert barnets lege hvis barnet ditt tar medisiner slik som blodfortynnende legemidler eller vitamin E. I slike tilfeller kan barnets lege vurdere bruk av forebyggende tiltak.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med barnets lege eller apotek før du gir dette legemidlet dersom barnet er gravid eller ammer, du tror barnet kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Det er ukjent hvorvidt det er sikkert å bruke Aptivus under graviditet. Barnet ditt må ikke amme babyen fordi det er en risiko for at babyen kan bli smittet av HIV gjennom morsmelken. Se også pkt. 2 vedrørende p-piller/østrogenpreparater.

Kjøring og bruk av maskiner

Noen av bivirkningene av Aptivus kan påvirke barnets evne til å kjøre eller bruke maskiner (for eksempel svimmelhet og søvnighet). Dersom barnet blir påvirket skal det ikke kjøre eller bruke maskiner.

3. Hvordan du bruker Aptivus

Barnet ditt må alltid bruke dette legemidlet nøyaktig slik barnets lege har fortalt han/henne. Kontakt barnets lege eller apotek hvis du er usikker. Barnet ditt må ta Aptivus sammen med ritonavir.

Aptivus mikstur skal tas med mat.

Dosen for barn i alderen 2 til 12 år beregnes av legen. Den vil være basert på barnets kroppsoverflate i kvadratmeter. Dosen til barn skal ikke overstige 5 ml (500 mg) to ganger daglig. Forsikre deg om at barnets lege informerer deg tydelig om hva som er riktig dose for barnet ditt. Du skal måle opp nøyaktig dose ved å bruke målesprøyten og adapteren som følger med pakningen slik:

1. Kontroller at miksturen er klar (se under).

2. Åpne flasken ved å presse korken ned og vri mot klokken.
3. Fjern sprøyteheten som dekker tuppen av den orale sprøyten (heten vil ikke være på hvis det er første gangen sprøyten benyttes).
4. Stikk den orale sprøyten ned i adapteren som er festet i flaskeåpningen. Forsikre deg om at den orale sprøyten sitter skikkelig. Maksimalt volum som kan trekkes ut på en gang er 5 ml (tilsvarer 500 mg tipranavir), som er den maksimale enkeltdosen til et barn med kroppsoverflate større enn 1,33 m².
5. Snu flasken opp-ned og trekk forsiktig ut den riktige mengden av Aptivus mikstur.
6. Aptivus mikstur tømmes forsiktig fra sprøyten og inn i munnen på barnet ditt.
7. Etter at den orale sprøyten er brukt settes sprøyteheten på igjen.

Før du gir Aptivus må du kontrollere at miksturen er klar. Krystaller kan ses som et papirtynt lag på bunnen av flasken når den oppbevares stående. Det kan være andre partikler på bunnen av flasken. En liten mengde krystaller vil ikke påvirke effekten eller sikkerheten av barnets medisin.

Du bør returnere flasken til apoteket eller barnets lege for å bytte til en ny flaske hvis:

- det er mer enn et tynt lag av krystaller på bunnen av flasken, eller
- du er usikker på mengden krystaller du ser, eller
- det er andre synlige partikler.

Inntil flasken er byttet skal du fortsette å gi barnet ditt den vanlige mikstur-dosen.

Barnet ditt må alltid ta Aptivus i kombinasjon med andre antiretrovirale medisiner. Du må følge anvisningene for disse medisinene, som er beskrevet i pakningsvedleggene.

Barnet ditt må fortsette å ta Aptivus så lenge barnets lege bestemmer det. Ved 12 års alder bør barn som behandles med Aptivus bytte fra mikstur til kapsler.

Dersom barnet ditt tar for mye av Aptivus

Informer barnets lege så snart som mulig hvis barnet tar mer enn den dosen som legen har foreskrevet av Aptivus.

Dersom barnet ditt har glemt å ta Aptivus

Dersom barnet ditt overskrider tidspunktet for en dose Aptivus eller ritonavir med mer enn 5 timer, skal det vente og deretter få neste dose av Aptivus og ritonavir i henhold til doseringsplanen. Dersom barnet ditt overskrider tidspunktet for en dose Aptivus og/eller ritonavir med mindre enn 5 timer, gi den glemte dosen umiddelbart. Deretter gis neste dose Aptivus og ritonavir i henhold til doseringsplanen.

Du må ikke gi en dobbelt dose som erstatning for en glemte dose.

Dersom barnet ditt avbryter behandling med Aptivus

Det er vist at inntak av alle doser til fastsatt tidspunkt:

- øker effektiviteten av ditt barns antiretrovirale kombinasjonsbehandling
- reduserer risikoen for at ditt barns HIV blir resistent mot hans/hennes antiretrovirale medisiner

Det er derfor viktig at barnet ditt fortsetter å ta Aptivus riktig, som beskrevet over. Barnet ditt må IKKE slutte å ta Aptivus uten at barnets lege bestemmer det.

Spør barnets lege eller apotek dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Behandling av HIV kan føre til en vektøkning og en økning av lipid (fett) og glukose nivåene i blodet. Disse er delvis knyttet til forbedringen av helsetilstanden og livsstil. Økningen i lipider (fett) kan i noen tilfeller være forårsaket av HIV legemidlene. Legen vil ta prøver for å undersøke om barnet ditt får slike endringer.

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Det kan være vanskelig å skille mellom:

- bivirkninger forårsaket av Aptivus
- bivirkninger forårsaket av de andre medisinene barnet ditt tar
- komplikasjoner av HIV-infeksjonen.

Det er derfor svært viktig at du forteller barnets lege om alle endringer i helsetilstanden til barnet ditt.

Alvorlige bivirkninger assosiert med Aptivus:

- Unormal leverfunksjon
 - Hepatitt og fettlever
 - Leversvikt. Dette kan medføre død.
 - Økt blodnivå av bilirubin (et nedbrytningsprodukt av hemoglobin)Du må informere barnets lege dersom barnet opplever:
 - Nedsatt appetitt
 - Kvalme (urolig mage)
 - Oppkast og/eller gulsottsom kan være symptomer på unormal leverfunksjon
- Blødninger
 - *Hjerneblødning. Dette kan medføre permanent uførhet eller død, og har forekommet hos enkelte pasienter som har fått Aptivus i kliniske studier. Hos de fleste av disse pasientene kan blødningen ha skyldtes andre årsaker, for eksempel har de hatt andre sykdommer eller har fått andre legemidler som kan ha forårsaket blødningen.

Mulige bivirkninger:

Svært vanlige: kan påvirke flere enn 1 av 10 personer

- Diaré
- Kvalme (urolig mage)

Vanlige: kan påvirke opptil 1 av 10 personer

- Oppkast
- Buksmerter (magesmerter)
- Oppblåsthet (slipper luft oftere)
- Tretthet
- Hodepine
- Mildt hudutslett, f.eks. med elveblest eller flate eller forhøyede, små, røde flekker
- Økning av lipider (fettstoffer) i blodet
- Dyspespi

Mindre vanlige: kan påvirke opptil 1 av 100 personer

- Reduksjon i røde og hvite blodlegemer
- Reduksjon i blodplater
- Allergiske (overfølsomhets-) reaksjoner
- Nedsatt appetitt
- Diabetes
- Økt blodsukker
- Økte blodnivåer av kolesterol
- Søvnløshet og andre søvnforstyrrelser
- Søvnighet
- Svimmelhet
- Nummenhet og/eller kribling og/eller smerte i føtter eller hender
- Problemer med å puste
- Halsbrann
- Betennelse i bukspyttkjertelen
- Betennelse i huden

- Kløe
- Muskelkramper
- Muskelsmerter
- Nyrelidelser
- Influensalignende symptomer (sykdomsfølelse)
- Feber
- Vekttap.
- Økte blodnivåer av bukspyttkjertelenzymet amylase
- Økt leverenzymaktivitet
- Hepatitt med levercelleskade forårsaket av et toksin

Sjeldne: kan påvirke opptil 1 av 1000 personer

- Leversvikt (inkludert dødelig utgang)
- Hepatitt
- Fettlever
- Økt blodnivå av bilirubin (et nedbrytningsprodukt av hemoglobin)
- Dehydrering (kroppen får for lite vann)
- Avmagring i ansiktet
- Hjerneblødning* (se over)
- Økte blodnivåer av bukspyttkjertelenzymet lipase

Ytterligere informasjon om mulige bivirkninger relatert til antiretroviral kombinasjonsbehandling:

- Blødning
 - Økt blødningstendens. Dersom barnet ditt har hemofili type A eller B kan det oppleve økt blødningstendens. Dette kan forekomme i hud eller ledd. Dersom barnet ditt får økt blødningstendens må du oppsøke barnets lege umiddelbart.

Muskelsykdommer

Muskelsmerter, ømhet eller svakhet har vært rapportert. Disse symptomene har særlig oppstått når Aptivus eller andre proteasehemmere tas sammen med nukleosidanaloger. I sjeldne tilfeller har disse muskellidelsene vært alvorlige, inkludert nedbrytning av muskelvev (rabdomyolyse).

Bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom

De vanligste bivirkningene var generelt de samme som er beskrevet hos voksne. Oppkast, hudutslett og feber ble sett hyppigere hos barn enn hos voksne.

Melding av bivirkninger

Kontakt barnets lege eller apotek dersom barnet ditt opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Aptivus

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på esken etter "EXP". Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Oppbevares ikke under 15 °C. Skal ikke oppbevares i kjøleskap eller fryses. Etter at flasken er åpnet, må barnet ditt bruke innholdet innen 60 dager. Du bør notere datoen du åpnet flasken på etiketten og/eller på ytteremballasjen. Oppbevar beholderen i ytteremballasjen.

Hvis du oppdager et tynt lag av krystaller på bunnen av flasken bør du:

- gi neste dose
- returnere flasken til apoteket eller legen så raskt som mulig for å erstatte den med en ny.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør på apoteket hvordan du skal kaste legemidler som barnet ditt ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Aptivus

- Virkestoff er tipranavir. Hver ml inneholder 100 mg tipranavir.
- Andre innholdsstoffer er makrogol, vitamin E polyetylenglykolsuksinat, rensset vann, propylenglykol, mono-/diglyserider av kapryl-/ kaprinsyre, sukralose, askorbinsyre, mint- og karamellsmør smakstilsetninger.

Hvordan Aptivus ser ut og innholdet i pakningen

Aptivus mikstur, oppløsning er en klar, gul væske

Aptivus mikstur, oppløsning finnes i brune glassflasker som inneholder 95 ml oppløsning. En 5 ml sprøyte og adapter til dosering medfølger.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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 89 00

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Boehringer Ingelheim Sp. z o.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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert {dato}

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency <http://www.ema.europa.eu/>).