

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDELTS NAMN

Aptivus 250 mg mjuka kapslar

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje mjuk kapsel innehåller 250 mg tipranavir.

Hjälpämnen med känd effekt: Varje kapsel innehåller 100,0 mg etanol, 455,0 mg makrogolglycerol-ricinoleat och 12,6 mg sorbitol

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Kapsel, mjuk.

Rosa avlång mjuk gelatinkapsel märkt ”TPV 250” i svart.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir, är avsett för antiretroviral kombinationsbehandling av HIV-1-infektion hos vuxna och ungdomar 12 år eller äldre med omfattande behandlingserfarenhet och proteashämmare-resistent virus. Aptivus ska endast användas som en del av en aktiv antiretroviral kombinationsbehandling till patienter utan andra terapeutiska möjligheter.

Vid beslutet att påbörja behandling med Aptivus, tillsammans med lågdos ritonavir, ska den enskilda patientens behandlingshistorik och mutationsmönster förknippade med olika läkemedel noggrant övervägas. Testning av genotyp eller fenotyp (om det finns tillgängligt) och behandlingshistoria ska vara vägledande för behandlingen med Aptivus. Inför behandlingsstart skall hänsyn tas till de kombinationer av mutationer som kan ha negativ inverkan på det virologiska svaret med Aptivus givet med lågdos ritonavir (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Aptivus måste alltid ges tillsammans med lågdos ritonavir som farmakokinetisk förstärkare, och i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Produktresumén för ritonavir måste därför studeras innan behandlingen med Aptivus påbörjas (särskilt beträffande avsnitten kontraindikationer, varningar och biverkningar).

Aptivus ska förskrivas av läkare som har erfarenhet av att behandla HIV-1-infektion.

Dosering

Vuxna och ungdomar (från 12 till 18 års ålder)

Rekommenderad dos Aptivus är 500 mg, tillsammans med 200 mg ritonavir (lågdos ritonavir), två gånger dagligen (se avsnitt 4.4 för försiktighetsåtgärder för ungdomar).

Doser av ritonavir lägre än 200 mg två gånger dagligen ska inte användas eftersom de kan ändra effektprofilen av kombinationen.

Då endast begränsade data beträffande effekt och säkerhet finns tillgängliga för ungdomar (se avsnitt 5.1) är noggrann monitorering av virologiskt svar och tolerans särskilt viktigt i denna patientgrupp.

Försenad dos

Patienter ska upplysas om vikten att ta Aptivus och ritonavir varje dag enligt ordination. Om en dos försenas mer än 5 timmar, ska patienten instrueras att vänta och sedan ta nästa dos Aptivus och ritonavir vid nästa ordinarie doseringstillfälle. Om en dos försenas med mindre än 5 timmar, ska patienten instrueras att ta den försenade dosen omedelbart, och sedan ta nästa dos Aptivus och ritonavir vid nästa ordinarie doseringstillfälle.

Äldre personer

De kliniska studierna med Aptivus omfattade inte tillräckligt många individer över 65 års ålder för att kunna avgöra om dessa svarar annorlunda på behandlingen än yngre individer (se avsnitt 5.2). I allmänhet bör man vara försiktig vid administrering och monitorering av Aptivus till äldre personer med tanke på den högre frekvensen nedsatt lever-, njur- och hjärtfunktion samt andra samtidiga sjukdomar eller annan läkemedelsbehandling (se avsnitt 4.4).

Nedsatt leverfunktion

Tipranavir metaboliseras i levern. Nedsatt leverfunktion kan därför medföra ökad exponering för tipranavir och försämrad säkerhetsprofil. Därför ska Aptivus användas med försiktighet och med tätare monitoreringsfrekvens hos patienter med mild leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh Klass A). Aptivus är kontraindicerat till patienter med måttlig eller svår (Child-Pugh Klass B eller C) leverfunktionsnedsättning (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Aptivus kapslar för barn och ungdomar mellan 2 och 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Dosjusteringar för barn under 12 års ålder kan inte göras med Aptivus kapslar. Aptivus oral lösning finns tillgänglig för barn mellan 2 och 12 års ålder (se respektive SmPC för mer detaljer).

Säkerhet och effekt för Aptivus för barn under 2 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Aptivus mjuka kapslar administrerat tillsammans med lågdos ritonavir bör intas med föda (se avsnitt 5.2).

Aptivus mjuka kapslar måste sväljas hela och får inte öppnas eller tuggas.

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh Klass B eller C).

Kombinationen av rifampicin och Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

Naturmedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) på grund av risken för minskad plasmakoncentration och reducerad klinisk effekt av tipranavir (se avsnitt 4.5).

Samtidig tillförsel av Aptivus och lågdos ritonavir med aktiva substanser som är höggradigt beroende av CYP3A för sin elimination och för vilka förhöjda plasmakoncentrationer har samband med allvarliga och/eller livshotande biverkningar. Dessa aktiva substanser innefattar antiarytmika (såsom amiodaron, bepridil, kinidin), antihistaminer (såsom astemizol, terfenadin), ergotderivat (såsom dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylegonovin), medel som stimulerar gastrointestinal motilitet (såsom cisaprid), antipsykotika (såsom pimozid, sertindol, quetiapin, lurasidon), sedativa/hypnotika (såsom oralt givet midazolam och triazolam) och HMG-CoA-reduktashämmare (såsom simvastatin och lovastatin) (se avsnitt 4.5). Användning av alfa-1-receptorantagonisterna alfuzosin och sildenafil för användning vid behandling av pulmonell arteriell hypertension. Dessutom samtidig behandling med Aptivus och lågdos ritonavir med läkemedel som är höggradigt beroende av CYP2D6 för sin elimination, såsom de antiarytmiska läkemedlen flekainid, propafenon samt metoprolol vid hjärtsvikt (se avsnitt 4.5).

Samtidig administration av kolkicin tillsammans med Aptivus/ritonavir hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Aptivus måste administreras tillsammans med lågdos ritonavir (se avsnitt 4.2). Detta är mycket viktigt för den terapeutiska effekten av Aptivus. Om tipranavir och ritonavir inte administreras samtidigt kommer det att leda till reducerade plasmakoncentrationer av tipranavir, som kan vara otillräckliga för att uppnå den önskade antivirala effekten. Patienterna ska instrueras om detta.

Aptivus botar inte HIV-1-infektion eller AIDS. Patienter som får Aptivus eller någon annan antiretroviral behandling kan fortsätta att utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer till HIV-1-infektionen.

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Byte från Aptivus kapslar till oral lösning

Aptivus kapslar är inte utbytbar mot den orala lösningen. Jämfört med kapslar är tipranavir exponeringen högre när samma dos administreras som oral lösning. Dessutom är kompositionen av den orala lösningen annorlunda än den för kapslarna, speciellt med hänsyn till det höga vitamin-E-innehållet. Båda dessa faktorer kan bidra till en ökad risk för biverkningar (typ, frekvens och/eller svårighetsgrad). Därför ska patienter inte byta från Aptivus kapslar till Aptivus oral lösning (se avsnitt 5.1 och 5.2)

Byte från Aptivus oral lösning till kapslar

Aptivus oral lösning är inte utbytbar mot kapslarna. Jämfört med orala lösningen är tipranavir exponeringen lägre när samma dos administreras som kapslar. Dock ska barn som tidigare behandlats med Aptivus oral lösning och som blir 12 år, byta till kapslar, framförallt beroende på en mer gynnsam säkerhetsprofil hos kapslarna. Det måste beaktas att byte från oral lösning till kapsel formuleringen kan associeras med en minskad exponering. Därför rekommenderas att patienter som byter från Aptivus oral lösning till kapslar vid 12 års ålder monitoreras noggrant med avseende på det virologiska svaret på den antiretrovirala behandlingen (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Lever sjukdom: Aptivus är kontraindicerat hos patienter med måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh Klass B eller C). Det finns för närvarande begränsade data om användning av Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir hos patienter med samtidig hepatit B eller C. Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsbehandling löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt fatala leverbiverkningar. Aptivus ska användas till denna patientpopulation endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken; med tätare klinisk och laboratorie-monitorering. I de fall samtidig antiviral behandling av hepatit B eller C pågår, var god se produktresumén för dessa läkemedel.

Patienter med mild leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass A) ska monitoreras noga.

Patienter med kända leversjukdomar inklusive kronisk aktiv hepatit har ökad frekvens störningar av leverfunktionen vid kombinationsbehandling och ska monitoreras enligt vedertagen praxis. Aptivus med ritonavir ska sättas ut om tecken på försämrad leverfunktion inträffar hos patienter med känd leversjukdom.

Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir, har associerats med klinisk hepatit och leverinsufficiens, varav några fall var fatala. Dessa har i allmänhet inträffat hos patienter med avancerad HIV-sjukdom, som använde många läkemedel samtidigt. Försiktighet bör iakttas vid administrering av Aptivus till patienter med förhöjda leverenzymvärden eller tidigare hepatit. Ökad ALAT/ASAT-monitorering bör övervägas hos dessa patienter.

Behandling med Aptivus ska inte påbörjas hos patienter med utgångsvärden av ASAT eller ALAT högre än 5 gånger normalvärdet, förrän nivån av ASAT/ALAT har stabiliserats på mindre än 5 gånger normalvärdet, om inte den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Behandling med Aptivus ska sättas ut hos patienter med ASAT- eller ALAT-värden högre än 10 gånger normalvärdet eller med tecken eller symtom på klinisk hepatit under behandlingstiden. Om annan orsak identifieras (t ex akut hepatit A, B eller C, sjukdomar i gallblåsan, andra läkemedel), kan en återinsättning av Aptivus övervägas när ASAT/ALAT har återvänt till utgångsnivåer för patienten.

Levermonitorering:

Monitorering av leverprov ska göras innan behandlingen påbörjas samt efter två, fyra och därefter var fjärde vecka, till vecka 24 och därefter var åttonde till tolfte vecka. Ökad monitorering (t ex innan behandlingen påbörjas, varannan vecka under de första tre månadernas behandling, sedan varje månad till vecka 48, och sedan var åttonde till tolfte vecka därefter) bör användas när Aptivus och lågdos ritonavir ges till patienter med förhöjda ASAT och ALAT-nivåer, mild leverfunktionsnedsättning, kronisk hepatit B eller C eller annan underliggande leversjukdom.

Behandlingsnaiva patienter

I en studie på antiretroviralt naiva vuxna patienter, var Aptivus 500 mg med ritonavir 200 mg två gånger dagligen, jämfört med lopinavir/ritonavir associerat med en ökad förekomst av signifikanta (grad 3 och 4) transaminashöjningar utan någon fördel i effekt (trend mot en lägre effektivitet). Studien stoppades i förtid efter 60 veckor.

Därför ska inte tipranavir användas av behandlingsnaiva patienter. (se avsnitt 4.2)

Njursvikt

Eftersom renal clearance av tipranavir är försumbar, förväntas inte ökad plasmakoncentration hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Hemofili

Ökad blödning, inklusive spontana hudhematom och hemartros har rapporterats hos patienter med hemofili typ A och B vid behandling med proteashämmare. Vissa patienter fick även behandling med faktor VIII. I mer än hälften av de rapporterade fallen, fortsatte behandlingen med proteashämmare eller sattes åter in om behandlingen hade satts ut. Ett kausalt samband noterades, även om verkningsmekanismen inte har klarlagts. Patienter med hemofili ska därför uppmärksammas på risken för ökad blödning.

Blödning

Deltagarna i RESIST som fick Aptivus med ritonavir tenderade att ha en ökad risk för blödning; vid 24 veckor var den relativa risken 1,98 (95% konfidensintervall=1,03, 3,80). Vid 48 veckor hade den relativa risken minskat till 1,27 (95% konfidensintervall=0,76, 2,12). Det fanns inget mönster i blödningarna och ingen skillnad i koagulationsfaktorer mellan grupperna. Signifikansen av dessa fynd bevakas ytterligare.

Fatala och icke-fatala intrakraniella blödningar har rapporterats hos patienter som behandlas med Aptivus, många hade dock andra medicinska åkommor eller samtidig läkemedelsbehandling, som kan ha orsakat eller bidragit till dessa händelser. I några fall kan emellertid Aptivus roll inte uteslutas. Man har inte sett något mönster av onormala blod- eller koagulationsparametrar hos Aptivus -behandlade patienter i allmänhet och inte heller hos de drabbade patienterna, före den intrakraniella blödningen. Därför är rutinmässig bestämning av koagulationsparametrar för närvarande inte indicerad för patienter som behandlas med Aptivus.

En ökad risk för intrakraniell blödning har tidigare observerats hos patienter med avancerad HIV-infektion/AIDS, motsvarande de patienter som behandlas i de kliniska studierna med Aptivus.

I *in vitro* försök observerades att tipranavir hämmar aggregering av humana trombocyter vid nivåer motsvarande de som patienter som tar Aptivus med ritonavir exponeras för.

Vid samtidig administrering av vitamin E och tipranavir till råttor ökade blödningseffekten av tipranavir (se avsnitt 5.3).

Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir, ska användas med försiktighet till patienter som kan ha ökad risk för blödning till följd av trauma, kirurgi eller annat medicinskt tillstånd, eller som erhåller läkemedelsbehandling förenad med ökad blödningsbenägenhet som t ex trombocythämmare och antikoagulantia eller som tar vitamin E tillskott. Baserat på den observerade exponeringen i kliniska studier, rekommenderas inte samtidig administrering till patienter på mer än 1200 IE vitamin E per dag.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belägg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belägg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. En större ökning av lipider i blodet noteras för tipranavir/ritonavir än för andra jämförbara läkemedel (andra proteashämmare) i kliniska studier. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubningar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Immun-rekonstitutions-syndrom

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymptomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptomen. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-

retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och pneumocystisk carinii pneumoni. Varje symtom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov. Dessutom har reaktivering av herpes simplex och herpes zoster observerats i kliniska studier med Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir.

Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreaktivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Hudutslag

Milda till måttliga hudutslag som inkluderar urtikaria, makulopapulösa hudutslag och fotoöverkänslighet har rapporterats hos patienter som fått Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir. Vid 48 veckor i fas III studier var frekvensen hudutslag av olika typer 15,5% hos männen och 20,5% hos kvinnorna som behandlades med Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir. Dessutom visade en interaktionsstudie med kvinnliga friska frivilliga försökspersoner, som fick en engångsdos etinylöstradiol följt av Aptivus administrerat tillsammans med lågdos ritonavir, att 33% av försökspersonerna utvecklade hudutslag. Hos både män och kvinnor som behandlats med Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir finns rapporter om hudutslag och samtidig ledsmärta eller stelhet, känsla av svullnad i halsen eller generell pruritus. I den pediatrika kliniska studien, var frekvensen hudutslag (alla svårighetsgrader, alla orsaker) under 48 veckors behandling högre än hos vuxna patienter.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden HIV-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Interaktioner

Interaktionsprofilen för Aptivus, administrerat tillsammans med lågdos ritonavir, är komplex. Mekanismer och tänkbara mekanismer som bidrar till interaktionsprofilen för Aptivus finns beskrivna, se avsnitt 4.5.

Abakavir och zidovudin

Samtidig användning av Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir och zidovudin eller abakavir, leder till signifikant minskning av plasmakoncentrationen av dessa nukleosida omvända transkriptashämmare (NRTI). Av den anledningen rekommenderas inte samtidig användning av zidovudin eller abakavir samt Aptivus givet tillsammans med lågdos ritonavir, utom i de fall ingen annan NRTI är lämplig för behandling av patienten (se avsnitt 4.5).

Proteashämmare

Samtidig användning av Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir, med proteashämmarna amprenavir, lopinavir eller saquinavir (som alla administreras tillsammans med lågdos ritonavir) i en dubbel-boostrad behandlingsregim, leder till en signifikant minskning av plasmakoncentrationen av dessa proteashämmare. En signifikant minskning av plasmakoncentrationen av atazanavir och en påtaglig ökning av koncentrationen av tipranavir och ritonavir observerades när Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir administrerades i kombination med atazanavir (se avsnitt 4.5). För närvarande finns inga data beträffande interaktion mellan tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir och andra proteashämmare än de som anges ovan. Därför rekommenderas inte samtidig administrering av proteashämmare och tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir.

Orala antikonceptionella medel och östrogener

Eftersom halten etinylöstradiol minskar rekommenderas inte samtidig tillförsel av Aptivus med lågdos ritonavir. När östrogen-baserade orala antikonceptionsmedel används samtidigt med Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir, bör alternativa eller kompletterande antikonceptionsmetoder användas (se avsnitt 4.5). Patienter som använder östrogener för hormonsubstitution bör monitoreras kliniskt med avseende på tecken på östrogenbrist. Kvinnor som använder östrogener kan ha ökad risk för hudutslag, som inte är allvarliga.

Antiepileptika

Iakttä försiktighet vid samtidig förskrivning av karbamazepin, fenobarbital och fenytoin. Aptivus kan vara mindre effektivt på grund av minskad tipranavir plasmakoncentration hos patienter som tar dessa medel samtidigt (se avsnitt 4.5).

Halofantrin, lumefantrin

På grund av deras metabola profil och risk för att utlösa torsade de pointes, rekommenderas inte administrering av halofantrin och lumefantrin tillsammans med Aptivus samt lågdos ritonavir (se avsnitt 4.5).

Disulfiram/metronidazol

Aptivus mjuka kapslar innehåller alkohol (7% etanol, dvs 100 mg per kapsel eller upp till 200 mg per dos), som kan framkalla disulfiram-liknande reaktioner vid samtidig tillförsel av disulfiram eller andra läkemedel som framkallar denna reaktion (t ex metronidazol).

Flutikason

Samtidig användning av tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, och flutikason eller andra glukokortikoider som metaboliseras av CYP3A4 rekommenderas inte utom i de fall den potentiella nyttan av behandlingen uppväger risken för systemiska kortikoid-effekter, inklusive Cushings syndrom och binjurbarkinsufficiens (se avsnitt 4.5).

Atorvastatin

Tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, leder till ökad plasmakoncentration av atorvastatin (se avsnitt 4.5). Denna kombination rekommenderas därför inte. Andra HMG-CoA-reduktashämmare bör övervägas som pravastatin, fluvastatin eller rosuvastatin (se avsnitt 4.5). Om behandling med atorvastatin anses nödvändig skall behandlingen påbörjas med lägsta dos och monitoreras noggrant.

Omeprazol och andra protonpumpshämmare

Kombinerad behandling med Aptivus med ritonavir och omeprazol,esomeprazol eller annan protonpumpshämmare rekommenderas ej (se avsnitt 4.5).

Kolkicin

Hos patienter med normal njur- och leverfunktion rekommenderas en minskning, eller behandlingsstopp, av kolkicin vid samtidig administrering (se avsnitt 4.5).

Salmeterol

Samtidig användning av salmeterol och Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Bosentan

På grund av bosentans markanta hepatotoxicitet och risken för ökad levertoxicitet förknippad med Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir rekommenderas inte kombinationen.

Varningar om vissa hjälpämnen:

Aptivus innehåller makrogolglycerol-ricinoleat, som kan ge magbesvär och diarré.

Detta läkemedel innehåller 100 mg alkohol (etanol) per kapsel. Mängden i 250 mg av detta läkemedel (dvs. en kapsel) motsvarar mindre än 3 ml öl eller 1 ml vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsprofilen för Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir, är komplex och kräver speciell uppmärksamhet, särskilt vid kombination med andra antiretrovirala läkemedel.

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Metabolisk profil av tipranavir

Tipranavir är ett substrat, som inducerar och hämmar cytokrom P450 CYP3A. Vid samtidig tillförsel av ritonavir i rekommenderad dos (se avsnitt 4.2) uppstår en nettohämmning av P450 CYP3A. Samtidig tillförsel av Aptivus och lågdos ritonavir samt läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A kan leda till ändrad plasmakoncentration av tipranavir eller de andra läkemedel, vilket kan förändra den terapeutiska effekten och biverkningsprofilen (se listan och detaljer om bedömda medel, nedan). Läkemedel som är kontraindicerade specifikt på grund av förväntad stor interaktionsrisk och har potential för allvarliga biverkningar anges i detta avsnitt och listas i avsnitt 4.3.

En ”cocktail”-studie utfördes på 16 friska frivilliga med 500 mg tipranavir med ritonavir 200 mg två gånger dagligen administrerat under 10 dagar för att bedöma nettoeffekten av aktiviteten på lever CYP 1A2 (koffein), 2C9 (warfarin), 2D6 (dextrometorfan), både tarm och lever CYP3A4 (midazolam) och P-glykoprotein (P-gp) (digoxin). Vid steady-state syntes en signifikant induktion av CYP 1A2 och en lätt induktion av CYP 2C9. En kraftig hämning av CYP 2D6 och både tarm och lever CYP 3A4 aktivitet observerades. P-gp-aktivitet hämmades signifikant efter den första dosen, vid steady-state dock en lätt induktion. De praktiska rekommendationerna som baseras på denna studie visas nedan

Studier av humana levermikrosomer indikerar att tipranavir är en hämmare av CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6. Den potentiella nettoeffekten av tipranavir med ritonavir på CYP2D6 är hämning, eftersom ritonavir också är en CYP2D6-hämmare. Nettoeffekten av tipranavir med ritonavir *in vivo* på CYP1A2, CYP2C9 och CYP2C19 indikerar, genom en preliminär studie den inducerande potentialen av tipranavir med ritonavir på CYP1A2 och i mindre utsträckning på CYP2C9 och P-gp efter flera dagars behandling. Det finns inga data tillgängliga som visar om tipranavir hämmar eller inducerar glukoronosyl-transferas.

In vitro studier visar att tipranavir är ett substrat och även en hämmare av P-gp.

Det är svårt att förutsäga nettoeffekten av Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir, på oral biotillgänglighet och plasmakoncentration av läkemedel som är substrat både för CYP3A och för P-gp. Nettoeffekten kommer att variera beroende på den relativa affiniteten för CYP3A och P-gp och graden av firstpass-metabolism/efflux för substanser som ges samtidigt.

Samtidig administrering av Aptivus och läkemedel som inducerar CYP3A och/eller P-gp kan leda till minskad koncentration av tipranavir och minskad terapeutisk effekt (se listan och detaljer om tänkbare medel, nedan). Vid samtidig tillförsel av Aptivus och medel som hämmar P-gp kan plasmakoncentrationen av tipranavir öka.

Kända och teoretiska interaktioner med ett urval av antiretrovirala och icke-antiretrovirala läkemedel listas i tabellen nedan.

Interaktionstabell

Interaktioner mellan Aptivus och samtidigt administrerade läkemedel listas i tabellen nedan (ökning anges som “↑”, minskning som “↓”, ingen skillnad som “↔”, en gång dagligen som “QD”, två gånger dagligen som “BID”, koncentration vid slutet av doseringsintervall som “C_t”).

Studierna som beskrivs nedan har utförts med rekommenderad dosering av Aptivus /r (500/200 mg BID) om inte annat anges. Några farmakokinetikstudier har dock inte utförts med den rekommenderade doseringen. Resultat från många av dessa interaktionsstudier kan, trots detta, extrapoleras till den rekommenderade doseringen eftersom doserna som används (TPV/r 500/100 mg, TPV/r 750/200 mg) motsvarar yttervärdena för leverenzym-induktion resp inhibition samt att den rekommenderade dosen av Aptivus /r finns inom intervallet.

Läkemedel per terapeutiskt område	Interaktion Förändring i medelvärde %	Rekommendationer vid samtidig användning
Medel mot infektioner		
Antiretrovirala medel		
Nukleosida och nukleotida omvända transkriptashämmare (NRTI)		
Eftersom nukleosid eller nukleotidanaloger inte påverkar enzystemet P450 signifikant krävs ingen dosjustering av Aptivus när dessa läkemedel används samtidigt.		
Abakavir 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Abakavir C _{max} ↓ 46% Abakavir AUC ↓ 36% Klinisk relevans av de minskade nivåerna har inte fastställts, men kan leda till minskad effekt av abakavir. Okänd mekanism.	Samtidig behandling med Aptivus och lågdos ritonavir, tillsammans med abakavir rekommenderas inte, utom de fall inga andra NRTI-preparat är lämpliga för behandling av patienten. I dessa fall kan ingen dosjustering av abakavir rekommenderas (se avsnitt 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 ↔ Klinisk relevans av minskad didanosinkoncentration har inte fastslagits. Okänd mekanism.	Dosering av didanosin med magsaftresistent hölje och Aptivus mjuka kapslar tillsammans med lågdos ritonavir, ska ske med minst 2 timmars mellanrum för att undvika inkompatibilitet mellan beredningsformerna.
Emtricitabin Ingen interaktionsstudie har genomförts	Potentiella interaktioner med renala transportörer kan inte helt uteslutas.	Ingen dosjustering nödvändig hos patienter med normal njurfunktion. Om samtidig administrering med emtricitabin och Aptivus/ritonavir, bör njurfunktion utvärderas innan samtidig administration påbörjas.
Lamivudin 150 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Ingen kliniskt signifikant interaktion observeras.	Ingen dosjustering är nödvändig.
Stavudin 40 mg BID ≥ 60 kg 30 mg BID < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Ingen kliniskt signifikant interaktion observeras.	Ingen dosjustering är nödvändig.

Zidovudin 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Zidovudin C_{max} ↓ 49% Zidovudin AUC ↓ 36% Den kliniska relevansen av denna minskning har inte fastslagits, men kan leda till minskad effekt av zidovudin. Okänd mekanism.	Samtidig behandling med Aptivus och lågdos ritonavir och zidovudin rekommenderas inte, utom de fall inga andra NRTI-preparat är lämpliga för behandling av patienten. I dessa fall kan ingen dosjustering av zidovudin rekommenderas (se avsnitt 4.4).
Tenofovir 300 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Ingen kliniskt signifikant interaktion observeras.	Ingen dosjustering är nödvändig.
Icke nukleosida omvända transkriptashämmare (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg QD	Ingen kliniskt signifikant interaktion observeras.	Ingen dosjustering är nödvändig.
Etravirin	Etravirin C_{max} ↓ 71% Etravirin AUC ↓ 76% Etravirin C_{min} ↓ 82% Samtidig användning av Aptivus/ritonavir orsakade en sänkning av etravirinexponeringen, vilket skulle kunna signifikant försämra det virologiska svaret på etravirin.	Samtidig administration av etravirin och Aptivus/ritonavir rekommenderas inte.
Nevirapin Ingen interaktionsstudie har genomförts	Begränsade data från en fas IIa-studie med HIV-infekterade patienter tyder på att det inte finns någon signifikant interaktion mellan nevirapin och TPV/r. Dessutom visade ytterligare en studie med TPV/r och en annan NNRTI (efavirenz) ingen kliniskt relevant interaktion (se ovan).	Ingen dosjustering är nödvändig.
Rilpivirin Ingen interaktionsstudie har genomförts	Samtidig användning av rilpivirin med några ritonavirstimulerade proteashämmare har visat en ökning av plasmakoncentrationerna av rilpivirin.	Noggrann monitorering av tecken på rilpivirintoxicitet, och även möjlig dosjustering av rilpivirin, rekommenderas vid samtidig administrering med Aptivus/ritonavir.
Proteashämmare (PI)		
Enligt nuvarande behandlingsriktlinjer rekommenderas generellt inte terapi med dubbla proteashämmare.		
Amprenavir/ ritonavir 600/100 mg BID	Amprenavir C_{max} ↓ 39% Amprenavir AUC ↓ 44% Amprenavir C_{min} ↓ 55% Klinisk relevans av minskad amprenavirkoncentration har inte fastslagits. Okänd mekanism.	Behandling med Aptivus och lågdos ritonavir samtidigt med amprenavir/ritonavir rekommenderas inte. I fall där kombinationen trots detta anses nödvändig, är det viktigt att plasmanivåerna av amprenavir följs noga (se avsnitt 4.4).

<p>Atazanavir/ ritonavir 300/100 mg QD (TPV/r 500/100 mg BID)</p>	<p>Atazanavir C_{max} ↓ 57% Atazanavir AUC ↓ 68% Atazanavir C_{min} ↓ 81%</p> <p>Okänd mekanism.</p> <p>Tipranavir C_{max} ↑ 8% Tipranavir AUC ↑ 20% Tipranavir C_{min} ↑ 75%</p> <p>Hämning av CYP 3A4 genom atazanavir/ritonavir och induktion genom tipranavir/r.</p>	<p>Samtidig behandling med Aptivus och lågdos ritonavir och atazanavir/ritonavir rekommenderas inte.</p> <p>Om samtidig behandling ändå anses nödvändig ska tolerabiliteten för tipranavir och plasmakoncentrationerna av atazanavir följas mycket nogga (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>Lopinavir C_{max} ↓ 47% Lopinavir AUC ↓ 55% Lopinavir C_{min} ↓ 70%</p> <p>Klinisk relevans av minskad lopinavirkoncentration har inte fastslagits.</p> <p>Okänd mekanism.</p>	<p>Samtidig behandling med Aptivus och lågdos ritonavir och lopinavir/ritonavir rekommenderas inte.</p> <p>I fall där kombinationen trots detta anses nödvändig, är det viktigt att plasmanivåerna av lopinavir följs nogga (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Saquinavir/ritonavir 600/100 mg QD</p>	<p>Saquinavir C_{max} ↓ 70% Saquinavir AUC ↓ 76% Saquinavir C_{min} ↓ 82%</p> <p>Klinisk relevans av minskad saquinavirkoncentration har inte fastslagits.</p> <p>Okänd mekanism.</p>	<p>Samtidig behandling med tipranavir och lågdos ritonavir och saquinavir/ritonavir rekommenderas inte.</p> <p>I fall där kombinationen trots detta anses nödvändig, är det viktigt att plasmanivåerna av saquinavir följs nogga (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Andra proteashämmare än de som anges ovan</p>	<p>För närvarande finns inga uppgifter tillgängliga beträffande interaktioner mellan tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir och andra proteashämmare än de som anges ovan.</p>	<p>Kombination med Aptivus och lågdos ritonavir rekommenderas därför ej (se avsnitt 4.4).</p>
<p>Fusionshämmare</p>		
<p>Enfuvirtid Ingen interaktionsstudie har genomförts</p>	<p>I studier där tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir användes med eller utan enfuvirtid, observerades att dalvärdet av tipranavirkoncentrationen i plasma vid steady-state, var 45 % högre hos patienter som fick enfuvirtid jämfört med patienter som inte fick enfuvirtid. Information om parametrarna AUC och C_{max} saknas. En farmakokinetisk interaktion är oväntad ur mekanistiskt perspektiv, och interaktionen har inte bekräftats i en kontrollerad interaktionsstudie.</p>	<p>Den kliniska betydelsen av observerade data, speciellt med avseende på säkerhetsprofilen för tipranavir med ritonavir, är okänd. Tillgängliga kliniska data från RESIST studierna tydde emellertid inte på någon betydande påverkan på säkerhetsprofilen för tipranavir med ritonavir vid kombination med enfuvirtid, jämfört med patienter behandlade med tipranavir med ritonavir utan enfuvirtid.</p>

Integrashämmare		
Raltegravir 400 mg BID	<p>Raltegravir C_{max} ↔ Raltegravir AUC 0-12 ↔ Raltegravir C_{12h}: ↓ 45%</p> <p>Trots närmast en halvering av C_{12h} har tidigare kliniska studier med denna kombination inte visat något försämrat resultat.</p> <p>Verkningsmekanismen tros vara induktion av glukuronosyltransferas av tipranavir/r.</p>	<p>Ingen speciell dosjustering rekommenderas när Aptivus/ritonavir administreras med raltegravir 400 mg BID. För andra doser av raltegravir, se relevant produktinformation för raltegravir.</p>
Dolutegravir 50 mg QD	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% $C\tau$ ↓ 76% (induktion av UGT1A1- och CYP3A-enzym)</p>	<p>Den rekommenderade vuxendosen av dolutegravir är 50 mg två gånger dagligen vid samtidig administrering av tipranavir/ritonavir. I närvaro av integrasklassresistens ska denna kombination undvikas (se produktresumén för dolutegravir).</p>
Farmakokinetiska förstärkare		
Kobicistat och kobicistatinnehållande produkter	<p>Vid samtidig administrering är tipranavir- och cobistatexponeringen markant lägre, jämfört med den för tipranavir förstärkt med lågdos ritonavir</p>	<p>Aptivus/ritonavir bör inte administreras samtidigt med kobicistat eller kobicistatinnehållande produkter.</p>
Anti-HCV-substanser		
Boceprevir Ingen interaktionsstudie har genomförts	<p>I en farmakokinetisk studie med friska frivilliga, minskade boceprevirexponeringen av ritonavir och några ritonavirförstärkta proteashämmare. Boceprevirexponeringen var reducerad vid samtidig användning av ritonavirförstärkt lopinavir eller ritonavirförstärkt darunavir. Dessa läkemedelsinteraktioner kan minska effektiviteten av HIV-proteashämmare och/eller boceprevir vid samtidig administrering.</p>	<p>Samtidig administration av boceprevir och Aptivus/ritonavir rekommenderas inte.</p>

<p>Telaprevir Ingen interaktionsstudie har genomförts</p>	<p>Telaprevir metaboliseras i levern av CYP3A och är ett P-glykoprotein (P-gp)-substrat, men andra enzymer kan vara involverade i metabolismen. När Aptivus/ritonavir administreras samtidigt med telaprevir kan en minskning eller ökning av telaprevirexponeringen förväntas. Det finns en heterogen effekt av telaprevir på plasmanivåerna av ritanovirförstärkta proteashämmare, beroende på proteashämmare. Därför kan inte modifiering av Aptivusexponering uteslutas.</p>	<p>Samtidig administration av telaprevir och Aptivus/ritonavir rekommenderas inte.</p>
<p>Antimykotika</p>		
<p>Flukonazol 200 mg QD (dag 1) därefter 100 mg QD</p>	<p>Flukonazol ↔</p> <p>Tipranavir C_{max} ↑ 32% Tipranavir AUC ↑ 50% Tipranavir C_{min} ↑ 69%</p> <p>Okänd mekanism.</p>	<p>Ingen dosjustering rekommenderas. Flukonazol i doser >200 mg/dag rekommenderas inte.</p>
<p>Itrakonazol Ketokonazol Ingen interaktionsstudie har genomförts</p>	<p>Baserat på teoretiska överväganden förväntas tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, öka koncentrationerna av itraconazol eller ketokonazol.</p> <p>Baserat på teoretiska överväganden kan tipranavir- eller ritonavirkoncentrationerna öka vid samtidig administrering av itraconazol eller ketokonazol.</p>	<p>Itraconazol eller ketokonazol ska användas med försiktighet (doser >200 mg/dag rekommenderas inte).</p>
<p>Vorikonazol Ingen interaktionsstudie har genomförts</p>	<p>På grund av multipla CYP-isoenzymssystem, som är involverade i metabolismen av vorikonazol, är det svårt att förutsäga interaktionen med tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir.</p>	<p>Baserat på känd interaktion av vorikonazol med lågdos ritonavir (se produktresumén för vorikonazol) ska samtidig administrering av tipranavir/r och vorikonazol undvikas, om inte en utvärdering av risk/nytta för patienten motiverar användning av vorikonazol.</p>

Giktmedel		
<p>Kolkicin Ingen interaktionsstudie har genomförts</p>	<p>Baserat på teoretiska överväganden kan kolkicinkoncentrationen öka vid samtidig administrering med tipranavir och lågdos ritonavir, till följd av tipranavir/ritonavir CYP3A och P-gp-hämning. Dock kan en minskning av kolkicinkoncentrationerna inte uteslutas eftersom både tipranavir och ritonavir uppvisar potentiell inducering av CYP3A och P-gp.</p> <p>Kolkicin är ett substrat för CYP3A4 och P-gp (en invärtes effluxtransportör).</p>	<p>. En minskning av kolkicindosen, eller behandlingsstopp, rekommenderas hos patienter med normal njur- eller leverfunktion, om behandling med Aptivus/ritonavir krävs (se avsnitt 4.4). Hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion är samtidig administrering med kolkicin kontraindicerat hos patienter som står på Aptivus/ritonavir (se avsnitt 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>Tipranavir C_{max} ↑ 40% Tipranavir AUC ↑ 66% Tipranavir C_{min} ↑ 100%</p> <p>CYP 3A4 hämning genom tipranavir/r och P-gp (en efflux transportör i tarmen) hämning genom klaritromycin.</p>	<p>Medan förändringarna av parametrarna för klaritromycin inte anses vara kliniskt relevanta, bör hänsyn tas till minskningen i AUC för 14-hydroximetaboliten vid behandling av infektioner orsakade av <i>Haemophilus influenzae</i>, där 14-hydroximetaboliten är mest aktiv. Ökningen av tipranavir C_{min} kan vara kliniskt relevant. Patienter som använder klaritromycin i doser högre än 500 mg två gånger dagligen ska monitoreras noggrant beträffande tecken på toxicitet från klaritromycin och tipranavir. För patienter med nedsatt njurfunktion bör dossänkningar av klaritromycin övervägas (se klaritromycin och ritonavirs produktinformation).</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 faldigt 25-O-desacetylrifabutin AUC ↑ 21 faldigt 25-O-desacetylrifabutin C_{min} ↑ 7,8 faldigt</p> <p>Hämning av CYP 3A4 genom tipranavir/r</p> <p>Ingen kliniskt relevant förändring observeras av tipranavirs farmakokinetiska parametrar.</p>	<p>Dosreduktion av rifabutin med minst 75% av normaldosen 300 mg/dag rekommenderas (d.v.s. 150 mg varannan dag eller tre gånger i veckan). Patienter som får rifabutin tillsammans med Aptivus med lågdos ritonavir, ska monitoreras noga beträffande utveckling av biverkningar associerade med rifabutin-behandling. Ytterligare dosreduktion kan bli nödvändig.</p>

Rifampicin	Samtidig administrering av proteashämmare med rifampicin minskar koncentrationen av proteashämmare betydligt. När tipranavir med lågdos ritonavir ges samtidigt som rifampicin förväntas suboptimala nivåer av tipranavir vilket kan leda till uteblivet virologisk svar och möjlig resistens för tipranavir.	Kombinationen av rifampicin och Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Alternativa antimykotiska läkemedel som rifabutin bör övervägas.
Antimalaria medel		
Halofantrin Lumefantrin Ingen interaktionsstudie har genomförts	Baserat på teoretiska överväganden förväntas tipranavir med lågdos ritonavir, öka koncentrationerna av halofantrin och lumefantrin. Hämning av CYP 3A4 genom tipranavir/r	På grund av deras metabola profil och inneboende risk för torsades de pointes, rekommenderas inte samtidig administrering av halofantrin och lumefantrin med Aptivus med lågdos ritonavir (se avsnitt 4.4).
Antiepileptika		
Karbamazepin 200 mg BID	Karbamazepin totalt* C_{max} ↑ 13% Karbamazepin totalt* AUC ↑ 16% Karbamazepin totalt* C_{min} ↑ 23% *Karbamazepin totalt = summan av karbamazepin och epoxy-karbamazepin (båda är farmakologiskt aktiva ämnen). Ökningen av karbamazepins farmakokinetiska parametrar väntas inte medföra kliniska konsekvenser. Tipranavir C_{min} ↓ 61% (jämfört med historiska kontroller). Minskad koncentration av tipranavir kan leda till minskad effekt Karbamazepin inducerar CYP3A4.	Karbamazepin ska användas med försiktighet i kombination med Aptivus med lågdos ritonavir. Högre doser av karbamazepin (>200 mg) kan medföra ännu större minskning i plasmakoncentrationen av tipranavir (se avsnitt 4.4).
Fenobarbital Fenytoin Ingen interaktionsstudie har genomförts	Fenobarbital och fenytoin inducerar CYP3A4.	Fenobarbital och fenytoin ska användas med försiktighet i kombination med Aptivus med lågdos ritonavir (se avsnitt 4.4)
Spasmolytika		
Tolterodin Ingen interaktionsstudie har genomförts	Baserat på teoretiska överväganden förväntas tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, öka koncentrationerna av tolterodin. Hämning av CYP 3A4 och CYP 2D6 genom tipranavir/r	Samtidig användning rekommenderas inte.

Endotelinreceptorantagonister		
Bosentan	<p>Baserat på teoretiska överväganden kan bosentankoncentrationen öka vid samtidig administrering med tipranavir och lågdos ritonavir.</p> <p>Hämning av CYP 3A4 genom tipranavir/r.</p>	Samtidig användning av bosentan och Aptivus rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).
HMG-CoA-reduktas-hämmare		
Atorvastatin 10 mg QD	<p>Atorvastatin C_{max} ↑ 8,6 faldigt Atorvastatin AUC ↑ 9,4 faldigt Atorvastatin C_{min} ↑ 5,2 faldigt</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Hämning av CYP 3A4 genom tipranavir/r</p>	<p>Kombinationen atorvastatin och Aptivus med lågdos ritonavir rekommenderas inte. Man bör överväga att använda andra HMG-CoA-reduktas-hämmare som pravastatin, fluvastatin eller rosuvastatin (se även avsnitt 4.4 och rosuvastatins och pravastatins rekommendationer).</p> <p>Vid fall där samtidig administrering är nödvändig, bör dosen 10 mg dagligen av atorvastatin inte överskridas. Det rekommenderas att starta med lägsta dos och noggrann klinisk monitorering är nödvändig (se avsnitt 4.4).</p>
Rosuvastatin 10 mg QD	<p>Rosuvastatin C_{max} ↑ 123% Rosuvastatin AUC ↑ 37% Rosuvastatin C_{min} ↑ 6%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Okänd mekanism.</p>	Samtidig administrering av Aptivus med lågdos ritonavir och rosuvastatin ska inledas med den lägsta dosen (5 mg/dag) rosuvastatin, som titreras till behandlingssvar, följt av noggrann klinisk monitorering på symtom som associeras med rosuvastatin, som beskrivs i produktinformationen för rosuvastatin.
Pravastatin Ingen interaktionsstudie har genomförts	<p>Baserat på likheterna i elimination mellan pravastatin och rosuvastatin, kan TPV/r öka plasmanivåer av pravastatin.</p> <p>Okänd mekanism.</p>	Samtidig administrering av Aptivus med lågdos ritonavir och pravastatin ska inledas med den lägsta dosen (10 mg/dag) pravastatin, som titreras till behandlingssvar, följt av noggrann klinisk monitorering på symtom som associeras med pravastatin, som beskrivs i produktinformationen för pravastatin.

Simvastatin Lovastatin Ingen interaktionsstudie har genomförts	HMG-CoA-reduktashämmarna simvastatin och lovastatin är höggradigt beroende av CYP3A för sin metabolism.	Samtidig användning av Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir samt simvastatin eller lovastatin är kontraindicerat på grund av ökad risk för myopati, inklusive rhabdomyolys (se avsnitt 4.3).
VÄXTBASERADE MEDEL		
Johannesört <i>(Hypericum perforatum)</i> Ingen interaktionsstudie har genomförts	Plasmanivån av tipranavir kan minska genom samtidig användning av växtbaserade medel med johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>). Anledningen är att johannesört inducerar de läkemedelsmetaboliserande enzymerna.	Naturmedel som innehåller johannesört får inte användas samtidigt som Aptivus med lågdos ritonavir. Samtidig användning av Aptivus med ritonavir med Johannesört förväntas leda till betydande minskning av tipranavir- och ritonavir koncentrationer och kan resultera i suboptimala nivåer av tipranavir och leda till uteblivet virologisk svar och resistensutveckling för Aptivus.
Inhalerade beta-agonister		
Salmeterol	Samtidig administrering av tipranavir och lågdos ritonavir kan resultera i ökad risk för kardiovaskulära biverkningar förknippade med salmeterol inklusive QT-förlängning, palpitationer och sinustakykardi. Hämning av CYP 3A4 genom tipranavir/r.	Samtidig administrering av Aptivus med lågdos ritonavir rekommenderas inte.
Orala antikonceptionella medel /östrogener		
Etinylöstradiol 0,035 mg / Noretisteron 1,0 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Etinylöstradiol C_{max} ↓ 52% Etinylöstradiol AUC ↓ 43% Okänd mekanism Noretisteron C_{max} ↔ Noretisteron AUC ↑ 27% Tipranavir ↔	Samtidig administrering med Aptivus med lågdos ritonavir rekommenderas inte. När östrogenbaserade orala antikonceptionsmedel används samtidigt med Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir, ska alternativa eller kompletterande antikonceptionsmetoder användas. Patienter som använder östrogener som hormonsubstitution bör monitoreras kliniskt med avseende på tecken på östrogenbrist (se avsnitt 4.4 och 4.6).

Fosfodiesteras typ 5-(PDE5)-hämmare		
Sildenafil Vardenafil Ingen interaktionsstudie har genomförts	Vid samtidig behandling med tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir samt PDE5-hämmare förväntas avsevärt ökade PDE5-koncentrationer, vilket kan medföra ökade biverkningar associerade till PDE5-hämmare, såsom hypotension, synförändringar och priapism. CYP 3A4-hämning genom tipranavir/r.	Särskild försiktighet ska iakttagas vid förskrivning av fosfodiesteras typ 5-(PDE5)-hämmarna sildenafil eller vardenafil till patienter som behandlas med Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir. En säker och effektiv dos har inte kunnat fastställas vid användning med Aptivus med lågdos ritonavir. Det finns en ökad risk för biverkningar förknippade med PDE5-hämmare (vilket inkluderar synstörningar hypotoni, förlängd erektion och synkope). Samtidig administrering av Aptivus/ritonavir med sildenafil, när det används för att behandla pulmonell arteriell hypertension, är kontraindicerat.
Tadalafil 10 mg QD	Tadalafil första dos C_{max} ↓ 22% Tadalafil första dos AUC ↑ 133% CYP 3A4 hämning och induktion genom tipranavir/r Tadalafil steady-state C_{max} ↓ 30% Tadalafil steady-state AUC ↔ Ingen kliniskt relevant förändring observeras av tipranavirs farmakokinetiska parametrar.	Det rekommenderas att tadalafil förskrivs efter minst 7 dagars användning av Aptivus med ritonavir. En säker och effektiv dos har inte kunnat fastställas vid användning med Aptivus med lågdos ritonavir. Det finns en ökad risk för biverkningar förknippade med PDE5-hämmare (vilket inkluderar synstörningar hypotoni, förlängd erektion och synkope).
Opioidanalgetika		
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% Okänd mekanism.	Patienter ska monitoreras beträffande symptom på opiatutsättning. Metadondosen kan behöva ökas.

Meperidin Ingen interaktionsstudie har genomförts	Tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, förväntas leda till minskad koncentration meperidin och ökad koncentration av metaboliten normeperidin.	Ökad dosering och långtidsanvändning av meperidin tillsammans med Aptivus och lågdos ritonavir rekommenderas inte på grund av den ökade koncentrationen av metaboliten normeperidin, som har både analgetisk aktivitet och CNS-stimulerande aktivitet (t ex kramper).
Buprenorfin/Naloxon	Buprenorfin ↔ Norbuprenorfin AUC ↓ 79% Norbuprenorfin C _{max} ↓ 80% Norbuprenorfin C _{min} ↓ 80%	På grund av reducerade nivåer av den aktiva metaboliten norbuprenorfin, kan samtidig administrering av Aptivus med lågdos ritonavir, med buprenorfin/naloxon resultera i minskad klinisk effekt av buprenorfin. Därför ska patienter monitoreras noga för opiatutsättningssyndrom.
Immunosuppressiva		
Ciclosporin Takrolimus Sirolimus Ingen interaktionsstudie har genomförts	Koncentrationen av ciklosporin, takrolimus och sirolimus kan inte förutsägas vid samtidig användning av tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, pga motsägande effekter av tipranavir samt lågdos ritonavir på CYP 3A och Pgp.	Tätare kontroll av koncentrationen av dessa läkemedel rekommenderas tills blodnivåerna har stabiliserats.
Orala antikoagulantia		
Warfarin 10 mg QD	Första dos tipranavir/r: S-warfarin C _{max} ↔ S-warfarin AUC ↑ 18% Steady-state tipranavir/r: S-warfarin C _{max} ↓ 17% S-warfarin AUC ↓ 12% Hämning av CYP 2C9 med första dos tipranavir/r, därefter induktion av CYP 2C9 vid steady-state tipranavir/r	Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir, kan vid behandling med warfarin ha samband med ändringar i INR (International Normalized Ratio) och kan påverka antikoagulationen (trombogen effekt) eller öka risken för blödning. Noggrann klinisk och biologisk (INR-mätning) monitorering rekommenderas när dessa läkemedel kombineras.
Antacida		
aluminium-magnesiumbaserat, antacidum QD	Tipranavir C _{max} ↓ 25% Tipranavir AUC ↓ 27% Okänd mekanism	Doseringen av Aptivus / med lågdos ritonavir och antacida bör ske med minst två timmars mellanrum.

Protonpumpshämmare (PPI)		
Omeprazol 40 mg QD	<p>Omeprazol C_{max} ↓ 73%</p> <p>Omeprazol AUC ↓ 70%</p> <p>Liknande effekter observerades med S-enantiomeren, esomeprazol.</p> <p>Induktion av CYP 2C19 genom tipranavir/r</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>Kombinationen Aptivus med lågdos ritonavir, rekommenderas inte med vare sig omeprazol eller esomeprazol (se avsnitt 4.4). Om detta är omöjligt att undvika, bör uppjustering av dosen för antingen omeprazol eller esomeprazol övervägas baserat på svaret på behandlingen. Det finns dock inga data som stödjer att en dosökning kan övervinna den observerade farmakokinetiska interaktionen. Rekommendationer om maximala doser för omeprazol eller esomeprazol anges i produktinformationen för dessa läkemedel. Ingen justering av dosen tipranavir med ritonavir behövs.</p>
<p>Lansoprazol</p> <p>Pantoprazol</p> <p>Rabeprazol</p> <p>Ingen interaktionsstudie har genomförts</p>	<p>Baserat på den metabola profilen på tipranavir/r och protonpumpshämmarna kan en interaktion förväntas. Som en följd av att tipranavir/r hämmar CYP3A4 och inducerar CYP2C19, är plasmakoncentrationen för lansoprazol och pantoprazol svåra att förutsäga. Plasmakoncentrationer av rabeprazol kan minska som ett resultat av att tipranavir/r inducerar CYP2C19.</p>	<p>Kombinationen Aptivus med lågdos ritonavir, med protonpumpshämmare rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Om detta är omöjligt att undvika, ska det göras under noggrann klinisk monitorering.</p>
H2-receptorantagonister		
Ingen interaktionsstudie har genomförts	Inga data finns tillgängliga beträffande H2-receptorantagonister i kombination med tipranavir och lågdos ritonavir.	Det ökade pH-värdet i magsäcken som kan orsakas av H2-receptorantagonister förväntas inte påverka plasmakoncentrationen av tipranavir.
Antiarytmika		
<p>Amiodaron</p> <p>Bepidil</p> <p>Kinidin</p> <p>Ingen interaktionsstudie har genomförts</p>	<p>Baserat på teoretiska överväganden förväntas tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, öka koncentrationerna av amiodaron, bepidil och kinidin.</p> <p>Hämning av CYP 3A4 genom Aptivus/r</p>	<p>Samtidig administrering av Aptivus och lågdos ritonavir med amiodaron, bepidil eller kinidin är kontraindicerat på grund av möjliga allvarliga och/eller livshotande händelser (se avsnitt 4.3)</p>

Flekainid Propafenon Metoprolol (vid hjärtsvikt) Ingen interaktionsstudie har genomförts	Baserat på teoretiska överväganden förväntas tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, öka koncentrationerna av flekainid, propafenon och metoprolol. Hämning av CYP 2D6 genom tipranavir/r	Samtidig administrering av Aptivus och lågdos ritonavir med flekainid, propafenon eller metoprolol är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Antihistaminer		
Astemizol Terfenadin Ingen interaktionsstudie har genomförts	Baserat på teoretiska överväganden förväntas tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, öka koncentrationerna av astemizol och terfenadin. Hämning av CYP 3A4 genom tipranavir/r	Samtidig administrering av Aptivus och lågdos ritonavir med astemizol eller terfenadin är kontraindicerat på grund av möjliga allvarliga och/eller livshotande händelser (se avsnitt 4.3)
Mjöldrygealkaloider		
Dihydroergotamin Ergonovin Ergotamin Metylergonovin Ingen interaktionsstudie har genomförts	Baserat på teoretiska överväganden förväntas tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, öka koncentrationerna av dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin och metylergonovin. Hämning av CYP 3A4 genom tipranavir/r	Samtidig administrering av Aptivus och lågdos ritonavir med dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin eller metylergonovin är kontraindicerat på grund av möjliga allvarliga och/eller livshotande händelser (se avsnitt 4.3)
Medel som stimulerar gastrointestinal motilitet		
Cisaprid Ingen interaktionsstudie har genomförts	Baserat på teoretiska överväganden förväntas tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, öka koncentrationerna av cisaprid. Hämning av CYP 3A4 genom tipranavir/r	Samtidig administrering av Aptivus och lågdos ritonavir med cisaprid är kontraindicerat på grund av möjliga allvarliga och/eller livshotande händelser (se avsnitt 4.3)
Antipsykotika		
Pimozid Sertindol Quetiapin Lurasidon Ingen interaktionsstudie har genomförts	Baserat på teoretiska överväganden förväntas tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, öka koncentrationerna av pimozid, sertindol, quetiapin och lurasidon. Hämning av CYP 3A4 genom tipranavir/r	Samtidig administrering av Aptivus och lågdos ritonavir med antipsykotika såsom pimozid, sertindol, quetiapin eller lurasidon är kontraindicerat på grund av möjliga allvarliga och/eller livshotande händelser, inklusive koma (se avsnitt 4.3)

Sömnmedel och lugnande medel		
<p>Midazolam 2 mg QD (iv)</p> <p>Midazolam 5 mg QD (po)</p>	<p>Förstados tipranavir/r: Midazolam C_{max} ↔ Midazolam AUC ↑ 5,1 faldigt</p> <p>Steady-state A tipranavir/r: Midazolam C_{max} ↓ 13% Midazolam AUC ↑ 181%</p> <p>Förstados tipranavir/r Midazolam C_{max} ↑ 5,0 faldigt Midazolam AUC ↑ 27 faldigt</p> <p>Steady-state tipranavir/r Midazolam C_{max} ↑ 3,7 faldigt Midazolam AUC ↑ 9,8 faldigt</p> <p>Ritonavir är en potent hämmare av CYP3A4 och påverkar därför läkemedel som metaboliseras med detta enzym.</p>	<p>Samtidig behandling med Aptivus och lågdos ritonavir och sömnmedel/lugnande medel såsom oral midazolam är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Om Aptivus med ritonavir ges tillsammans med parenteralt midazolam, bör noggrann klinisk monitorering av tecken på andningsdepression och/eller långvarig sedering genomföras och dosjustering bör övervägas.</p>
<p>Triazolam Ingen interaktionsstudie har genomförts</p>	<p>Baserat på teoretiska överväganden förväntas tipranavir, tillsammans med lågdos ritonavir, öka koncentrationerna av triazolam.</p> <p>Hämning av CYP 3A4 genom tipranavir/r</p>	<p>Samtidig administrering av Aptivus och lågdos ritonavir med triazolam är kontraindicerat på grund av möjliga allvarliga och/eller livshotande händelser (se avsnitt 4.3)</p>
Nukleosidanaloger		
<p>Valaciklovir 500 mg engångsdos</p>	<p>Samtidig administrering av valaciklovir, tipranavir och lågdos ritonavir medförde inte kliniskt relevanta effekter.</p> <p>Tipranavir: ↔ Valaciklovir: ↔</p>	<p>Valaciklovir och Aptivus med lågdos ritonavir kan användas utan dosjustering.</p>
Alfa-1-receptorantagonister		
<p>Alfuzosin</p>	<p>Baserat på teoretiska överväganden kan samtidig administrering av tipranavir med lågdos ritonavir och alfuzosin resultera i förhöjd koncentration av alfuzosin och resultera i hypotoni.</p> <p>Hämning av CYP 3A4 genom tipranavir/r</p>	<p>Samtidig användning av Aptivus och lågdos ritonavir med alfuzosin är kontraindicerad.</p>

<p>Bupropion 150 mg BID</p>	<p>Bupropion C_{max} ↓ 51% Bupropion AUC ↓ 56%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Denna minskning av bupropion plasmanivåer beror troligen på induktion av CYP2B6 och UDP-glukuronosyl-transferas (UGT) aktivitet genom RTV</p>	<p>Om samtidig administrering av bupropion bedöms vara oundgänglig, ska detta göras med noggrann klinisk monitorering av effekten av bupropion, utan att överstiga den rekommenderade doseringen, trots den observerade induktionen.</p>
<p>Loperamid 16 mg QD</p>	<p>Loperamid C_{max} ↓ 61% Loperamid AUC ↓ 51%</p> <p>Okänd mekanism</p> <p>Tipranavir C_{max} ↔ Tipranavir AUC ↔ Tipranavir C_{min} ↓ 26%</p>	<p>En farmakodynamisk interaktionsstudie med friska frivilliga försökspersoner visade att tillförsel av loperamid och Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir, inte ledde till några kliniskt relevanta förändringar i det respiratoriska svaret på koldioxid. Den kliniska relevansen av de sänkta plasmakoncentrationerna för loperamid är inte känd.</p>
<p>Flutikasonpropionat Interaktionsstudie endast utförd med ritonavir</p>	<p>I en klinisk studie där ritonavir kapslar 100 mg gavs två gånger dagligen tillsammans med 50 µg flutikason-propionat intranasalt fyra gånger dagligen under 7 dagar till friska frivilliga försökspersoner, ökade plasmakoncentrationen för flutikasonpropionat signifikant, medan kortisolnivån minskade ca 86% (90% konfidensintervall 82-89%). Större effekt kan förväntas vid inhalation av flutikasonpropionat. Systemiska kortikosteroideffekter inklusive Cushings syndrom och binjurebarkinsufficiens har rapporterats hos patienter som behandlats med ritonavir och flutikasonpropionat intranasalt eller via inhalation; detta kan också förekomma med andra kortikosteroider som metaboliseras via P450 3A, t ex budesonid. Det är okänt om kombinationen tipranavir med ritonavir kan medföra en större ökning av flutikasonexponeringen.</p>	<p>Användning av Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir samt dessa glukokortikoider rekommenderas ej, utom i de fall potentiell nytta av behandlingen överväger risken för systemiska kortisoneffekter (se avsnitt 4.4). Man bör överväga dosreduktion av glukokortikoiden samt noggrann monitorering av lokala och systemiska effekter eller byte till en annan glukokortikoid som inte är substrat för CYP3A4 (t ex beklometason). Vid utsättning av glukokortikoider kan dessutom dosen sänkas stegvis under en längre period. Inverkan av hög systemisk exponering av flutikason på plasmanivån av ritonavir är inte känd.</p>

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Tipranavir interagerar ogynnsamt med p-piller. Därför ska en alternativ, effektiv och säker preventionsmetod användas under behandlingen (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med tipranavir saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Tipranavir ska användas under graviditet endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

I enlighet med rekommendationen att HIV-infekterade mödrar inte under några omständigheter ska amma sina barn, ska mödrarna avbryta amningen om de behandlas med Aptivus, för att undvika postnatal transmission.

Fertilitet

Kliniska data på fertilitet saknas för tipranavir. Prekliniska studier utförda med tipranavir uppvisade ingen negativ effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yrsel, somnolens och trötthet har rapporterats bland vissa patienter; därför rekommenderas försiktighet vid bilkörning eller vid användning av maskiner. Om patienter upplever yrsel, somnolens eller trötthet ska de undvika potentiellt farliga uppgifter som att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Bland de vanligaste biverkningarna som rapporteras för Aptivus var besvär från magtarmkanalen som t ex diarré och illamående samt hyperlipidemi. De allvarligaste biverkningarna inkluderar leversvikt och levertoxicitet. Intrakraniell blödning (ICH) observerades enbart från erfarenhet efter marknadsföringen (se avsnitt 4.4).

Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir, har associerats med rapporter om signifikant levertoxicitet. I fas III-studierna RESIST, har frekvensen förhöjda transaminaser varit signifikant förhöjd i tipranavir med ritonavir-gruppen jämfört med kontrollgruppen. Noggrann monitorering krävs därför av de patienter som behandlas med Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir (se avsnitt 4.4).

Begränsade data finns för närvarande tillgängliga beträffande användning av Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir, till patienter med samtidig infektion av hepatit B eller C. Aptivus bör därför användas med försiktighet till patienter som samtidigt är infekterade med hepatit B eller C. Aptivus bör användas till denna patientpopulation endast om den potentiella nyttan överväger risken, och med utökad klinisk och laboratoriebaserad monitorering.

Sammanfattning i tabellformat av biverkningar

Utvärdering av biverkningar från HIV-1 kliniska studiedata baseras på erfarenhet från alla fas II och III studier hos vuxna som behandlats med dosen 500 mg tipranavir med 200 mg ritonavir två gånger dagligen (n=1 397). Dessa listas nedan efter organklass och frekvens i följande kategorier: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$)

Sammanfattning i tabellformat av biverkningar förknippade med Aptivus baserat på kliniska studier och erfarenheter efter marknadsföring:

Blodet och lymfsystemet	
mindre vanliga	neutropeni, anemi, trombocytopeni
Immunsystemet	
mindre vanliga	överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	
vanliga	hypertriglyceridemi, hyperlipidemi
mindre vanliga	anorexi, minskad aptit, minska vikt, hyperamylasemi, hyperkolesterolemi, diabetes mellitus, hyperglykemi
sällsynta	dehydrering
Psykiska störningar	
mindre vanliga	insomnia, sömnstörningar
Centrala och perifera nervsystemet	
vanliga	huvudvärk
mindre vanliga	yrsel, perifer neuropati, somnolens
sällsynta	intrakraniell blödning*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
mindre vanliga	dyspné
Magtarmkanalen	
mycket vanliga	diarré, illamående
vanliga	kräkningar, väderspänningar, buksmärter, utspänd buk, , dyspepsi
mindre vanliga	gastroesofageal reflux sjukdom, pankreatit
sällsynta	ökat lipas
Lever och gallvägar	
mindre vanliga	ökade leverenzymer (ALAT, ASAT), cytolytisk hepatit, avvikande leverfunktionsprover (ALAT, ASAT), toxisk hepatit
sällsynta	leversvikt (inkluderande fatala fall), hepatit, leversteatos, hyperbilirubinemi
Hud och subkutan vävnad	
vanliga	hudutslag
mindre vanliga	klåda, exantem

Muskuloskeletala systemet och bindväv	
mindre vanliga	myalgi, muskelspasmer
Njurar och urinvägar	
mindre vanliga	njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
vanliga	trötthet
mindre vanliga	pyrexia, influensaliknande sjukdom, sjukdomskänsla

*För bakgrundsinformation, se avsnitt Beskrivning av utvalda biverkningar ”Blödning”.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Följande kliniska säkerhetstecken (levertoxicitet, hyperlipidemi, blödningar och hudutslag) sågs i högre frekvens hos patienter behandlade med tipranavir med ritonavir jämfört med patienter i kontrollgruppen i RESIST-studierna, eller har observerats vid administrering av tipranavir med ritonavir. Den kliniska signifikansen av dessa observationer har inte utretts fullständigt.

Levertoxicitet

Efter 48 veckors uppföljning av frekvensen avvikelser i ALAT och/eller ASAT, grad 3 eller 4, var frekvensen högre hos patienterna i tipranavir med ritonavir-gruppen än hos patienterna i kontrollgruppen (10% resp. 3,4%). Multivariationsanalys visade att utgångsvärden för ALAT eller ASAT över grad 1 och samtidig infektion med hepatit B eller C var riskfaktorer för den ökade frekvensen. De flesta patienterna kunde fortsätta behandlingen med tipranavir med ritonavir.

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Hyperlipidemi

Förhöjda triglycerider grad 3 eller 4 förekom oftare i tipranavir med ritonavir-gruppen än i kontrollgruppen. Efter 48 veckor var frekvensen 25,2% hos patienterna i tipranavir med ritonavir-gruppen och 15,6% i kontrollgruppen.

Blödning

Denna biverkan identifierades genom bevakning efter marknadsföringen men observerades inte i kontrollerad kliniska studier (n=6 300).

Deltagarna i RESIST som fick tipranavir med ritonavir tenderade att ha en ökad risk för blödning; vid 24 veckor var den relativa risken 1,98 (95% konfidensintervall=1,03, 3,80). Vid 48 veckor hade den relativa risken minskat till 1,27 (95% konfidensintervall=0,76, 2,12). Det fanns inget mönster i blödningarna och ingen skillnad i koagulationsfaktorer mellan grupperna. Signifikansen av dessa fynd bevakas ytterligare.

Fatala och icke-fatala intrakraniella blödningar har rapporterats hos patienter som behandlas med tipranavir, många hade dock andra medicinska åkommor eller samtidig medicinsk behandling som kan ha orsakat eller bidragit till dessa händelser. I några fall kan emellertid tipranavirs roll inte uteslutas. Man har inte sett något mönster av onormala blod- eller koagulationsparametrar hos Aptivus -behandlade patienter i allmänhet och inte heller hos de drabbade patienterna, före den intrakraniella blödningen. Därför är rutinmässig bestämning av koagulationsparametrar för närvarande inte indicerad för patienter som behandlas med Aptivus.

En ökad risk för intrakraniell blödning har tidigare observerats hos patienter med avancerad HIV-infektion/AIDS, motsvarande de patienter som behandlas i de kliniska studierna med Aptivus.

Hudutslag

I en interaktionsstudie, där kvinnor fick tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir och etinylöstradiol/noretisteron var frekvensen av icke allvarliga hudutslag hög. I RESIST-studierna var risken för hudutslag likartad i tipranavir med ritonavir-gruppen och i jämförelse kontrollgruppen (16,3% respektive 12,5%, se avsnitt 4.4). Inga fall av Stevens-Johnson Syndrom eller toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i det kliniska utvecklingsprogrammet för tipranavir.

Avvikande laboratorievärden

Uttalade avvikelser i kliniska laboratorievärden (grad 3 och 4) i de kliniska fas-III-studierna (RESIST-1 och RESIST-2) rapporterades hos minst 2% av patienterna i tipranavir med ritonavir-gruppen, efter 48 veckor med ökad ASAT (6,1%), ökad ALAT (9,7%), ökad amylas (6,0%), ökad kolesterol (4,2%), ökade triglycerider (24,9%) och minskat antal vita blodkroppar (5,7%).

Ökad CPK, myalgi, myosit och i sällsynta fall, rhabdomyolys, har rapporterats med proteashämmare, särskilt i kombination med nukleosida omvända transkriptashämmare.

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för initiering av antiretroviral kombinationsbehandling kan en inflammatorisk reaktion mot en asymptomatisk eller kvarstående opportunistisk infektion förekomma. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4). Reaktivering av herpes simplex och herpes zoster infektioner observerades i RESIST-studierna.

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden HIV-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

I en öppen, dose-finding studie av tipranavir plus ritonavir (studie 1182.14), fick 28 barn i åldern 12 år eller äldre Aptivus kapslar. I allmänhet, var biverkningarna likartade de som ses hos vuxna, med undantag av kräkningar, hudutslag och feber som förekom oftare hos barn än hos vuxna. De vanligast rapporterade måttliga eller svåra biverkningarna vid analysen efter 48 veckor anges nedan.

De vanligaste måttliga eller svåra biverkningarna hos pediatrika patienter i åldern 12 till 18 år som använde Aptivus kapslar (rapporterade hos 2 eller fler barn, studie 1182.14, analyser vecka 48, Full Analysis Set).

Totalt antal behandlade patienter (N)	28
Händelser	n (%)
Kräkningar/ulkningar	3 (10,7)
Illamående	2 (7,1)
Magsmärta ¹	2 (7,1)
Hudutslag ²	3 (10,7)

Sömnlöshet	2 (7,1)
Ökat ALAT	4 (14,3)

¹.Inkluderar magsmärta (n=1) och dyspepsi (n=1).

² Hudutslag består av en eller flera av de föredragna termerna ("preferred terms") för hudutslag, läkemedelsutslag, makulära hudutslag, papulösa hudutslag, erytem, makulopapulösa hudutslag, pruritus och urtikaria.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Erfarenhet från överdos med tipranavir hos människa är mycket begränsad. Inga specifika tecken eller symtom på överdos är kända. Generellt kan en ökad frekvens och svårare grad av biverkningar förväntas vid överdosering.

Det finns ingen känd antidot mot överdosering av tipranavir. Behandling av överdosering bör bestå av allmänna stödåtgärder, inklusive övervakning av medvetandegrad, andning och cirkulation samt observation av patientens kliniska status. Om indicerat, kan eliminering av ej absorberad tipranavir uppnås genom kräkningar eller magpumpning. Tillförsel av aktivt kol kan användas för att underlätta eliminering av ej absorberad substans. Eftersom tipranavir är höggradigt proteinbundet är det osannolikt att dialys skulle ha en positiv effekt på eliminationen av detta läkemedel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: virushämmande medel för systemiskt bruk, proteashämmare, ATC-kod: J05A E09

Verkningsmekanism

Humant immunbristvirus (HIV-1) uttrycker ett aspartyl-proteas som är nödvändigt för klyvning och mognad av virala proteinprekursorer. Tipranavir är en hämmare av HIV-1-proteas av icke-peptidlik typ, som hämmar virusreplikation genom att motverka mognaden av viruspartiklar.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Tipranavir hämmar replikationen av laboriestammar av HIV-1 och kliniska isolat i akuta modeller av T-cellsinfektion, med 50% och 90% effektiv koncentration (EC_{50} och EC_{90}) mellan 0,03 till 0,07 μ M (18-42 ng/ml) resp. 0,07 till 0,18 μ M (42-108 ng/ml). Tipranavir uppvisar antiviral aktivitet *in vitro* mot ett brett spektrum av HIV-1 grupp M non-clade B isolat (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Grupp O och HIV-2 isolat har minskad känslighet *in vitro* för tipranavir med EC_{50} -värden i intervallet 0,164 - 1 μ M resp. 0,233 - 0,522 μ M. Studier av proteinbindning har visat att den antivirala aktiviteten av tipranavir minskar i genomsnitt 3,75 gånger vid betingelser där humant serum finns närvarande.

Resistens

Utvecklingen av resistens mot tipranavir *in vitro* är långsam och komplex. I ett speciellt *in vitro* resistens-experiment, valdes ett HIV-1-isolat med 87-faldig resistens mot tipranavir efter 9 månader, som innehöll 10 mutationer i proteaset: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T,

A71V, V82L, I84V samt en mutation vid klyvningsstället CA/P2 i gag-polyproteinet. Omvända genetiska experiment visar att förekomsten av 6 mutationer i proteaset (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) krävdes för att uppnå > 10 gångers resistens mot tipranavir, medan den fullständiga 10-mutations-genotypen uppnådde 69-faldig resistens mot tipranavir. *In vitro*, är det en omvänd korrelation mellan graden av resistens mot tipranavir och virusets förmåga att replikera. Rekombinant virus som visar ≥ 3 gångers resistens mot tipranavir växer med mindre än 1% av hastigheten som detekterats för vildtypen av HIV-1 under samma förhållanden. Tipranavirresistent virus som härstammar *in vitro* från vildtyp av HIV-1 uppvisar nedsatt känslighet för proteashämmarna amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir och ritonavir men är fortfarande känsliga för saquinavir.

Genom en serie multipla stegvisa regressionsanalyser av utgångsvärdet och behandlingsgenotyperna i alla kliniska studier, har 16 aminosyror associerats med reducerad känslighet för tipranavir och/eller minskad virusmängd efter 48 veckor: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D och 84V. Kliniska isolat som uppvisar ≥ 10 gångers minskning av känslighet för tipranavir innehöll 8 eller fler tipranavir-associerade mutationer. I kliniska fas II- och III-studier, med 276 patienter med behandlingsgenotyp visades att de uppkomna mutationerna mot tipranavir-behandling främst var L33F/I/V, V82T/L och I84V. Kombination av alla dessa tre krävdes vanligen för minskad känslighet. Mutationer i position 82 uppstår via två vägar: en från en befintlig mutation 82A som substitueras mot 82T, den andra från vildtyps-82V som substitueras mot 82L.

Korsresistens

Tipranavir bibehåller signifikant antiviral aktivitet (< 4-faldig resistens) mot huvuddelen av kliniska HIV-1-isolat som uppvisar nedsatt känslighet efter behandling, med de tidigare godkända proteashämmarna: amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir och saquinavir. Mer än 10-faldig resistens mot tipranavir är mindre vanlig (< 2,5% av undersökta isolat) i virus hämtat från högggradigt behandlingserfarna patienter som har behandlats med flera proteashämmare av peptidlik typ.

EKG-bedömning

Effekten av tipranavir med lågdos ritonavir på QTcF-intervallet mättes i en studie där 81 friska försökspersoner fick följande behandling två gånger dagligen under 2,5 dagar: tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir på en supratherapeutisk dos (750/200 mg) och placebo/ritonavir (-/200 mg). Efter baslinje- och placebojusteringar var det maximala medelvärdet av QTcF-förändringen 3,2 ms (1-sidig 95% övre konfidensintervall: 5,6 ms) för 500/200 mg dosen och 8,3 ms (1-sidig 95% övre konfidensintervall: 10,8 ms) för den supratherapeutiska dosen 750/200 mg. Således förlängde inte tipranavir vid terapeutisk dos med lågdos ritonavir QTc-intervallet, men kan göra det vid supratherapeutiska doser.

Kliniska farmakodynamiska data

Indikationen baseras på två fas III-studier hos vuxna patienter med omfattande behandlingserfarenhet (median 12 tidigare antiretrovirala läkemedel) och proteashämmar-resistent virus, samt en fas II studie som studerade farmakokinetik, säkerhet och effekt av Aptivus hos mestadels behandlingserfarna yngre patienter i åldrarna 12 -18 år.

Följande kliniska data härrör från en 48-veckorsanalys av de pågående studierna (RESIST-1 och RESIST-2) med mätning av effekten på plasmanivån av HIV-RNA och antal CD4-celler. RESIST-1 och RESIST-2 är pågående, randomiserade, öppna, multicenterstudier på HIV-positiva patienter med erfarenhet av trippel-behandling. Behandling med 500 mg tipranavir utvärderas administrerat tillsammans med lågdos ritonavir (200 mg två gånger dagligen) samt Optimerad Bakgrundsbehandling (OBB) individuellt definierad för varje patient baserad på genotypresistens och sjukdomshistoria. Jämförelsebehandlingen innefattade en ritonavir (RTV)-boostrad

proteashämmare (som också definierades individuellt) samt OBB. Den ritonavir-bostrade proteashämmaren valdes bland saquinavir, amprenavir, indinavir eller lopinavir/ritonavir.

Alla patienter hade före studien erhållit minst två antiretrovirala regimer innehållande proteashämmare (PI) och sviktade på en proteashämmar-innehållande regim vid studiens start. Minst en primär mutation i proteasgenomet från någon av 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V eller 90M skulle enligt inklusionskriterierna finnas i utgångsläget, med inte mer än två mutationer vid kodon 33, 82, 84 eller 90.

Efter vecka 8, kunde patienter i jämförelsegruppen, som uppfyllde kriterierna i protokollet att initialt sakna virologiskt svar, välja att byta till tipranavir med ritonavir i en separat uppföljningsstudie.

De 1483 patienter som inkluderades i den primära analysen hade en medianålder av 43 år (17-80), 86% var män, 75% vita, 13% svarta och 1% asiater. I grupperna tipranavir och jämförelsepreparat var utgångsvärdet (median) för CD4-celler 158 resp. 166 celler/mm³ (1-1893 resp. 1-1184 celler/mm³); utgångsvärdet (median) för plasma HIV-1-RNA var 4,79 resp. 4,80 log₁₀ kopior/ml, (2,34-6,52 resp. 2,01-6,76 log₁₀ kopior/ml).

Patienterna hade tidigare exponerats för 6 NRTI, 1 NNRTI och 4 PI (medianvärde). I båda studierna var totalt 67% av patienternas virus resistent och 22% var troligen resistent mot det förvalda proteashämmaren, som användes i jämförelsegruppen. Totalt 10% av patienterna hade använt enfuvirtid tidigare. Patienternas utgångsvärde (median) för HIV-1-isolat var 16 HIV-1 genmutationer i proteas, inklusive en median av 3 primära genmutationer i proteas D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V och L90M. Med hänsyn till mutationer i kodon 33, 82, 84 och 90 hade ca 4% inga mutationer, 24% hade mutationer vid kodon 82 (mindre än 1% av patienterna hade mutationen V82L) och 90, 18% hade mutationer vid kodon 84 och 90 och 53% hade minst en nyckelmutation vid kodon 90. En patient i tipranavir-gruppen hade fyra mutationer. Dessutom hade huvuddelen av deltagarna mutationer associerade med både NRTI och NNRTI-resistens. Utgångsläget för fenotyp-känslighet utvärderades i 454 patientprover från utgångsläget. I genomsnitt minskade känsligheten 2-faldigt för vildtypen (WT) med tipranavir, 12-faldigt WT för amprenavir, 55-faldigt WT för atazanavir, 41-faldigt WT för indinavir, 87-faldigt WT för lopinavir, 41-faldigt WT för nelfinavir, 195-faldigt WT för ritonavir och 20-faldigt WT för saquinavir.

Kombinerat 48 veckors behandlingssvar (med sammansatta endpoints definieras som patienter med bekräftad ≥ 1 log RNA minskning från utgångsvärdet och utan tecken på behandlingssvikt) var för båda studierna 34% i tipranavir med ritonavir-gruppen och 15% i jämförelsegruppen. Behandlingssvaret visas för hela populationen (användning av enfuvirtid anges) samt detaljerade strata för proteashämmare hos patienter med genotyp-resistent stammar i tabellen nedan.

Behandlingsvar* vecka 48 (poolade studier, RESIST-1 och RESIST-2 hos patienter med behandlingserfarenhet)

RESIST-studier	Tipranavir/RTV		PI/RTV**		p-värde
	n (%)	N	n (%)	N	
Total population					
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
- utan ENF (FAS)	170 (29,5)	576	86 (14,3)	602	<0,0001
Genotyppersistens					
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

* Sammansatta endpoints definieras som patienter med bekräftad 1 log RNA-minskning från utgångsvärdet och utan tecken på behandlingssvikt

** Jämförelse PI/RTV: LPV/r 400 mg/100 mg två gånger dagligen (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg två gånger dagligen (n=23), SQV/r 1000 mg/100 mg två gånger dagligen eller 800 mg/200 mg två gånger dagligen (n=162), APV/r 600 mg/100 mg två gånger dagligen (n=194)

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

Kombinerad median-tid till behandlingssvikt vid 48 veckor för båda studierna var 115 dagar i tipranavir med ritonavir-gruppen och 0 dagar i jämförelsegruppen (inget behandlingssvar angavs som dag 0).

Under 48 veckors behandling, var andelen patienter i tipranavir med ritonavir-gruppen och PI/ritonavir-gruppen med HIV-1 RNA < 400 kopior/ml 30% resp. 14%, och med HIV-1 RNA < 50 kopior/ml var 23% resp. 10%. Bland alla randomiserade och behandlade patienter, var median-ändringen från utgångsläget av HIV-1 RNA vid den sista mätningen upp till vecka 48 -0,64 log₁₀ kopior/ml hos patienter som fick tipranavir med ritonavir jämfört med -0,22 log₁₀ kopior/ml i jämförelsegruppen PI/ritonavir.

Bland alla randomiserade och behandlade patienter, var median-ändringen från utgångsläget för CD4+ celler vid den sista mätningen upp till vecka 48 +23 celler/mm³ hos patienter som fick tipranavir med ritonavir (N=740) resp. +4 celler/mm³ i jämförelsegruppen PI/ritonavir (N=727).

Tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir var överlägset jämförelsebehandlingen proteashämmare/ritonavir, vilket observerades för alla effektparametrar vecka 48. Det har inte visats att tipranavir är överlägset de bostrade proteashämmarna i jämförelsegruppen hos patienter med stammar som är känsliga för dessa proteashämmare. RESIST-data visar att tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, uppvisar bättre svar på behandlingen efter 48 veckor, om den Optimala BakgrundsBehandlingen innehåller genotypiskt tillgängliga antiretrovirala medel (t.ex. enfuvirtid).

För närvarande finns inga resultat från kontrollerade studier som utvärderar effekten av tipranavir vid klinisk progression av HIV.

Pediatrik population

HIV-positiva, pediatrika patienter, i åldern 2 till 18 år, studerades i en randomiserad, öppen multicenterstudie (studie 1182.14). Patienter skulle ha en HIV-1 RNA-koncentration på minst 1500 kopior/ml som utgångsvärde. Patienterna stratifierades efter ålder (2 till < 6 år, 6 till < 12 år och 12 till 18 år) och randomiserades till behandling med en av två tipranavir med ritonavir doseringar: 375 mg/m²/150 mg/m² dos, jämfört med 290 mg/m²/115 mg/m² dos, plus bakgrundsterapi med minst två antiretrovirala läkemedel som inte var proteashämmare, optimerat genom resistenstestning vid baseline. Alla patienter fick initialt Aptivus oral lösning. Pediatrika patienter som var 12 år eller äldre och som fick maxdosen 500 mg/200 mg två gånger dagligen kunde byta till Aptivus kapslar från dag 28-. Studien utvärderade farmakokinetik, säkerhet och tolerabilitet, liksom virologiskt och immunologiskt svar under 48 veckor.

Inga data finns tillgängliga för effekt och säkerhet av Aptivus kapslar till barn yngre än 12 år. Eftersom Aptivus kapslar och oral lösning inte är bioekvivalenta, kan resultat som erhållits med den orala lösningen inte extrapoleras till kapslar (se även avsnitt 5.2). Hos patienter med en kroppsytta på mindre än 1,33 m² kan passande dosjustering inte nås med kapsel beredningen.

Utgångskaraktistika och de viktigaste effektresultaten vid 48 veckor för de pediatrika patienter som fick Aptivus kapslar anges i tabellen nedan. Data för de 29 patienter som bytte till kapslar under de första 48 veckorna presenteras. Begränsningar i studiedesignen (t ex att tillåta icke-randomiserat byte enligt patientens/läkarens beslut) medför att jämförelse mellan patienter som tog kapslar och oral lösning inte är meningsfull.

Utgångskaraktistika för patienter 12 – 18 år som använde kapslar

Variabel	Värde
Antal patienter	29
Ålder-median (år)	15,1
Kön	% Manligt 48,3%
Ras	% Vit 69,0%
	% Svart 31,0%
	% Asiat 0,0%
Utgångsvärde HIV-1 RNA (log ₁₀ kopior/ml)	Median (Min – Max) 4,6 (3,0 – 6,8)
	% med VL > 100000 kopior/ml 27,6%
Utgångsvärde CD4+ (celler/mm ³)	Median (Min – Max) 330 (12 – 593)
	% ≤ 200 27,6%
Utgångsvärde % CD4+ celler	Median (Min – Max) 18,5% (3,1% – 37,4%)
Tidigare ADI*	% med Kategori C 29,2%
Behandlingshistoria	% med något anti- retroviralt läkemedel 96,6%
	Median # tidigare NRTIs 5
	Median # tidigare NNRTIs 1
	Median # tidigare PIs 3

*AIDS definierande sjukdom

Huvudresultat efter 48 veckor för patienter 12 - 18 år som använde kapslar

Endpoint	Resultat
Antal patienter	29
Primär effektparameter: % med VL < 400	31.0%
Ändring från baseline (median) log ₁₀ HIV-1 RNA (kopior/ml)	-0,79
Ändring från baseline (median) CD4+ celler (celler/mm ³)	39
Ändring från baseline (median) % CD4+ celler	3%

Analys av tipranavirresistens hos patienter med behandlingserfarenhet

Behandlingssvarsfrekvensen av tipranavir med ritonavir i RESIST studierna utvärderades genom genotyp och fenotyp vid baseline. Relationen mellan fenotypkänslighet mot tipranavir vid baseline, primära PI-mutationer, proteas-mutationer vid kodon 33, 82, 84 och 90, resistens-associerade tipranavirmutationer och svar på tipranavir med ritonavir behandling undersöktes.

Notera att patienter i RESIST studierna hade ett specifikt mutationsmönster vid utgångsläget med åtminstone en primär proteasgen-mutation bland kodon 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V eller 90M, och inte mer än två mutationer på kodon 33, 82, 84 eller 90.

Följande observationer gjordes:

- *Primära PI-mutationer*

Analys utfördes för att bedöma virologisk resultat genom antalet primära PI-mutationer (varje ändring vid proteaskodon 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 och 90) närvarande vid baseline. Svarsfrekvensen var högre med tipranavir med ritonavir än med annan bostrad PI, oavsett om (förstagångs-)enfuvirtid ("nytt enfuvirtid") var med i behandling eller inte. Emellertid, utan ny enfuvirtid, började vissa patienter utan ny enfuvirtid förlora den antivirologiska aktiviteten mellan vecka 4 och 8.

- *Mutationer i proteaskodon 33, 82, 84 och 90*

Ett minskat virologiskt svar observerades hos patienter med virusstammar som innehöll två eller fler mutationer på HIVproteas kodon 33, 82, 84 eller 90, och som inte erhöll nytt enfuvirtid.

- *Mutationer associerade till tipranavir-resistens*

Virologiskt svar på tipranavir med ritonavir behandling har utvärderats med hjälp av ett poängvärde för tipranavir-associerade mutationer baserat på genotyp vid baseline hos RESIST-1 och RESIST-2 patienter. Detta poängvärde (beräknat från de 16 aminosyror som har associerats med minskad känslighet för tipranavir och/eller minskat svar som virusmängd: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D och 84V) tillämpades på virala proteas-sekvenser vid baseline. En korrelation mellan poängvärdet för tipranavir-mutationer och svaret på tipranavir med ritonavir behandling efter 48 veckor har fastställts.

Poängvärdet bestämdes från en utvald patientpopulation i RESIST studierna, som hade specifika mutation inklusionskriterier och därför ska extrapolering till en bredare population göras med försiktighet.

Vid 48 veckor, uppnådde en högre andel av patienterna som fick tipranavir med ritonavir, behandlingssvar jämfört med proteashämmaren/ritonavir i jämförelsegruppen, för nästan alla tänkbara kombinationer av genotypiska resistensmutationer (se tabell nedan).

Andel patienter med behandlingssvar vid vecka 48 (konfirmerad $\geq 1 \log_{10}$ kopior/ml minskning av virusmängd jämfört med utgångsvärdet), enligt tipranavir-mutation poängvärde vid utgångsläge och enfuvirtid användning hos RESIST-patienter

Antal TPV-mutationer**	Ny ENF	Ingen ny ENF*
	TPV/r	TPV/r
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
≥ 5	47%	13%
Samtliga patienter	61%	29%

*Inkluderar patienter som inte fick ENF och de som sedan förut behandlades med och fortsatte med ENF

**Mutationer i HIV-proteas vid positionerna 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

Kvarvarande minskning av HIV-1 RNA fram till vecka 48 observerades främst hos patienter som fick tipranavir med ritonavir och ny enfuvirtid. Om patienter inte fick tipranavir med ritonavir och ny enfuvirtid, avtog behandlingssvaren vid vecka 48, relativt till ny enfuvirtidanvändning (se tabell nedan).

Minskning (medelvärde) av virusmängd från utgångsvärdet till vecka 48, enligt tipranavir-mutation poängvärde vid baseline och enfuvirtid-användning hos RESIST-patienter

Antal TPV-mutationer**	Ny ENF	Ingen ny ENF*
	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
Samtliga patienter	-2,0	-1,0

*Inkluderar patienter som inte fick ENF och de som sedan förut behandlades med och fortsatte med ENF

**Mutationer i HIV-proteas vid positionerna 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

- *Fenotypisk tipranavir resistens*

Ökande fenotypisk resistens mot tipranavir korrelerar till minskande virologiskt svar. Isolat med "baseline fold change" på >0 till 3 räknas som känsliga; isolat med fold change >3 till 10 har minskad känslighet; isolat med fold change >10 är resistenta.

Slutsatser rörande relevansen av specifika mutationer eller mutationsmönster är föremål för ändring och det rekommenderas att alltid konsultera ett uppdaterat tolkningssystem för analys av resistenstest-resultat.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

För att uppnå effektiv plasmakoncentration av tipranavir och dosering 2 gånger/dag, är det nödvändigt att administrera tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir två gånger dagligen (se

avsnitt 4.2). Ritonavir verkar genom att hämma cytokrom P450 CYP3A i levern, utflödespumpen P-glykoprotein (P-gp) i tarmen och eventuellt även cytokrom P450 CYP3A i tarmen. I doseskaleringsstudier på 113 HIV-negativa friska manliga och kvinnliga försökspersoner visades att ritonavir leder till ökad AUC_{0-12h} , C_{max} och C_{min} samt minskad clearance för tipranavir. 500 mg tipranavir administrerat tillsammans med lågdos ritonavir (200 mg; två gånger dagligen) gav en 29-faldig ökning av det geometriska medelvärdet av dalkoncentrationen vid steady state jämfört med tipranavir 500 mg två gånger dagligen utan ritonavir.

Absorption

Absorptionen av tipranavir hos människa är begränsad, men ingen absolut kvantifiering av absorptionen finns tillgänglig. Tipranavir är ett P-gp-substrat, en svag P-gp-hämmare och förefaller även vara en potent P-gp-inducerare. Data tyder på att även om ritonavir är en P-gp-hämmare, är nettoeffekten av Aptivus, tillsammans med lågdos ritonavir, P-gp-inducering vid föreslagen dosering vid steady-state. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 1 till 5 timmar efter intag, beroende på använd dos. Vid upprepad dosering är plasmakoncentrationen av tipranavir lägre än predicerat från engångsdosering, troligen pga enzyminduktion i levern. Steady-state uppnås hos de flesta individer efter 7 dagars dosering. Tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, uppvisar linjär farmakokinetik vid steady-state.

Dosering med Aptivus kapslar 500 mg tillsammans med 200 mg ritonavir två gånger dagligen under 2 till 4 veckor utan restriktioner beträffande måltider ledde till en genomsnittlig maximal plasmakoncentration (C_{max}) på $94,8 \pm 22,8 \mu\text{M}$ för kvinnliga patienter (n=14) och $77,6 \pm 16,6 \mu\text{M}$ för manliga patienter (n=106), ca 3 timmar efter dosering. Den genomsnittliga dal-koncentrationen vid steady-state före morgondosen var $41,6 \pm 24,3 \mu\text{M}$ för kvinnliga och $35,6 \pm 16,7 \mu\text{M}$ för manliga patienter. AUC för tipranavir under ett doseringsintervall var i genomsnitt $851 \pm 309 \mu\text{M} \cdot \text{h}$ (CL=1,15 l/h) för kvinnliga patienter och $710 \pm 207 \mu\text{M} \cdot \text{h}$ (CL =1,27 l/h) för manliga patienter. Den genomsnittliga halveringstiden var 5,5 (kvinnor) eller 6,0 timmar (män).

Effekt av föda på oral absorption

Föda förbättrar toleransen för tipranavir med ritonavir. Därför bör Aptivus, administrerat tillsammans med lågdos ritonavir, intas med föda.

Absorptionen av tipranavir, administrerat tillsammans med lågdos ritonavir, minskar i närvaro av antacida (se avsnitt 4.5).

Distribution

Tipranavir är höggradigt bundet till plasmaproteiner (>99,9%). I prover från friska frivilliga försökspersoner och HIV-1-positiva individer som fick tipranavir utan ritonavir var den genomsnittliga fraktionen fritt tipranavir i plasma likartad i båda populationerna (friska försökspersoner $0,015\% \pm 0,006\%$; HIV-positiva individer $0,019\% \pm 0,076\%$). Total plasmakoncentration för tipranavir i dessa prover låg mellan 9 och $82 \mu\text{M}$. Den fria fraktionen av tipranavir föreföll oberoende av den totala koncentrationen i detta koncentrationsintervall.

Inga studier har genomförts för att bestämma distributionen av tipranavir till human cerebrospinalvätska eller sädesvätska.

Metabolism

Metabolismstudier *in vitro* med humana levermikrosomer tyder på att CYP3A4 är den dominerande CYP isoform som är involverad i metabolismen av tipranavir.

Oralt clearance av tipranavir minskar efter tillägg av ritonavir, vilket kan bero på minskad första passage-effekt av substanser i gastrointestinalkanalen och levern.

Metabolismen av tipranavir i närvaro av lågdos ritonavir är minimal. I en human ^{14}C -tipranavir-studie (500 mg ^{14}C -tipranavir med 200 mg ritonavir, två gånger dagligen), dominerade oförändrat tipranavir som svarade för 98,4% eller mer av den totala cirkulerande plasma-radioaktiviteten 3, 8, resp. 12 timmar efter dosering. Endast ett fåtal metaboliter har påträffats i plasma, och samtliga endast i spårmängder (0,2% eller mindre av radioaktiviteten i plasma). I faeces kom huvuddelen av den fekala radioaktiviteten från oförändrad tipranavir (79,9% av radioaktivitet i faeces). Den vanligaste metaboliten i faeces, med 4,9% av radioaktiviteten i faeces (3,2% av dosen) var en hydroxi-metabolit av tipranavir. I urin, fann man oförändrat tipranavir i spårmängder (0,5% av radioaktiviteten i urin). Den vanligaste metaboliten i urin, med 11,0% av radioaktiviteten i urin (0,5% av dosen) var ett glukuronid-konjugat av tipranavir.

Eliminering

Administrering av ^{14}C -tipranavir till individer ($n = 8$) som fått 500 mg tipranavir med 200 mg ritonavir två gånger dagligen doserat till steady-state visar att huvuddelen av radioaktiviteten (median 82,3%) utsöndrades i faeces, medan endast 4,4% (median) av den radioaktiva dosen återfanns i urin. Dessutom utsöndrades huvuddelen av radioaktiviteten (56%) mellan 24 och 96 timmar efter dosering. Den effektiva genomsnittliga eliminationshalveringstiden för tipranavir med ritonavir hos friska försökspersoner ($n = 67$) och HIV-infekterade vuxna patienter ($n = 120$) var ca 4,8 resp. 6,0 timmar, vid steady-state efter dosering med 500 mg/200 mg två gånger dagligen tillsammans med en lätt måltid.

Speciella populationer

Även om data som finns tillgängliga för närvarande är alltför begränsade för att medge en definitiv analys, tyder de på att den farmakokinetiska profilen är oförändrad hos äldre personer och jämförbar mellan olika raser. Som en kontrast visar utvärderingen av steady-state plasmakoncentrationen av tipranavir 10-14 timmar efter dosering i studierna RESIST-1 och RESIST-2 att kvinnor generellt hade högre tipranavir-koncentration än män. Efter fyra veckors behandling med 500 mg Aptivus med 200 mg ritonavir (två gånger dagligen) var median dalkoncentrationen av tipranavir 43,9 μM hos kvinnor och 31,1 μM hos män. Skillnaden i koncentration föranleder ingen dosjustering.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för tipranavir har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom renalt clearance av tipranavir är försumbart, väntas dock ingen minskning av totala clearance hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

I en studie jämfördes 9 patienter med mild nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A) med 9 kontroller. Exponeringen för tipranavir och ritonavir vid engångsdosering och upprepad dosering av tipranavir ökade hos patienter med nedsatt leverfunktion, men låg fortfarande inom de nivåer som tidigare observerats i kliniska studier. Ingen dosjustering krävs för patienter med mild nedsättning av leverfunktionen, men patienterna ska monitoreras noga (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Inverkan av måttlig (Child-Pugh B) eller svårt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken av tipranavir eller ritonavir vid upprepad dosering har hittills inte undersökts. Tipranavir är kontraindicerat vid måttlig eller svår nedsatt av leverfunktionen. (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Pediatrisk population

Den orala lösningen har visats ha större biotillgänglighet än beredningsformen mjuka kapslar.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier på djur har genomförts med tipranavir enbart på mus, råtta och hund, och administrerat tillsammans med ritonavir (3,75:1 v/v-kvot) till råtta och hund. Studier med samtidig tillförsel av tipranavir och ritonavir visade inte på några ytterligare toxikologiska effekter i jämförelse med enbart tipranavir i toxikologiska studier.

De dominerande effekterna av tipranavir vid upprepad tillförsel till alla species som undersöktes gällde gastrointestinkanalen (kräkningar, lös avföring, diarré) och levern (hypertrofi). Effekterna visade på reversibilitet vid avslutad behandling. Ytterligare förändringar inkluderade bl a blödning hos råtta vid höga doser (specifikt för gnagare). Blödningar som observerades hos råtta kunde relateras till förlängd protrombintid (PT), aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) och en nedgång av vissa vitamin K beroende faktorer. Samtidig administrering av tipranavir med vitamin E i form av d-alfatokoferol polyetylen glykol 1000 succinat (TPGS) från 2322 IE/m² och uppåt hos råttor gav en signifikant ökning av effekten på koagulationsparametrar, blödningar och dödsfall. I prekliniska studier av tipranavir på hundar har inga effekter på koagulationsparametrar setts. Samtidig administrering av tipranavir och vitamin E har inte studerats på hund.

Huvuddelen av effekterna i toxikologiska studier med upprepad dosering noterades vid systemisk exponering motsvarande, eller lägre, än human exponering vid rekommenderad klinisk dos.

I *in vitro* studier har tipranavir visats hämma trombocyttaggregation när humana trombocyter (se avsnitt 4.4) och tromboxan-A₂-bindning användes i en *in vitro* cellmodell, vid koncentrationer motsvarande de som patienter exponeras för vid Aptivus med ritonavir behandling. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är inte känd.

I en studie på råtta med systemisk exponering av tipranavir (AUC) motsvarande human exponering vid rekommenderad klinisk dos, fann man inga negativa effekter på parning eller fertilitet. Vid doser till moderdjuret motsvarande systemisk exponering vid rekommenderad klinisk dos eller lägre, hade tipranavir inte några teratogena effekter. Vid exponering till råtta med tipranavir i 0,8 ggr human klinisk dos, observerades fetal toxicitet (reducerad benbildning i sternum och minskad kroppsvikt). I pre- och post-natala utvecklingsstudier med tipranavir hos råtta, observerade man tillväxthämning hos avkomman vid doser som var toxiska för moderdjuret, ungefär 0,8 gånger humanexponeringen.

Karcinogenicitetsstudier av tipranavir på möss och råttor visade cancerogen potential specifik för dessa arter, vilket anses sakna klinisk relevans. Tipranavir uppvisade dock inga tecken på genotoxicitet i ett batteri av *in vitro* och *in vivo* test.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Innehåll i kapslarna

Makrogolglycerolricinoleat

Etanol

Mono/diglycerider av kaprylsyra/kaprinsyra

Propylenglykol

Renat vatten

Trometamol

Propylgallat

Kapselhölje

Gelatin

Röd järnoxid (E172)

Propylenglykol

Renat vatten

Sorbitol-special-glycerin-blandning (d-sorbitol, 1,4 sorbitan, mannitol och glycerin)

Titandioxid (E171)

Svart märkfärg

Propylenglykol

Svart järnoxid (E172)

Polyvinyl-acetat-ftalat

Makrogol

Ammoniumhydroxid

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

3 år

Förvaring vid användning: 60 dagar (vid högst 25 °C) efter första öppnandet av förpackningen. Patienter bör rådas att skriva öppningsdatum, på etiketten och/eller kartongen.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C - 8°C).

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Hög-densitets-polyeten (HDPE) flaska med barnskyddande kork (ut- och insida av polypropen med ett mellanlägg av cellulosapapp/aluminium). Varje flaska innehåller 120 mjuka kapslar.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion

Inga särskilda anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Tyskland

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/315/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 oktober 2005

Datum för den senaste förnyelsen: 19 juni 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aptivus 100 mg/ml oral lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje ml oral lösning innehåller 100 mg tipranavir.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Oral lösning.

Klar gul viskös vätska.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir, är avsett för antiretroviral kombinationsbehandling av HIV-1-infektion hos barn i åldern 2-12 år med omfattande behandlingserfarenhet och proteashämmar-resistent virus. Aptivus ska endast användas som en del av en aktiv antiretroviral kombinationsbehandling till patienter utan andra terapeutiska möjligheter (se avsnitt 4.4 och 5.1).

Vid beslutet att påbörja behandling med Aptivus, tillsammans med lågdos ritonavir, ska den enskilda patientens behandlingshistorik och mutationsmönster förknippade med olika läkemedel noggrant övervägas. Testning av genotyp eller fenotyp (om det finns tillgängligt) och behandlingshistoria ska vara vägledande för behandlingen med Aptivus. Inför behandlingsstart skall hänsyn tas till de kombinationer av mutationer som kan ha negativ inverkan på det virologiska svaret med Aptivus givet med lågdos ritonavir (se avsnitt 5.1).

4.2 Dosering och administreringsätt

Aptivus måste alltid ges tillsammans med lågdos ritonavir som farmakokinetisk förstärkare, och i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Produktresumén för ritonavir måste därför studeras innan behandlingen med Aptivus påbörjas (särskilt beträffande avsnitten kontraindikationer, varningar och biverkningar).

Aptivus ska förskrivas av läkare som har erfarenhet av att behandla HIV-1-infektion.

Aptivus med ritonavir ska inte användas av behandlingsnaiva patienter.

Dosering

Rekommenderad dos för barn (i åldern 2-12 år) är 375 mg/m² Aptivus tillsammans med 150 mg/m² ritonavir, två gånger dagligen. Dosen för barn bör inte överstiga dosen 500 mg/200 mg.

Aptivus /ritonavir dos (375 mg/m² Aptivus + 150 mg/m² ritonavir)				
Kroppsyta intervall (m²)	Dos Aptivus (mg)	Volym Aptivus (ml)	Dos ritonavir (mg)	Volym 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

Doser av ritonavir som är lägre än 150 mg/m² två gånger dagligen, bör inte användas då de kan förändra effektprofilen av kombinationen.

Aptivus finns som mjuka kapslar för vuxna och ungdomar från 12 års ålder (för ytterligare detaljer läs respektive SPC). Patienter som behandlas med Aptivus och som blir 12 år ska byta till kapsel beredningen (se avsnitt 4.4 och 5.1)

Försenad dos

Patienter ska upplysas om vikten att ta Aptivus och ritonavir varje dag enligt ordination. Om en dos försenas mer än 5 timmar, ska patienten instrueras att vänta och sedan ta nästa dos tipranavir och ritonavir vid nästa ordinarie doseringstillfälle. Om en dos försenas med mindre än 5 timmar, ska patienten instrueras att ta den försenade dosen omedelbart, och sedan ta nästa dos tipranavir och ritonavir vid nästa ordinarie doseringstillfälle.

Nedsatt leverfunktion

Tipranavir metaboliseras i levern. Nedsatt leverfunktion kan därför medföra ökad exponering för tipranavir och försämrad säkerhetsprofil. Därför ska Aptivus användas med försiktighet och med tätare monitoreringsfrekvens hos patienter med mild leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh Klass A).

Aptivus är kontraindicerat till patienter med måttlig eller svår (Child-Pugh Klass B eller C) leverfunktionsnedsättning. (se avsnitt 4.3, 4.4 och 5.2).

Nedsatt njurfunktion

Ingen dosjustering krävs för patienter med nedsatt njurfunktion (se avsnitt 4.4 och 5.2).

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för Aptivus för barn under 2 år har inte fastställts. Inga data finns tillgängliga.

Administreringssätt

Oral användning.

Aptivus oral lösning administrerat tillsammans med lågdos oral lösning ritonavir bör intas med föda (se avsnitt 5.2).

4.3 Kontraindikationer

Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

Patienter med måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh Klass B eller C).

Kombinationen av rifampicin och Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.5).

Naturmedel som innehåller johannesört (*Hypericum perforatum*) på grund av risken för minskad plasmakoncentration och reducerad klinisk effekt av tipranavir (se avsnitt 4.5).

Samtidig tillförelse av Aptivus och lågdos ritonavir med aktiva substanser som är högggradigt beroende av CYP3A för sin elimination, och för vilka förhöjda plasmakoncentrationer har samband med allvarliga och/eller livshotande biverkningar. Dessa aktiva substanser innefattar antiarytmika (såsom amiodaron, bepridil, kinidin), antihistaminer (såsom astemizol, terfenadin), ergotderivat (såsom dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylergonovin), medel som stimulerar gastrointestinal motilitet (såsom cisaprid), antipsykotika (såsom pimozid, sertindol, quetiapin, lurasidon), sedativa/hypnotika (såsom oralt givet midazolam och triazolam) och HMG-CoA-reduktashämmare (såsom simvastatin och lovastatin) (se avsnitt 4.5). Användning av alfa-1-receptorantagonisterna alfuzosin och sildenafil för användning vid behandling av pulmonell arteriell hypertension. Dessutom samtidig behandling med Aptivus med lågdos ritonavir, och läkemedel som är högggradigt beroende av CYP2D6 för sin elimination, såsom de antiarytmiska läkemedlen flekainid, propafenon samt metoprolol vid hjärtsvikt (se avsnitt 4.5).

Samtidig administration av kolkicin tillsammans med Aptivus/ritonavir hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion (se avsnitt 4.5)

4.4 Varningar och försiktighet

Aptivus måste administreras tillsammans med lågdos ritonavir (se avsnitt 4.2). Detta är mycket viktigt för den terapeutiska effekten av tipranavir. Om tipranavir och ritonavir inte administreras samtidigt kommer det att leda till reducerade plasmakoncentrationer av tipranavir, som kan vara otillräckliga för att uppnå den önskade antivirala effekten. Patienterna ska instrueras om detta.

Aptivus botar inte HIV-1-infektion eller AIDS. Patienter som får Aptivus eller någon annan antiretroviral behandling kan fortsätta att utveckla opportunistiska infektioner och andra komplikationer till HIV-1-infektionen.

En effektiv viral suppression med antiretroviral behandling har visat sig minska risken för sexuellt överförd smitta betydligt, men en kvarstående risk kan inte uteslutas. Försiktighetsåtgärder för att förhindra överföring ska vidtas i enlighet med nationella riktlinjer.

Byte från Aptivus kapslar till oral lösning

Aptivus kapslar är inte utbytbar mot den orala lösningen. Jämfört med kapslar är tipranavir exponeringen högre när samma dos administreras som oral lösning. Dessutom är kompositionen av den orala lösningen annorlunda än den för kapslarna, speciellt med hänsyn till det höga vitamin-E-innehållet. Båda dessa faktorer kan bidra till en ökad risk för biverkningar (typ, frekvens och/eller svårighetsgrad). Därför ska patienter inte byta från Aptivus kapslar till Aptivus oral lösning (se avsnitt 5.1 och 5.2)

Byte från Aptivus oral lösning till kapslar

Aptivus oral lösning är inte utbytbar mot kapslarna. Jämfört med orala lösningen är tipranavir exponeringen lägre när samma dos administreras som kapslar. Dock ska barn som tidigare behandlats med Aptivus oral lösning och som blir 12 år, byta till kapslar, framförallt beroende på en mer gynnsam säkerhetsprofil hos kapslarna. Det måste beaktas att byte från oral lösning till kapsel formuleringen kan associeras med en minskad exponering. Därför rekommenderas att patienter som byter från Aptivus oral lösning till kapslar vid 12 års ålder monitoreras noggrant med avseende på det virologiska svaret på den antiretrovirala behandlingen (se avsnitt 5.1 och 5.2).

Leversjukdom

Aptivus är kontraindicerat hos patienter med måttlig eller svår leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh Klass B eller C). Det finns för närvarande begränsade data om användning av Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir hos patienter med samtidig hepatit B eller C. Patienter med kronisk hepatit B eller C som behandlas med antiretroviral kombinationsbehandling löper en ökad risk för allvarliga och potentiellt fatala leverbiverkningar. Aptivus ska användas till denna patientpopulation endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken; med tätare klinisk och laboratorie-monitorering. I de fall samtidig antiviral behandling av hepatit B eller C pågår, var god se produktresumén för dessa läkemedel.

Patienter med mild leverfunktionsnedsättning (Child-Pugh klass A) ska monitoreras noga.

Patienter med kända leversjukdomar inklusive kronisk aktiv hepatit har ökad frekvens störningar av leverfunktionen vid kombinationsbehandling och ska monitoreras enligt vedertagen praxis. Aptivus med ritonavir ska sättas ut om tecken på försämrad leverfunktion inträffar hos patienter med känd leversjukdom.

Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir, har associerats med klinisk hepatit och leverinsufficiens, varav några fall var fatala. Dessa har i allmänhet inträffat hos patienter med avancerad HIV-sjukdom, som använde många läkemedel samtidigt. Försiktighet bör iakttas vid administrering av Aptivus till patienter med förhöjda leverenzymvärden eller med tidigare hepatit. Ökad ALAT/ASAT-monitorering bör övervägas hos dessa patienter.

Behandling med Aptivus ska inte påbörjas hos patienter med utgångsvärden av ASAT eller ALAT högre än 5 gånger normalvärdet, förrän nivån av ASAT/ALAT har stabiliserats på mindre än 5 gånger normalvärdet, om inte den potentiella nyttan överväger den potentiella risken.

Behandling med Aptivus ska sättas ut hos patienter med ASAT- eller ALAT-värden högre än 10 gånger normalvärdet eller med tecken eller symtom på klinisk hepatit under behandlingstiden. Om annan orsak identifieras (t ex akut hepatit A, B eller C, sjukdomar i gallblåsan, andra läkemedel), kan en återinsättning av Aptivus övervägas när ASAT/ALAT har återvänt till utgångsnivåer för patienten.

Levermonitorering

Monitorering av leverprov ska göras innan behandlingen påbörjas samt efter två, fyra och därefter var fjärde vecka, till vecka 24 och därefter var åttonde till tolfte vecka. Ökad monitorering (t ex innan behandlingen påbörjas, varannan vecka under de första tre månadernas behandling, sedan

varje månad till vecka 48, och sedan var åttonde till tolfte vecka därefter) bör användas när Aptivus och lågdos ritonavir ges till patienter med förhöjda ASAT och ALAT-nivåer, mild leverfunktionsnedsättning, kronisk hepatit B eller C eller annan underliggande leversjukdom.

Behandlingsnaiva patienter

I en studie på antiretroviralt naiva vuxna patienter, var 500 mg tipranavir med ritonavir 200 mg två gånger dagligen, jämfört med lopinavir/ritonavir associerat med en ökad förekomst av signifikanta (grad 3 och 4) transaminashöjningar utan någon fördel i effekt (trend mot en lägre effektivitet). Studien stoppades i förtid efter 60 veckor. Därför ska inte tipranavir användas av behandlingsnaiva patienter (se avsnitt 4.2).

Njursvikt

Eftersom renal clearance av tipranavir är försumbar, förväntas inte ökad plasmakoncentration hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Hemofili

Ökad blödning, inklusive spontana hudhematom och hemartros har rapporterats hos patienter med hemofili typ A och B vid behandling med proteashämmare. Vissa patienter fick även behandling med faktor VIII. I mer än hälften av de rapporterade fallen, fortsatte behandlingen med proteashämmare eller sattes åter in om behandlingen hade satts ut. Ett kausalt samband noterades, även om verkningsmekanismen inte har klarlagts. Patienter med hemofili ska därför uppmärksammas på risken för ökad blödning.

Blödning

Deltagarna i RESIST som fick Aptivus med ritonavir tenderade att ha en ökad risk för blödning; vid 24 veckor var den relativa risken 1,98 (95% konfidensintervall=1,03, 3,80). Vid 48 veckor hade den relativa risken minskat till 1,27 (95% konfidensintervall=0,76, 2,12). Det fanns inget mönster i blödningarna och ingen skillnad i koagulationsfaktorer mellan grupperna. Signifikansen av dessa fynd bevakas ytterligare.

Fatala och icke-fatala intrakraniella blödningar har rapporterats hos patienter som behandlas med Aptivus, många hade dock andra medicinska åkommor eller samtidig läkemedelsbehandling, som kan ha orsakat eller bidragit till dessa händelser. I några fall kan emellertid Aptivus roll inte uteslutas. Man har inte sett något mönster av onormala blod- eller koagulationsparametrar hos Aptivus-behandlade patienter i allmänhet och inte heller hos de drabbade patienterna, före den intrakraniella blödningen. Därför är rutinmässig bestämning av koagulationsparametrar för närvarande inte indicerad för patienter som behandlas med Aptivus.

En ökad risk för intrakraniell blödning har tidigare observerats hos patienter med avancerad HIV-infektion/AIDS, motsvarande de patienter som behandlas i de kliniska studierna med Aptivus.

I *in vitro* försök observerades att tipranavir hämmar aggregering av humana trombocyter vid nivåer motsvarande de som patienter som tar Aptivus med ritonavir exponeras för.

Vid samtidig administrering av vitamin E och tipranavir till råttor ökade blödningseffekten av tipranavir (se avsnitt 5.3).

Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir, ska användas med försiktighet till patienter som kan ha ökad risk för blödning till följd av trauma, kirurgi eller annat medicinskt tillstånd, eller som erhåller läkemedelsbehandling förenad med ökad blödningsbenägenhet som t ex trombocythämmare och antikoagulantia eller som tar vitamin E-tillskott. Patienter som behandlas med Aptivus oral lösning bör rekommenderas att inte använda något vitamin E-tillskott.

Vikt och metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling. Sådana förändringar kan delvis ha samband med sjukdomskontroll och livsstil. Vad gäller lipider finns det i vissa fall belegg för en behandlingseffekt medan det inte finns några starka belegg för ett samband mellan viktökning och någon viss behandling. En större ökning av lipider i blodet noteras för tipranavir/ritonavir än för andra jämförbara läkemedel (andra proteashämmare) i kliniska studier. Beträffande övervakning av lipider och glukos i blodet hänvisas till etablerade riktlinjer för hiv-behandling. Lipidrubbingar ska behandlas på ett kliniskt lämpligt sätt.

Immun-rekonstitutions-syndrom

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för insättande av antiretroviral kombinationsterapi, kan en inflammatorisk reaktion på asymptomatiska eller kvarvarande opportunistiska patogener uppstå och orsaka allvarliga kliniska tillstånd eller förvärrande av symptomen. Vanligtvis har sådana reaktioner observerats inom de första veckorna eller månaderna efter insättande av antiretroviral kombinationsterapi. Relevanta exempel är cytomegalovirus-retinit, generella och/eller fokala mykobakteriella infektioner och pneumocystisk carinii pneumoni. Varje symptom på inflammation skall utredas och behandling påbörjas vid behov. Dessutom har reaktivering av herpes simplex och herpes zoster observerats i kliniska studier med Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir.

Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats vid immunreakivering; dock har tid till tillslag varierat och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart.

Hudutslag

Milda till måttliga hudutslag som inkluderar urtikaria, makulopapulösa hudutslag och fotoöverkänslighet har rapporterats hos patienter som fått Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir. Vid 48 veckor i fas III studier var frekvensen hudutslag av olika typer 15,5% hos männen och 20,5% hos kvinnorna som behandlades med Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir. Dessutom visade en interaktionsstudie med kvinnliga friska frivilliga försökspersoner, som fick en engångsdos etinylöstradiol följt av Aptivus administrerat tillsammans med lågdos ritonavir, att 33% av försökspersonerna utvecklade hudutslag. Hos både män och kvinnor som behandlats med Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir finns rapporter om hudutslag och samtidig ledsmärta eller stelhet, känsla av svullnad i halsen eller generell pruritus. I den pediatrika kliniska studien var frekvensen av hudutslag (alla svårighetsgrader, alla orsaker) under 48 veckors behandling högre än hos vuxna patienter.

Osteonekros

Även om etiologin anses vara beroende av flera faktorer (inklusive kortikosteroid-användning, alkoholkonsumtion, svår immunsuppression, högre kroppsmasseindex), så har fall av osteonekros rapporterats, främst hos patienter med framskriden HIV-sjukdom och/eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Patienter ska rådas att söka läkare ifall de får ledvärk, stelhet i lederna eller svårighet att röra sig.

Interaktioner

Interaktionsprofilen för tipranavir, administrerat tillsammans med lågdos ritonavir, är komplex. Mekanismer och tänkbara mekanismer som bidrar till interaktionsprofilen för tipranavir finns beskrivna (se avsnitt 4.5).

Abakavir och zidovudin

Samtidig användning av Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir och zidovudin eller abakavir, leder till signifikant minskning av plasmakoncentrationen av dessa nukleosida omvända transkriptashämmare (NRTI). Av den anledningen rekommenderas inte samtidig användning av

zidovudin eller abakavir samt Aptivus givet tillsammans med lågdos ritonavir, utom i de fall ingen annan NRTI är lämplig för behandling av patienten (se avsnitt 4.5).

Proteashämmare

Samtidig användning av Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir, med proteashämmarna amprenavir, lopinavir eller saquinavir (som alla administreras tillsammans med lågdos ritonavir) i en dubbel-boostad behandlingsregim, leder till en signifikant minskning av plasmakoncentrationen av dessa proteashämmare. En signifikant minskning av plasmakoncentrationen av atazanavir och en påtaglig ökning av koncentrationen av tipranavir och ritonavir observerades när Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir administrerades i kombination med atazanavir (se avsnitt 4.5). För närvarande finns inga data beträffande interaktion mellan tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir och andra proteashämmare än de som anges ovan. Därför rekommenderas inte samtidig administrering av proteashämmare och tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir.

Orala antikonceptionella medel och östrogener

Eftersom halten etinylöstradiol minskar rekommenderas inte samtidig tillförsel av Aptivus med ritonavir. När östrogen-baserade orala antikonceptionsmedel används samtidigt med Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir, bör alternativa eller kompletterande antikonceptionsmetoder användas (se avsnitt 4.5). Patienter som använder östrogener för hormonsubstitution bör monitoreras kliniskt med avseende på tecken på östrogenbrist. Kvinnor som använder östrogener kan ha ökad risk för hudutslag, som inte är allvarliga.

Antiepileptika

Iakttä försiktighet vid samtidig förskrivning av karbamazepin, fenobarbital och fenytoin. Aptivus kan vara mindre effektivt på grund av minskad tipranavir plasmakoncentration hos patienter som tar dessa medel samtidigt (se avsnitt 4.5).

Halofantrin, lumefantrin

På grund av deras metabola profil och risk för att utlösa torsade de pointes, rekommenderas inte administrering av halofantrin och lumefantrin tillsammans med Aptivus samt lågdos ritonavir (se avsnitt 4.5).

Flutikason

Samtidig användning av tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, och flutikason eller andra glukokortikoider som metaboliseras av CYP3A4 rekommenderas inte utom i de fall den potentiella nyttan av behandlingen uppväger risken för systemiska kortikoid-effekter, inklusive Cushings syndrom och binjurbarkinsufficiens (se avsnitt 4.5).

Atorvastatin

Tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, leder till ökad plasmakoncentration av atorvastatin (se avsnitt 4.5). Denna kombination rekommenderas därför inte. Andra HMG-CoA-reduktashämmare bör övervägas som pravastatin, fluvastatin eller rosuvastatin (se avsnitt 4.5). Om atorvastatin krävs för behandling av patienten ska start ske med lägsta dos och noggrann monitorering nödvändig.

Omeprazol och andra protonpumpshämmare

Kombinerad behandling med Aptivus med ritonavir och omeprazol, esomeprazol eller andra protonpumpshämmare rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Kolkicin

Hos patienter med normal njur- och leverfunktion rekommenderas en minskning, eller behandlingsstopp, av kolkicin vid samtidig administrering (se avsnitt 4.5).

Salmeterol

Samtidig användning av salmeterol och Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir rekommenderas inte (se avsnitt 4.5).

Bosentan

På grund av bosentans markanta hepatotoxicitet och risken för ökad levertoxicitet förknippad med Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir rekommenderas inte kombinationen.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Interaktionsprofilen för Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir, är komplex och kräver speciell uppmärksamhet, särskilt vid kombination med andra antiretrovirala läkemedel.

Interaktionsstudier har endast utförts på vuxna.

Metabolisk profil av tipranavir

Tipranavir är ett substrat, som inducerar och hämmar cytokrom P450 CYP3A. Vid samtidig tillförsel av ritonavir i rekommenderad dos (se avsnitt 4.2) uppstår en nettohämmning av P450 CYP3A. Samtidig tillförsel av Aptivus och lågdos ritonavir samt läkemedel som huvudsakligen metaboliseras via CYP3A kan leda till ändrad plasmakoncentration av tipranavir eller andra läkemedel, vilket kan förändra den terapeutiska effekten och biverkningsprofilen (se listan och detaljer om bedömda medel, nedan). Läkemedel som är kontraindicerade specifikt på grund av förväntad stor interaktionsrisk och har potential för allvarliga biverkningar anges i detta avsnitt och listas i avsnitt 4.3.

En ”cocktail”-studie utfördes på 16 friska frivilliga med tipranavir 500 mg med ritonavir 200 mg två gånger dagligen administrerat under 10 dagar för att bedöma nettoeffekten av aktiviteten på lever CYP 1A2 (koffein), 2C9 (warfarin), 2D6 (dextrometorfan), både tarm och lever CYP3A4 (midazolam) och P-glykoprotein (P-gp) (digoxin). Vid steady-state syntes en signifikant induktion av CYP 1A2 och en lätt induktion av CYP 2C9. En kraftig hämning av CYP 2D6 och både tarm och lever CYP 3A4 aktivitet observerades. P-gp-aktivitet hämmades signifikant efter den första dosen, vid steady-state dock en lätt induktion. De praktiska rekommendationerna som baseras på denna studie visas nedan. Denna studie utfördes också med Aptivus oral lösning 500 mg med ritonavir 200 mg och visade samma CYP P450 och P-gp interaktioner som Aptivus kapseln 500 mg med ritonavir 200 mg. Baserat på resultat från denna studie, kan Aptivus oral lösning väntas ha likartad interaktionsprofil som kapslarna.

Studier av humana levermikrosomer indikerar att tipranavir är en hämmare av CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 och CYP2D6. Den potentiella nettoeffekten av tipranavir med ritonavir på CYP2D6 är hämning, eftersom ritonavir också är en CYP2D6-hämmare. Nettoeffekten av tipranavir med ritonavir *in vivo* på CYP1A2, CYP2C9 och CYP2C19 indikerar, genom en preliminär studie den inducerande potentialen av tipranavir med ritonavir på CYP1A2 och i mindre utsträckning på CYP2C9 och P-gp efter flera dagars behandling. Det finns inga data tillgängliga som visar om tipranavir hämmar eller inducerar glukoronosyl-transferas.

In vitro studier visar att tipranavir är ett substrat och även en hämmare av P-gp.

Det är svårt att förutsäga nettoeffekten av Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir, på oral biotillgänglighet och plasmakoncentration av läkemedel som är substrat både för CYP3A och för P-gp. Nettoeffekten kommer att variera beroende på den relativa affiniteten för CYP3A och P-gp och graden av firstpass-metabolism/efflux för substanser som ges samtidigt.

Samtidig administrering av Aptivus och läkemedel som inducerar CYP3A och/eller Pgp kan leda till minskad koncentration av tipranavir och minskad terapeutisk effekt (se listan och detaljer om tänkbara medel, nedan). Vid samtidig tillförsel av Aptivus och medel som hämmar P-gp kan plasmakoncentrationen av tipranavir öka.

Kända och teoretiska interaktioner med ett urval av antiretrovirala och icke-antiretrovirala läkemedel listas i tabellen nedan.

Interaktionstabell

Interaktioner mellan Aptivus och samtidigt administrerade läkemedel listas i tabellen nedan (ökning anges som “↑”, minskning som “↓”, ingen skillnad som “↔”, en gång dagligen som “QD”, två gånger dagligen som “BID”, koncentration vid slutet av doseringsintervall som “C_t”). Studierna som beskrivs nedan har utförts med rekommenderad dosering av Aptivus /r (500/200 mg BID) om inte annat anges. Några farmakokinetikstudier har dock inte utförts med den rekommenderade doseringen. Resultat från många av dessa interaktionsstudier kan, trots detta, extrapoleras till den rekommenderade doseringen eftersom doserna som används (TPV/r 500/100 mg, TPV/r 750/200 mg) motsvarar yttervärdena för leverenzym-induktion resp inhibition samt att den rekommenderade dosen av Aptivus /r finns inom intervallet.

Läkemedel per terapeutiskt område	Interaktion Förändring i medelvärde %	Rekommendationer vid samtidig användning
Medel mot infektioner		
Antiretrovirala medel		
Nukleosida och nukleotida omvända transkriptashämmare (NRTI)		
Eftersom nukleosid- eller nukleotidanaloger inte påverkar enzymsystemet P450 signifikant krävs ingen dosjustering av Aptivus när dessa läkemedel används samtidigt.		
Abakavir 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Abakavir C _{max} ↓ 46% Abakavir AUC ↓ 36% Klinisk relevans av de minskade nivåerna har inte fastställts, men kan leda till minskad effekt av abakavir. Okänd mekanism.	Samtidig behandling med Aptivus och lågdos ritonavir, tillsammans med abakavir rekommenderas inte, utom de fall inga andra NRTI-preparat är lämpliga för behandling av patienten. I dessa fall kan ingen dosjustering av abakavir rekommenderas (se avsnitt 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 ↔ Klinisk relevans av minskad didanosinkoncentration har inte fastslagits. Okänd mekanism.	Dosering av didanosin med magsaftresistent hölje och Aptivus mjuka kapslar tillsammans med lågdos ritonavir, ska ske med minst 2 timmars mellanrum för att undvika inkompatibilitet mellan beredningsformerna.

Emtricitabin Ingen interaktionsstudie har genomförts	Potentiella interaktioner med renala transportörer kan inte helt uteslutas.	Ingen dosjustering nödvändig hos patienter med normal njurfunktion. Om samtidig administrering med emtricitabin och Aptivus/ritonavir, bör njurfunktion utvärderas innan samtidig administration påbörjas.
Lamivudin 150 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Ingen kliniskt signifikant interaktion observeras.	Ingen dosjustering är nödvändig.
Stavudin 40 mg BID \geq 60 kg 30 mg BID < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Ingen kliniskt signifikant interaktion observeras.	Ingen dosjustering är nödvändig.
Zidovudin 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Zidovudin C_{max} \downarrow 49% Zidovudin AUC \downarrow 36% Den kliniska relevansen av denna minskning har inte fastslagits, men kan leda till minskad effekt av zidovudin. Okänd mekanism.	Samtidig behandling med Aptivus och lågdos ritonavir och zidovudin rekommenderas inte, utom de fall inga andra NRTI-preparat är lämpliga för behandling av patienten. I dessa fall kan ingen dosjustering av zidovudin rekommenderas (se avsnitt 4.4).
Tenofovir 300 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Ingen kliniskt signifikant interaktion observeras.	Ingen dosjustering är nödvändig.
Icke nukleosida omvända transkriptashämmare (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg QD	Ingen kliniskt signifikant interaktion observeras.	Ingen dosjustering är nödvändig.
Etravirin	Etravirin C_{max} \downarrow 71% Etravirin AUC \downarrow 76% Etravirin C_{min} \downarrow 82% Samtidig användning av Aptivus/ritonavir orsakade en sänkning av etravirinexponeringen, vilket skulle kunna signifikant försämra det virologiska svaret på etravirin.	Samtidig administration av etravirin och Aptivus/ritonavir rekommenderas inte.
Nevirapin Ingen interaktionsstudie har genomförts	Begränsade data från en fas IIa-studie med HIV-infekterade patienter tyder på att det inte finns någon signifikant interaktion mellan nevirapin och TPV/r. Dessutom visade ytterligare en studie med TPV/r och en annan NNRTI (efavirenz) ingen kliniskt relevant interaktion (se ovan).	Ingen dosjustering är nödvändig.

Rilpivirin Ingen interaktionsstudie har genomförts	Samtidig användning av rilpivirin med några ritonavirstimulerade proteashämmare har visat en ökning av plasmakoncentrationerna av rilpivirin.	Noggrann monitorering av tecken på rilpivirintoxicitet, och även möjlig dosjustering av rilpivirin, rekommenderas vid samtidig administrering med Aptivus/ritonavir.
Proteashämmare (PI)		
Enligt nuvarande behandlingsriktlinjer rekommenderas generellt inte terapi med dubbla proteashämmare.		
Amprenavir/ritonavir 600/100 mg BID	Amprenavir C_{max} ↓ 39% Amprenavir AUC ↓ 44% Amprenavir C_{min} ↓ 55% Klinisk relevans av minskad amprenavirkoncentration har inte fastslagits. Okänd mekanism.	Behandling med Aptivus och lågdos ritonavir samtidigt med amprenavir/ritonavir rekommenderas inte. I fall där kombinationen trots detta anses nödvändig, är det viktigt att plasmanivåerna av amprenavir följs noga (se avsnitt 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% Okänd mekanism. Tipranavir C_{max} ↑ 8% Tipranavir AUC ↑ 20% Tipranavir C_{min} ↑ 75% Hämning av CYP 3A4 genom atazanavir/ritonavir och induktion genom tipranavir /r.	Samtidig behandling med Aptivus och lågdos ritonavir och atazanavir/ritonavir rekommenderas inte. Om samtidig behandling ändå anses nödvändig ska tolerabiliteten för tipranavir och plasmakoncentrationerna av atazanavir följas mycket noga (se avsnitt 4.4).
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Lopinavir C_{max} ↓ 47% Lopinavir AUC ↓ 55% Lopinavir C_{min} ↓ 70% Klinisk relevans av minskad lopinavirkoncentration har inte fastslagits. Okänd mekanism.	Samtidig behandling med Aptivus och lågdos ritonavir och lopinavir/ritonavir rekommenderas inte. I fall där kombinationen trots detta anses nödvändig, är det viktigt att plasmanivåerna av lopinavir följs noga (se avsnitt 4.4).
Saquinavir/ritonavir 600/100 mg QD	Saquinavir C_{max} ↓ 70% Saquinavir AUC ↓ 76% Saquinavir C_{min} ↓ 82% Klinisk relevans av minskad saquinavirkoncentration har inte fastslagits. Okänd mekanism.	Samtidig behandling med Aptivus och lågdos ritonavir och saquinavir/ritonavir rekommenderas inte. I fall där kombinationen trots detta anses nödvändig, är det viktigt att plasmanivåerna av saquinavir följs noga (se avsnitt 4.4).

Andra proteashämmare än de som anges ovan	För närvarande finns inga uppgifter tillgängliga beträffande interaktioner mellan tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir och andra proteashämmare än de som anges ovan.	Kombination med Aptivus och lågdos ritonavir rekommenderas därför ej (se avsnitt 4.4).
Fusionshämmare		
Enfuvirtid Ingen interaktionsstudie har genomförts	I studier där tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir användes med eller utan enfuvirtid, observerades att dalvärdet av tipranavirkoncentrationen i plasma vid steady-state, var 45 % högre hos patienter som fick enfuvirtid jämfört med patienter som inte fick enfuvirtid. Information om parametrarna AUC och C_{max} saknas. En farmakokinetisk interaktion är oväntad ur mekanistiskt perspektiv, och interaktionen har inte bekräftats i en kontrollerad interaktionsstudie.	Den kliniska betydelsen av observerade data, speciellt med avseende på säkerhetsprofilen för tipranavir med ritonavir, är okänd. Tillgängliga kliniska data från RESIST studierna tydde emellertid inte på någon betydande påverkan på säkerhetsprofilen för tipranavir med ritonavir vid kombination med enfuvirtid, jämfört med patienter behandlade med tipranavir/ritonavir utan enfuvirtid.
Integrashämmare		
Raltegravir 400 mg BID	Raltegravir $C_{max} \leftrightarrow$ Raltegravir AUC 0-12 \leftrightarrow Raltegravir C_{12h} : ↓ 45% Trots närmast en halvering av C_{12h} har tidigare kliniska studier med denna kombination inte visat något försämrat resultat. Verkningsmekanismen tros vara induktion av glukuronosyltransferas av tipranavir/r.	Ingen speciell dosjustering rekommenderas när Aptivus/ritonavir administreras med raltegravir 400 mg BID. För andra doser av raltegravir, se relevant produktinformation för raltegravir.
Dolutegravir 50 mg QD	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% C_t ↓ 76% (induktion av UGT1A1- och CYP3A-enzym)	Hos pediatrika patienter ska den viktbaseade dosen för administrering en gång dagligen tas två gånger dagligen. I närvaro av integrasklassresistens ska denna kombination undvikas (se produktresumén för dolutegravir).
Farmakokinetiska förstärkare		
Kobicistat och kobicistatinnehållande produkter	Vid samtidig administrering är tipranavir- och kobicistatexponeringen markant lägre, jämfört med den för tipranavir förstärkt med lågdos ritonavir	Aptivus/ritonavir bör inte administreras samtidigt med kobicistat eller kobicistatinnehållande produkter.

Anti-HCV-substanser		
Boceprevir Ingen interaktionsstudie har genomförts	I en farmakokinetisk studie med friska frivilliga, minskade boceprevirexponeringen av ritonavir och några ritonavirförstärkta proteashämmare. Boceprevirexponeringen var reducerad vid samtidig användning av ritonavirförstärkt lopinavir eller ritonavirförstärkt darunavir. Dessa läkemedelsinteraktioner kan minska effektiviteten av HIV-proteashämmare och/eller boceprevir vid samtidig administrering.	Samtidig administration av boceprevir och Aptivus/ritonavir rekommenderas inte.
Telaprevir Ingen interaktionsstudie har genomförts	Telaprevir metaboliseras i levern av CYP3A och är ett P-glykoprotein (P-gp)-substrat, men andra enzymer kan vara involverade i metabolismen. När Aptivus/ritonavir administreras samtidigt med telaprevir kan en minskning eller ökning av telaprevirexponeringen förväntas. Det finns en heterogen effekt av telaprevir på plasmanivåerna av ritonavirförstärkta proteashämmare, beroende på proteashämmare. Därför kan inte modifiering av Aptivusexponering uteslutas.	Samtidig administration av telaprevir och Aptivus/ritonavir rekommenderas inte.
Antimykotika		
Flukonazol 200 mg QD (dag 1) därefter 100 mg QD	Flukonazol ↔ Tipranavir C_{max} ↑ 32% Tipranavir AUC ↑ 50% Tipranavir C_{min} ↑ 69% Okänd mekanism.	Ingen dosjustering rekommenderas. Flukonazol i doser > 200 mg/dag rekommenderas inte.
Itrakonazol Ketokonazol Ingen interaktionsstudie har genomförts	Baserat på teoretiska överväganden förväntas tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, öka koncentrationerna av itraconazol eller ketokonazol. Baserat på teoretiska överväganden kan tipranavir- eller ritonavirkoncentrationerna öka vid samtidig administrering av itraconazol eller ketokonazol.	Itraconazol eller ketokonazol ska användas med försiktighet (doser > 200 mg/dag rekommenderas inte).

<p>Vorikonazol Ingen interaktionsstudie har genomförts</p>	<p>På grund av multipla CYP-iso enzymssystem, som är involverade i metabolismen av vorikonazol, är det svårt att förutsäga interaktionen med tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir.</p>	<p>Baserat på känd interaktion av vorikonazol med lågdos ritonavir (se produktresumén för vorikonazol) ska samtidig administrering av tipranavir/r och vorikonazol undvikas, om inte en utvärdering av risk/nytta för patienten motiverar användning av vorikonazol.</p>
<p>Giktmedel</p>		
<p>Kolkicin Ingen interaktionsstudie har genomförts</p>	<p>Baserat på teoretiska överväganden kan kolkicinkoncentrationen öka vid samtidig administrering med tipranavir och lågdos ritonavir, till följd av tipranavir/ritonavir CYP3A och P-gp- hämning. Dock kan en minskning av kolkicinkoncentrationerna inte uteslutas eftersom både tipranavir och ritonavir uppvisar potentiell inducering av CYP3A och P-gp. Kolkicin är ett substrat för CYP3A4 och P-gp (en invärtes effluxtransportör).</p>	<p>En minskning av kolkicindosen, eller behandlingsstopp, rekommenderas hos patienter med normal njur- eller leverfunktion, om behandling med Aptivus/ritonavir krävs (se avsnitt 4.4). Hos patienter med nedsatt njur- eller leverfunktion är samtidig administrering med kolkicin kontraindicerat hos patienter som står på Aptivus/ritonavir (se avsnitt 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>CYP 3A4 hämning genom tipranavir/r och P-gp (en efflux transportör i tarmen) hämning genom klaritromycin.</p>	<p>Medan förändringarna av parametrarna för klaritromycin inte anses vara kliniskt relevanta, bör hänsyn tas till minskningen i AUC för 14-hydroximetaboliten vid behandling av infektioner orsakade av <i>Haemophilus influenzae</i>, där 14-hydroximetaboliten är mest aktiv. Ökningen av tipranavir C_{min} kan vara kliniskt relevant. Patienter som använder klaritromycin i doser högre än 500 mg två gånger dagligen ska monitoreras noggrant beträffande tecken på toxicitet från klaritromycin och tipranavir. För patienter med nedsatt njurfunktion bör dossänkningar av klaritromycin övervägas (se klaritromycin och ritonavirs produktinformation).</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 faldigt 25-O-desacetylrifabutin AUC ↑ 21 faldigt 25-O-desacetylrifabutin C_{min} ↑ 7,8 faldigt</p> <p>Hämning av CYP 3A4 genom tipranavir/r</p> <p>Ingen kliniskt relevant förändring observeras av tipranavirs farmakokinetiska parametrar.</p>	<p>Dosreduktion av rifabutin med minst 75% av normaldosen 300 mg/dag rekommenderas (d.v.s 150 mg varannan dag eller tre gånger i veckan). Patienter som får rifabutin tillsammans med Aptivus med lågdos ritonavir ska monitoreras noga beträffande utveckling av biverkningar associerade med rifabutin-behandling. Ytterligare dosreduktion kan bli nödvändig.</p>
<p>Rifampicin</p>	<p>Samtidig administrering av proteashämmare med rifampicin minskar koncentrationen av proteashämmare betydligt. När tipranavir med lågdos ritonavir ges samtidigt som rifampicin förväntas suboptimala nivåer av tipranavir vilket kan leda till uteblivet virologisk svar och möjlig resistens för tipranavir.</p>	<p>Kombinationen av rifampicin och Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir är kontraindicerad (se avsnitt 4.3). Alternativa antimykotiska läkemedel som rifabutin bör övervägas.</p>
<p>Antimalaria medel</p>		
<p>Halofantrin Lumefantrin Ingen interaktionsstudie har genomförts</p>	<p>Baserat på teoretiska överväganden förväntas tipranavir med lågdos ritonavir, öka koncentrationerna av halofantrin och lumefantrin.</p> <p>Hämning av CYP 3A4 genom tipranavir/r</p>	<p>På grund av deras metabola profil och inneboende risk för torsades de pointes, rekommenderas inte samtidig administrering av halofantrin och lumefantrin med Aptivus med lågdos ritonavir (se avsnitt 4.4).</p>

Antiepiletika		
Karbamazepin 200 mg BID	<p>Karbamazepin totalt* C_{max} ↑ 13%</p> <p>Karbamazepin totalt* AUC ↑ 16%</p> <p>Karbamazepin totalt* C_{min} ↑ 23%</p> <p>*Karbamazepin totalt = summan av karbamazepin och epoxy-karbamazepin (båda är farmakologiskt aktiva ämnen).</p> <p>Ökningen av karbamazepins farmakokinetiska parametrar väntas inte medföra kliniska konsekvenser.</p> <p>Tipranavir C_{min} ↓ 61% (jämfört med historiska kontroller).</p> <p>Minskad koncentration av tipranavir kan leda till minskad effekt</p> <p>Karbamazepin inducerar CYP3A4.</p>	<p>Karbamazepin ska användas med försiktighet i kombination med Aptivus med lågdos ritonavir. Högre doser av karbamazepin (>200 mg) kan medföra ännu större minskning i plasmakoncentrationen av tipranavir (se avsnitt 4.4).</p>
Fenobarbital Fenytoin Ingen interaktionsstudie har genomförts	Fenobarbital och fenytoin inducerar CYP3A4.	Fenobarbital och fenytoin ska användas med försiktighet i kombination med Aptivus med lågdos ritonavir (se avsnitt 4.4)
Spasmolytika		
Tolterodin Ingen interaktionsstudie har genomförts	<p>Baserat på teoretiska överväganden förväntas tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, öka koncentrationerna av tolterodin.</p> <p>Hämning av CYP 3A4 och CYP 2D6 genom tipranavir/r</p>	Samtidig användning rekommenderas inte.
Endotelinreceptorantagonister		
Bosentan	<p>Baserat på teoretiska överväganden kan bosentankoncentrationen öka vid samtidig administrering med tipranavir och lågdos ritonavir.</p> <p>Hämning av CYP 3A4 genom tipranavir/r.</p>	Samtidig användning av bosentan och Aptivus rekommenderas inte (se avsnitt 4.4).

HMG-CoA-reduktas-hämmare		
Atorvastatin 10 mg QD	<p>Atorvastatin C_{max} ↑ 8,6 faldigt Atorvastatin AUC ↑ 9,4 faldigt Atorvastatin C_{min} ↑ 5,2 faldigt</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Hämning av CYP 3A4 genom tipranavir/r</p>	<p>Kombinationen atorvastatin och Aptivus med lågdos ritonavir rekommenderas inte. Man bör överväga att använda andra HMG-CoA-reduktas-hämmare som pravastatin, fluvastatin eller rosuvastatin (se även avsnitt 4.4 och rosuvastatins och pravastatins rekommendationer). Vid fall där samtidig administrering är nödvändig, bör dosen 10 mg dagligen av atorvastatin inte överskridas. Det rekommenderas att starta med lägsta dos och noggrann klinisk monitorering är nödvändig (se avsnitt 4.4).</p>
Rosuvastatin 10 mg QD	<p>Rosuvastatin C_{max} ↑ 123% Rosuvastatin AUC ↑ 37% Rosuvastatin C_{min} ↑ 6%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Okänd mekanism.</p>	<p>Samtidig administrering av Aptivus med lågdos ritonavir och rosuvastatin ska inledas med den lägsta dosen (5 mg/dag) rosuvastatin, som titreras till behandlingssvar, följt av noggrann klinisk monitorering på symtom som associeras med rosuvastatin, som beskrivs i produktinformationen för rosuvastatin.</p>
Pravastatin Ingen interaktionsstudie har genomförts	<p>Baserat på likheterna i elimination mellan pravastatin och rosuvastatin, kan TPV/r öka plasmanivåer av pravastatin.</p> <p>Okänd mekanism.</p>	<p>Samtidig administrering av Aptivus med lågdos ritonavir och pravastatin ska inledas med den lägsta dosen (10 mg/dag) pravastatin, som titreras till behandlingssvar, följt av noggrann klinisk monitorering på symtom som associeras med pravastatin, som beskrivs i produktinformationen för pravastatin.</p>
Simvastatin Lovastatin Ingen interaktionsstudie har genomförts	<p>HMG-CoA-reduktashämmarna simvastatin och lovastatin är högradigt beroende av CYP3A för sin metabolism.</p>	<p>Samtidig användning av Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir samt simvastatin eller lovastatin är kontraindicerat på grund av ökad risk för myopati, inklusive rhabdomyolys (se avsnitt 4.3).</p>

VÄXTBASERADE MEDEL		
<p>Johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>) Ingen interaktionsstudie har genomförts</p>	<p>Plasmanivån av tipranavir kan minska genom samtidig användning av växtbaserade medel med johannesört (<i>Hypericum perforatum</i>). Anledningen är att johannesört inducerar de läkemedelsmetaboliserande enzymerna.</p>	<p>Naturmedel som innehåller johannesört får inte användas samtidigt som Aptivus med lågdos ritonavir. Samtidig användning av Aptivus med ritonavir med Johannesört förväntas leda till betydande minskning av tipranavir- och ritonavir koncentrationer och kan resultera i suboptimala nivåer av tipranavir och leda till uteblivet virologisk svar och resistensutveckling för Aptivus.</p>
Inhalerade beta-agonister		
<p>Salmeterol</p>	<p>Samtidig administrering av tipranavir och lågdos ritonavir kan resultera i ökad risk för kardiovaskulära biverkningar förknippade med salmeterol inklusive QT-förlängning, palpitationer och sinustakykardi.</p> <p>Hämning av CYP 3A4 genom tipranavir/r.</p>	<p>Samtidig administrering av Aptivus med lågdos ritonavir rekommenderas inte.</p>
Orala antikonceptionella medel /östrogener		
<p>Etinylöstradiol 0,035 mg / Noretisteron 1,0 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)</p>	<p>Etinylöstradiol C_{max} ↓ 52% Etinylöstradiol AUC ↓ 43%</p> <p>Okänd mekanism</p> <p>Noretisteron C_{max} ↔ Noretisteron AUC ↑ 27%</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>Samtidig administrering med Aptivus med lågdos ritonavir rekommenderas inte. När östrogenbaserade orala antikonceptionsmedel används samtidigt med Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir, ska alternativa eller kompletterande antikonceptionsmetoder användas. Patienter som använder östrogener som hormonsubstitution bör monitoreras kliniskt med avseende på tecken på östrogenbrist (se avsnitt 4.4 och 4.6).</p>

Fosfodiesteras typ 5-(PDE5)-hämmare		
<p>Sildenafil Vardenafil Ingen interaktionsstudie har genomförts</p>	<p>Vid samtidig behandling med tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir samt PDE5-hämmare förväntas avsevärt ökade PDE5-koncentrationer, vilket kan medföra ökade biverkningar associerade till PDE5-hämmare, såsom hypotension, synförändringar och priapism.</p> <p>CYP 3A4-hämning genom tipranavir/r.</p>	<p>Särskild försiktighet ska iakttas vid förskrivning av fosfodiesteras typ 5-(PDE5)-hämmarna sildenafil eller vardenafil till patienter som behandlas med Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir.</p> <p>En säker och effektiv dos har inte kunnat fastställas vid användning med Aptivus med lågdos ritonavir. Det finns en ökad risk för biverkningar förknippade med PDE5-hämmare (vilket inkluderar synstörningar hypotoni, förlängd erektion och synkope).</p> <p>Samtidig administrering av Aptivus/ritonavir med sildenafil, när det används för att behandla pulmonell arteriell hypertension, är kontraindicerat.</p>
<p>Tadalafil 10 mg QD</p>	<p>Tadalafil första dos C_{max} ↓ 22% Tadalafil första dos AUC ↑ 133%</p> <p>CYP 3A4 hämning och induktion genom tipranavir/r</p> <p>Tadalafil steady-state C_{max} ↓ 30% Tadalafil steady-state AUC ↔</p> <p>Ingen kliniskt relevant förändring observeras av tipranavirs farmakokinetiska parametrar.</p>	<p>Det rekommenderas att tadalafil förskrivs efter minst 7 dagars användning av Aptivus med ritonavir.</p> <p>En säker och effektiv dos har inte kunnat fastställas vid användning med Aptivus med lågdos ritonavir. Det finns en ökad risk för biverkningar förknippade med PDE5-hämmare (vilket inkluderar synstörningar hypotoni, förlängd erektion och synkope).</p>
Opioidanalgetika		
<p>Metadon 5 mg QD</p>	<p>Metadon C_{max} ↓ 55% Metadon AUC ↓ 53% Metadon C_{min} ↓ 50%</p> <p>R-metadon C_{max} ↓ 46% R-metadon AUC ↓ 48%</p> <p>S-metadon C_{max} ↓ 62% S-metadon AUC ↓ 63%</p> <p>Okänd mekanism.</p>	<p>Patienter ska monitoreras beträffande symptom på opiatutsättning. Metadondosen kan behöva ökas.</p>

Meperidin Ingen interaktionsstudie har genomförts	Tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, förväntas leda till minskad koncentration meperidin och ökad koncentration av metaboliten normeperidin.	Ökad dosering och långtidsanvändning av meperidin tillsammans med Aptivus och lågdos ritonavir rekommenderas inte på grund av den ökade koncentrationen av metaboliten normeperidin, som har både analgetisk aktivitet och CNS-stimulerande aktivitet (t ex kramper).
Buprenorfin/Naloxon	Buprenorfin ↔ Norbuprenorfin AUC ↓ 79% Norbuprenorfin C _{max} ↓ 80% Norbuprenorfin C _{min} ↓ 80%	På grund av reducerade nivåer av den aktiva metaboliten norbuprenorfin, kan samtidig administrering av Aptivus med lågdos ritonavir, med buprenorfin/naloxon resultera i minskad klinisk effekt av buprenorfin. Därför ska patienter monitoreras noga för opiatutslättningsyndrom.
Immunosuppressiva		
Ciclosporin Takrolimus Sirolimus Ingen interaktionsstudie har genomförts	Koncentrationen av ciklosporin, takrolimus och sirolimus kan inte förutsägas vid samtidig användning av tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, pga motsägande effekter av tipranavir samt lågdos ritonavir på CYP 3A och Pgp.	Tätare kontroll av koncentrationen av dessa läkemedel rekommenderas tills blodnivåerna har stabiliserats.
Orala antikoagulantia		
Warfarin 10 mg QD	Första dos tipranavir/r: S-warfarin C _{max} ↔ S-warfarin AUC ↑ 18% Steady-state tipranavir/r: S-warfarin C _{max} ↓ 17% S-warfarin AUC ↓ 12% Hämning av CYP 2C9 med första dos tipranavir/r, därefter induktion av CYP 2C9 vid steady-state tipranavir/r	Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir, kan vid behandling med warfarin ha samband med ändringar i INR (International Normalized Ratio) och kan påverka antikoagulationen (trombogen effekt) eller öka risken för blödning. Noggrann klinisk och biologisk (INR-mätning) monitorering rekommenderas när dessa läkemedel kombineras.
Antacida		
aluminium-magnesiumbaserat, antacidum QD	Tipranavir C _{max} ↓ 25% Tipranavir AUC ↓ 27% Okänd mekanism	Doseringen av Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir och antacida bör ske med minst två timmars mellanrum.

Protonpumpshämmare (PPI)		
Omeprazol 40 mg QD	<p>Omeprazol C_{\max} ↓ 73%</p> <p>Omeprazol AUC ↓ 70%</p> <p>Liknande effekter observerades med S-enantiomeren, esomeprazol.</p> <p>Induktion av CYP 2C19 genom tipranavir/r</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>Kombinationen tipranavir med lågdos ritonavir, rekommenderas inte med vare sig omeprazol eller esomeprazol (se avsnitt 4.4). Om detta är omöjligt att undvika, bör uppjustering av dosen för antingen omeprazol eller esomeprazol övervägas baserat på svaret på behandlingen. Det finns dock inga data som stödjer att en dosökning kan övervinna den observerade farmakokinetiska interaktionen. Rekommendationer om maximala doser för omeprazol eller esomeprazol anges i produktinformationen för dessa läkemedel. Ingen justering av dosen tipranavir med ritonavir behövs.</p>
<p>Lansoprazol</p> <p>Pantoprazol</p> <p>Rabeprazol</p> <p>Ingen interaktionsstudie har genomförts</p>	<p>Baserat på den metabola profilen på tipranavir/r och protonpumpshämmarna kan en interaktion förväntas. Som en följd av att tipranavir/r hämmar CYP3A4 och inducerar CYP2C19, är plasmakoncentrationen för lansoprazol och pantoprazol svåra att förutsäga. Plasmakoncentrationer av rabeprazol kan minska som ett resultat av att tipranavir/r inducerar CYP2C19.</p>	<p>Kombinationen Aptivus med lågdos ritonavir, med protonpumpshämmare rekommenderas inte (se avsnitt 4.4). Om detta är omöjligt att undvika, ska det göras under noggrann klinisk monitorering.</p>
H2-receptorantagonister		
Ingen interaktionsstudie har genomförts	Inga data finns tillgängliga beträffande H2-receptorantagonister i kombination med tipranavir och lågdos ritonavir.	Det ökade pH-värdet i magsäcken som kan orsakas av H2-receptorantagonister förväntas inte påverka plasmakoncentrationen av tipranavir.
Antiarytmika		
<p>Amiodaron</p> <p>Bepridil</p> <p>Kinidin</p> <p>Ingen interaktionsstudie har genomförts</p>	<p>Baserat på teoretiska överväganden förväntas tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, öka koncentrationerna av amiodaron, bepridil och kinidin.</p> <p>Hämning av CYP 3A4 genom tipranavir/r</p>	<p>Samtidig administrering av Aptivus och lågdos ritonavir med amiodaron, bepridil eller kinidin är kontraindicerat på grund av möjliga allvarliga och/eller livshotande händelser (se avsnitt 4.3)</p>

Flekainid Propafenon Metoprolol (vid hjärtsvikt) Ingen interaktionsstudie har genomförts	Baserat på teoretiska överväganden förväntas tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, öka koncentrationerna av flekainid, propafenon och metoprolol. Hämning av CYP 2D6 genom tipranavir/r	Samtidig administrering av Aptivus och lågdos ritonavir med flekainid, propafenon eller metoprolol är kontraindicerat (se avsnitt 4.3).
Antihistaminer		
Astemizol Terfenadin Ingen interaktionsstudie har genomförts	Baserat på teoretiska överväganden förväntas tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, öka koncentrationerna av astemizol och terfenadin. Hämning av CYP 3A4 genom tipranavir/r	Samtidig administrering av Aptivus och lågdos ritonavir med astemizol eller terfenadin är kontraindicerat på grund av möjliga allvarliga och/eller livshotande händelser (se avsnitt 4.3)
Mjöldrygealkaloider		
Dihydroergotamin Ergonovin Ergotamin Metylergonovin Ingen interaktionsstudie har genomförts	Baserat på teoretiska överväganden förväntas tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, öka koncentrationerna av dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin och metylergonovin. Hämning av CYP 3A4 genom tipranavir/r	Samtidig administrering av Aptivus och lågdos ritonavir med dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin eller metylergonovin är kontraindicerat på grund av möjliga allvarliga och/eller livshotande händelser (se avsnitt 4.3)
Medel som stimulerar gastrointestinal motilitet		
Cisaprid Ingen interaktionsstudie har genomförts	Baserat på teoretiska överväganden förväntas tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, öka koncentrationerna av cisaprid. Hämning av CYP 3A4 genom tipranavir/r	Samtidig administrering av Aptivus och lågdos ritonavir med cisaprid är kontraindicerat på grund av möjliga allvarliga och/eller livshotande händelser (se avsnitt 4.3)
Antipsykotika		
Pimozid Sertindol Quetiapin Lurasidon Ingen interaktionsstudie har genomförts	Baserat på teoretiska överväganden förväntas tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, öka koncentrationerna av pimozid, sertindol, quetiapin och lurasidon. Hämning av CYP 3A4 genom tipranavir/r	Samtidig administrering av Aptivus och lågdos ritonavir med antipsykotika såsom pimozid, sertindol, quetiapin eller lurasidon är kontraindicerat på grund av möjliga allvarliga och/eller livshotande händelser, inklusive koma (se avsnitt 4.3)

Sömnmedel och lugnande medel		
<p>Midazolam 2 mg QD (iv)</p>	<p>Förstados tipranavir/r: Midazolam C_{max} ↔ Midazolam AUC ↑ 5,1 faldigt</p> <p>Steady-state tipranavir/r: Midazolam C_{max} ↓ 13% Midazolam AUC ↑ 181%</p>	<p>Samtidig behandling med Aptivus och lågdos ritonavir och sömnmedel/lugnande medel såsom oral midazolam är kontraindicerat (se avsnitt 4.3). Om Aptivus med ritonavir ges tillsammans med parenteralt midazolam, bör noggrann klinisk monitorering av tecken på andningsdepression och/eller långvarig sedering genomföras och dosjustering bör övervägas.</p>
<p>Midazolam 5 mg QD (po)</p>	<p>Förstados tipranavir/r Midazolam C_{max} ↑ 5,0 faldigt Midazolam AUC ↑ 27 faldigt</p> <p>Steady-state tipranavir/r Midazolam C_{max} ↑ 3,7 faldigt Midazolam AUC ↑ 9,8 faldigt</p> <p>Ritonavir är en potent hämmare av CYP3A4 och påverkar därför läkemedel som metaboliseras med detta enzym.</p>	
<p>Triazolam Ingen interaktionsstudie har genomförts</p>	<p>Baserat på teoretiska överväganden förväntas tipranavir, tillsammans med lågdos ritonavir, öka koncentrationerna av triazolam.</p> <p>Hämning av CYP 3A4 genom tipranavir/r</p>	<p>Samtidig administrering av Aptivus och lågdos ritonavir med triazolam är kontraindicerat på grund av möjliga allvarliga och/eller livshotande händelser (se avsnitt 4.3)</p>
Nukleosidanaloger		
<p>Valaciklovir 500 mg engångsdos</p>	<p>Samtidig administrering av valaciklovir, tipranavir och lågdos ritonavir medförde inte kliniskt relevanta effekter.</p> <p>Tipranavir: ↔ Valaciklovir: ↔</p>	<p>Valaciklovir och Aptivus med lågdos ritonavir kan användas utan dosjustering.</p>
Alfa-1-receptorantagonister		
<p>Alfuzosin</p>	<p>Baserat på teoretiska överväganden kan samtidig administrering av tipranavir med lågdos ritonavir och alfuzosin resultera i förhöjd koncentration av alfuzosin och resultera i hypotoni.</p> <p>Hämning av CYP 3A4 genom tipranavir/r</p>	<p>Samtidig användning av Aptivus och lågdos ritonavir med alfuzosin är kontraindicerad.</p>

Övriga		
Teofyllin Ingen interaktionsstudie har genomförts	Baserat på data från ”cocktail”-studien i vilken AUC för koffein (CYP1A2-substrat) minskade med 43%, förväntas tipranavir med ritonavir reducera koncentrationen av teofyllin. Induktion av CYP 1A2 genom tipranavir/r	Plasmakoncentrationen av teofyllin ska monitoreras under de första två veckorna med samtidig behandling med Aptivus S med lågdos ritonavir och teofyllindosen bör ökas vid behov.
Desipramin Ingen interaktionsstudie har genomförts	Tipranavir, tillsammans med lågdos ritonavir, förväntas öka koncentrationerna av desipramin Hämning av CYP 2D6 genom tipranavir/r	Dosreduktion och monitorering av desipraminkoncentrationen rekommenderas.
Digoxin 0,25 mg QD iv Digoxin 0,25 mg QD po	Första dos tipranavir/r Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC ↔ Steady-state tipranavir/r Digoxin C_{max} ↓ 20% Digoxin AUC ↔ Förstados tipranavir/r Digoxin C_{max} ↑ 93% Digoxin AUC ↑ 91% Övergående hämning av P-gp genom tipranavir/r, följt av induktion av P-gp genom tipranavir/r vid steady-state Steady-state tipranavir/r Digoxin C_{max} ↓ 38% Digoxin AUC ↔	Monitorering av serumkoncentrationen av digoxin rekommenderas tills dess steady-state har uppnåtts.
Trazodon Interaktionsstudie endast utförd med ritonavir	I en farmakokinetisk studie med friska frivilliga försökspersoner ledde samtidig användning av lågdos ritonavir (200 mg två gånger dagligen) och en engångsdos trazodon till ökad plasmakoncentration av trazodon (AUC ökade 2,4 gånger). Biverkningar som illamående, yrsel, hypotension och synkope har observerats efter samtidig tillförsel av trazodon och ritonavir i denna studie. Det är dock inte känt om kombinationen tipranavir med ritonavir kan orsaka en större ökning av trazodon-exponeringen.	Kombinationen ska användas med försiktighet och en lägre dosering av trazodon bör övervägas.

<p>Bupropion 150 mg BID</p>	<p>Bupropion C_{\max} ↓ 51% Bupropion AUC ↓ 56%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Denna minskning av bupropion plasmanivåer beror troligen på induktion av CYP2B6 och UDP-glukuronosyl-transferas (UGT) aktivitet genom RTV</p>	<p>Om samtidig administrering av bupropion bedöms vara oundgänglig, ska detta göras med noggrann klinisk monitorering av effekten av bupropion, utan att överstiga den rekommenderade doseringen, trots den observerade induktionen.</p>
<p>Loperamid 16 mg QD</p>	<p>Loperamid C_{\max} ↓ 61% Loperamid AUC ↓ 51%</p> <p>Okänd mekanism</p> <p>Tipranavir C_{\max} ↔ Tipranavir AUC ↔ Tipranavir C_{\min} ↓ 26%</p>	<p>En farmakodynamisk interaktionsstudie med friska frivilliga försökspersoner visade att tillförsel av loperamid och Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir, inte ledde till några kliniskt relevanta förändringar i det respiratoriska svaret på koldioxid. Den kliniska relevansen av de sänkta plasmakoncentrationerna för loperamid är inte känd.</p>
<p>Flutikasonpropionat Interaktionsstudie endast utförd med ritonavir</p>	<p>I en klinisk studie där ritonavir kapslar 100 mg gavs två gånger dagligen tillsammans med 50 µg flutikason-propionat intranasalt fyra gånger dagligen under 7 dagar till friska frivilliga försökspersoner, ökade plasmakoncentrationen för flutikasonpropionat signifikant, medan kortisolnivån minskade ca 86% (90% konfidensintervall 82-89%). Större effekt kan förväntas vid inhalation av flutikasonpropionat. Systemiska kortikosteroideffekter inklusive Cushings syndrom och binjurebarkinsufficiens har rapporterats hos patienter som behandlats med ritonavir och flutikasonpropionat intranasalt eller via inhalation; detta kan också förekomma med andra kortikosteroider som metaboliseras via P450 3A, t ex budesonid. Det är okänt om kombinationen tipranavir med ritonavir kan medföra en större ökning av flutikasonexponeringen.</p>	<p>Användning av Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir samt dessa glukokortikoider rekommenderas ej, utom i de fall potentiell nytta av behandlingen överväger risken för systemiska kortisoneffekter (se avsnitt 4.4). Man bör överväga dosreduktion av glukokortikoiden samt noggrann monitorering av lokala och systemiska effekter eller byte till en annan glukokortikoid som inte är substrat för CYP3A4 (t ex beklometason). Vid utsättning av glukokortikoider kan dessutom dosen behöva sänkas stegvis under en längre period. Inverkan av hög systemisk exponering av flutikason på plasmanivån av ritonavir är inte känd.</p>

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Födelsekontroll hos män och kvinnor

Tipranavir interagerar ogynnsamt med p-piller. Därför ska en alternativ, effektiv och säker preventionsmetod användas under behandlingen (se avsnitt 4.5).

Graviditet

Adekvata data från behandling av gravida kvinnor med tipranavir saknas. Djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3). Den potentiella risken för människa är okänd. Tipranavir ska användas under graviditet endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken för fostret.

Amning

I enlighet med rekommendationen att HIV-infekterade mödrar inte under några omständigheter ska amma sina barn, ska mödrarna avbryta amningen om de behandlas med Aptivus, för att undvika postnatal transmission.

Fertilitet

Kliniska data på fertilitet saknas för tipranavir. Prekliniska studier utförda med tipranavir uppvisade ingen negativ effekt på fertilitet (se avsnitt 5.3).

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

Yrsel, somnolens och trötthet har rapporterats bland vissa patienter; därför rekommenderas försiktighet vid bilkörning eller vid användning av maskiner. Om patienter upplever trötthet, yrsel eller somnolens ska de undvika potentiellt farliga uppgifter som att framföra fordon och använda maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

Bland de vanligaste biverkningarna som rapporteras för Aptivus var besvär från magtarmkanalen som t ex diarré och illamående samt hyperlipidemi. De allvarligaste biverkningarna inkluderar leversvikt och levertoxicitet. Intrakraniell blödning (ICH) observerades enbart från erfarenhet efter marknadsföringen (se avsnitt 4.4).

Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir, har associerats med rapporter om signifikant levertoxicitet. I fas III-studierna RESIST, har frekvensen förhöjda transaminaser varit signifikant förhöjd i tipranavir med ritonavir-gruppen jämfört med kontrollgruppen. Noggrann monitorering krävs därför av de patienter som behandlas med Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir (se avsnitt 4.4).

Begränsade data finns för närvarande tillgängliga beträffande användning av Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir, till patienter med samtidig infektion av hepatit B eller C. Aptivus bör därför användas med försiktighet till patienter som samtidigt är infekterade med hepatit B eller C. Aptivus bör användas till denna patientpopulation endast om den potentiella nyttan överväger den potentiella risken, och med utökad klinisk och laboratoriebaserad monitorering.

Sammanfattning i tabellformat av biverkningar

Utvärdering av biverkningar från HIV-1 kliniska studiedata baseras på erfarenhet från alla fas II och III studier hos vuxna som behandlats med dosen 500 mg tipranavir med 200 mg ritonavir två gånger dagligen (n=1 397). Dessa listas nedan efter organklass och frekvens i följande kategorier:

mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100, < 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000, < 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000, < 1/1\ 000$)

Sammanfattning i tabellformat av biverkningar förknippade med Aptivus baserat på kliniska studier och erfarenheter efter marknadsföring:

Blodet och lymfsystemet	
mindre vanliga	neutropeni, anemi, trombocytopeni
Immunsystemet	
mindre vanliga	överkänslighetsreaktioner
Metabolism och nutrition	
vanliga	hypertriglyceridemi, hyperlipidemi
mindre vanliga	anorexi, minskad aptit, minska vikt, hyperamylasemi, hyperkolesterolemi, diabetes mellitus, hyperglykemi
sällsynta	dehydrering
Psykiska störningar	
mindre vanliga	insomnia, sömnstörningar
Centrala och perifera nervsystemet	
vanliga	huvudvärk
mindre vanliga	yrsel, perifer neuropati, somnolens
sällsynta	intrakraniell blödning*
Andningsvägar, bröstorg och mediastinum	
mindre vanliga	dyspné
Magtarmkanalen	
mycket vanliga	diarré, illamående
vanliga	kräkningar, väderspänningar, buksmärter, utspänd buk, , dyspepsi
mindre vanliga	gastroesofageal reflux sjukdom, pankreatit
sällsynta	ökat lipas
Lever och gallvägar	
mindre vanliga	ökade leverenzymer (ALAT, ASAT), cytolytisk hepatit, avvikande leverfunktionsprover (ALAT, ASAT), toxisk hepatit
sällsynta	leversvikt (inkluderande fatala fall), hepatit, leversteatos, hyperbilirubinemi

Hud och subkutan vävnad	
vanliga	hudutslag
mindre vanliga	klåda, exantem
Muskuloskeletala systemet och bindväv	
mindre vanliga	myalgi, muskelspasmer
Njurar och urinvägar	
mindre vanliga	njursvikt
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	
vanliga	trötthet
mindre vanliga	pyrexia, influensaliknande sjukdom, sjukdomskänsla

* För bakgrundsinformation, se avsnitt Beskrivning av utvalda biverkningar ”Blödning”.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Följande kliniska säkerhetstecken (levertoxicitet, hyperlipidemi, blödningar och hudutslag) sågs i högre frekvens hos patienter behandlade med tipranavir med ritonavir jämfört med patienter i kontrollgruppen i RESIST-studierna, eller har observerats vid administrering av tipranavir med ritonavir. Den kliniska signifikansen av dessa observationer har inte utretts fullständigt.

Levertoxicitet

Efter 48 veckors uppföljning av frekvensen avvikelser i ALAT och/eller ASAT, grad 3 eller 4, var frekvensen högre hos patienterna i tipranavir med ritonavir-gruppen än hos patienterna i kontrollgruppen (10% resp. 3,4%). Multivariationsanalys visade att utgångsvärden för ALAT eller ASAT över grad 1 och samtidig infektion med hepatit B eller C var riskfaktorer för den ökade frekvensen. De flesta patienterna kunde fortsätta behandlingen med tipranavir med ritonavir.

Metabola parametrar

Viktökning och ökade nivåer av lipider och glukos i blodet kan förekomma under antiretroviral behandling (se avsnitt 4.4).

Hyperlipidemi

Förhöjda triglycerider grad 3 eller 4 förekom oftare i tipranavir med ritonavir-gruppen än i kontrollgruppen. Efter 48 veckor var frekvensen 25,2% hos patienterna i tipranavir med ritonavir-gruppen och 15,6% i kontrollgruppen.

Blödning

Denna biverkan identifierades genom bevakning efter marknadsföring och observerades inte i randomiserade kontrollerade kliniska studier (n=6 300).

Deltagarna i RESIST som fick tipranavir med ritonavir tenderade att ha en ökad risk för blödning; vid 24 veckor var den relativa risken 1,98 (95% konfidensintervall=1,03, 3,80). Vid 48 veckor hade den relativa risken minskat till 1,27 (95% konfidensintervall=0,76, 2,12). Det fanns inget mönster i blödningarna och ingen skillnad i koagulationsfaktorer mellan grupperna. Signifikansen av dessa fynd bevakas ytterligare.

Fatala och icke-fatala intrakraniella blödningar har rapporterats hos patienter som behandlas med tipranavir, många hade dock andra medicinska åkommor eller samtidig medicinsk behandling som kan ha orsakat eller bidragit till dessa händelser. I några fall kan emellertid tipranavir roll inte

uteslutas. Man har inte sett något mönster av onormala blod- eller koagulationsparametrar hos tipranavir-behandlade patienter i allmänhet och inte heller hos de drabbade patienterna, före den intrakraniella blödningen. Därför är rutinmässig bestämning av koagulationsparametrar för närvarande inte indicerad för patienter som behandlas med Aptivus.

En ökad risk för intrakraniell blödning har tidigare observerats hos patienter med avancerad HIV-infektion/AIDS, motsvarande de patienter som behandlas i de kliniska studierna med Aptivus.

Hudutslag

I en interaktionsstudie, där kvinnor fick tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir och etinylostradiol/noretisteron var frekvensen av icke allvarliga hudutslag hög. I RESIST-studierna var risken för hudutslag likartad i tipranavir med ritonavir-gruppen och i jämförelse kontrollgruppen (16,3% respektive 12,5%, se avsnitt 4.4). Inga fall av Stevens-Johnson Syndrom eller toxisk epidermal nekrolys har rapporterats i det kliniska utvecklingsprogrammet för tipranavir.

Avvikande laboratorievärden

Uttalade avvikelser i kliniska laboratorievärden (grad 3 och 4) i de kliniska fas-III-studierna (RESIST-1 och RESIST-2) rapporterades hos minst 2% av patienterna i tipranavir med ritonavir-gruppen, efter 48 veckor med ökad ASAT (6,1%), ökad ALAT (9,7%), ökad amylas (6,0%), ökad kolesterol (4,2%), ökade triglycerider (24,9%) och minskat antal vita blodkroppar (5,7%).

Ökad CPK, myalgi, myosit och i sällsynta fall, rhabdomyolys, har rapporterats med proteashämmare, särskilt i kombination med nukleosida omvända transkriptashämmare.

Hos HIV-infekterade patienter med svår immunbrist vid tidpunkten för initiering av antiretroviral kombinationsbehandling kan en inflammatorisk reaktion mot en asymptomatisk eller kvarstående opportunistisk infektion förekomma. Autoimmuna tillstånd (som Graves sjukdom och autoimmun hepatit) har också rapporterats, dock har tid till tillslag varierat, och dessa händelser kan inträffa flera månader efter behandlingsstart (se avsnitt 4.4). Reaktivering av herpes simplex och herpes zoster infektioner observerades i RESIST-studierna.

Fall av osteonekros har rapporterats, speciellt hos patienter med kända riskfaktorer, framskriden HIV-sjukdom eller långvarig exponering för antiretroviral kombinationsbehandling (CART). Frekvensen av detta är okänd (se avsnitt 4.4).

Pediatrik population

I en öppen dose-finding studie av tipranavir plus ritonavir (studie 1182.14), fick 62 barn mellan 2 och 12 år Aptivus oral lösning. I allmänhet var de biverkningarna likartade de som ses hos vuxna, med undantag av kräkningar, hudutslag och feber som förekom oftare hos barn än hos vuxna. De vanligast rapporterade måttliga eller svåra biverkningarna vid analysen efter 48 veckor anges nedan.

De vanligaste måttliga eller svåra biverkningarna hos pediatrika patienter i åldern 2 till <12 år (rapporterade hos 2 eller fler barn, studie 1182.14, analyser vecka 48, Full Analysis Set).

Totalt antal behandlade patienter (N)	62
Händelser [n (%)]	
Diarré	4 (6,5)
Kräkningar	3 (4,8)
Illamående	3 (4,8)
Buksmärta ¹	3 (4,8)
Pyrex	4 (6,5)
Hudutslag ²	4 (6,5)
Ökat gamma GT	4 (6,5)
Ökat ALAT	2 (3,2)
Anemi	2 (3,2)

¹ Inkluderar magsmärta (n=1), dysfagi (n=1) och epigastriska besvär (n=1).

² Hudutslag består av en eller flera av de föredragna termerna ("preferred terms") för hudutslag, läkemedelsutslag, makulära hudutslag, papulösa utslag, erytem, makulopapulösa utslag, pruritus och urtikaria.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#).

4.9 Överdoser

Erfarenhet från överdos med tipranavir hos människa är mycket begränsad. Inga specifika tecken eller symtom på överdos är kända. Generellt kan en ökad frekvens och svårare grad av biverkningar förväntas vid överdosering.

Det finns ingen känd antidot mot överdos av tipranavir. Behandling bör bestå av allmänna stödåtgärder, inklusive övervakning av medvetandegrad, andning och cirkulation samt observation av patientens kliniska status. Om indicerat, kan eliminering av ej absorberad tipranavir uppnås genom kräkningar eller magpumpning. Tillförsel av aktivt kol kan användas för att underlätta eliminering av ej absorberad substans. Eftersom tipranavir är höggradigt proteinbundet är det osannolikt att dialys skulle ha en positiv effekt på eliminationen av detta läkemedel.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: virushämmande medel för systemiskt bruk, proteashämmare, ATC-kod: J05A E09

Verkningsmekanism

Humant immunbristvirus (HIV-1) uttrycker ett aspartyl-proteas som är nödvändigt för klyvning och mognad av virala proteinprekursorer. Tipranavir är en hämmare av HIV-1-proteas av icke-peptidlik typ, som hämmar virusreplikation genom att motverka mognaden av viruspartiklar.

Antiviral aktivitet *in vitro*

Tipranavir hämmar replikationen av laborierestammar av HIV-1 och kliniska isolat i akuta modeller av T-cellsinfektion, med 50% och 90% effektiv koncentration (EC_{50} och EC_{90}) mellan 0,03 till 0,07 μ M (18 - 42 ng/ml) resp. 0,07 till 0,18 μ M (42 - 108 ng/ml). Tipranavir uppvisar antiviral aktivitet *in vitro* mot ett brett spektrum av HIV-1 grupp M non-clade B isolat (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Grupp O och HIV-2 isolat har minskad känslighet *in vitro* för tipranavir med EC_{50} -värden i intervallet 0,164 - 1 μ M resp. 0,233 - 0,522 μ M. Studier av proteinbindning har visat att den antivirala aktiviteten av tipranavir minskar i genomsnitt 3,75 gånger vid betingelser där humant serum finns närvarande.

Resistens

Utvecklingen av resistens mot tipranavir *in vitro* är långsam och komplex. I ett speciellt *in vitro* resistens-experiment, valdes ett HIV-1-isolat med 87-faldig resistens mot tipranavir efter 9 månader, som innehöll 10 mutationer i proteaset: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V samt en mutation vid klyvningsstället CA/P2 i gag-polyproteinet. Omvända genetiska experiment visar att förekomsten av 6 mutationer i proteaset (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) krävdes för att uppnå > 10 gångers resistens mot tipranavir, medan den fullständiga 10-mutations-genotypen uppnådde 69-faldig resistens mot tipranavir. *In vitro*, är det en omvänd korrelation mellan graden av resistens mot tipranavir och virusets förmåga att replikera. Rekombinant virus som visar ≥ 3 gångers resistens mot tipranavir växer med mindre än 1% av hastigheten som detekterats för vildtypen av HIV-1 under samma förhållanden. Tipranavirresistent virus som härstammar *in vitro* från vildtyp av HIV-1 uppvisar nedsatt känslighet för proteashämmarna amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir och ritonavir men är fortfarande känsliga för saquinavir.

Genom en serie multipla stegvisa regressionsanalyser av utgångsvärdet och behandlingsgenotyperna i alla kliniska studier, har 16 aminosyror associerats med reducerad känslighet för tipranavir och/eller minskad virusmängd efter 48 veckor: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D och 84V. Kliniska isolat som uppvisar ≥ 10 gångers minskning av känslighet för tipranavir innehöll 8 eller fler tipranavir-associerade mutationer. I kliniska fas II- och III-studier, med 276 patienter med behandlingsgenotyp visades att de uppkomna mutationerna mot tipranavir-behandling främst var L33F/I/V, V82T/L och I84V. Kombination av alla dessa tre krävdes vanligen för minskad känslighet. Mutationer i position 82 uppstår via två vägar: en från en befintlig mutation 82A som substitueras mot 82T, den andra från vildtyps-82V som substitueras mot 82L.

Korsresistens

Tipranavir bibehåller signifikant antiviral aktivitet (< 4-faldig resistens) mot huvuddelen av kliniska HIV-1-isolat som uppvisar nedsatt känslighet efter behandling, med de tidigare godkända proteashämmarna: amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir och saquinavir. Mer än 10-faldig resistens mot tipranavir är mindre vanlig (< 2,5% av undersökta isolat) i virus hämtat från höggradigt behandlingserfarna patienter som har behandlats med flera proteashämmare av peptidlik typ.

EKG-bedömning

Effekten av tipranavir med lågdos ritonavir på QTcF-intervallet mättes i en studie där 81 friska försökspersoner fick följande behandling två gånger dagligen under 2,5 dagar: tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir på en supratherapeutisk dos (750/200 mg) och placebo/ritonavir (-/200 mg). Efter baslinje- och placebojusteringar var det maximala medelvärdet av QTcF-förändringen 3,2 ms (1-sidig 95% övre konfidensintervall: 5,6 ms) för 500/200 mg dosen och 8,3 ms (1-sidig 95% övre konfidensintervall: 10,8 ms) för den supratherapeutiska dosen 750/200 mg. Således förlängde inte tipranavir vid terapeutisk dos med lågdos ritonavir QTc-intervallet, men kan göra det vid supratherapeutiska doser.

Kliniska farmakodynamiska data

Indikationen baseras på resultaten från en fas II studie som studerade farmakokinetik, säkerhet och effekt av Aptivus oral lösning hos mestadels behandlingserfarna barn i åldrarna 2 till 12 år.

Följande kliniska data härrör från en 48-veckorsanalys av de pågående studierna (RESIST-1 och RESIST-2) med mätning av effekten på plasmanivån av HIV-RNA och antal CD4-celler. RESIST-1 och RESIST-2 är pågående, randomiserade, öppna, multicenterstudier på HIV-positiva patienter med erfarenhet av trippel-behandling. Behandling med tipranavir 500 mg utvärderas administrerat tillsammans med lågdos ritonavir 200 mg (två gånger dagligen) samt Optimerad Bakgrundsbehandling (OBB) individuellt definierad för varje patient baserad på genotypresistens och sjukdomshistoria. Jämförelsebehandlingen innefattade en ritonavir (RTV)-bostrad proteashämmare (som också definierades individuellt) samt OBB. Den ritonavir-bostrade proteashämmaren valdes bland saquinavir, amprenavir, indinavir eller lopinavir/ritonavir.

Alla patienter hade före studien erhållit minst två antiretrovirala regimer innehållande proteashämmare (PI) och sviktade på en proteashämmar-innehållande regim vid studiens start. Minst en primär mutation i proteasgenomet från någon av 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V eller 90M skulle enligt inklusionskriterierna finnas i utgångsläget, med inte mer än två mutationer vid kodon 33, 82, 84 eller 90.

Efter vecka 8, kunde patienter i jämförelsegruppen, som uppfyllde kriterierna i protokollet att initialt sakna virologiskt svar, välja att byta till tipranavir med ritonavir i en separat uppföljningsstudie.

De 1483 patienter som inkluderades i den primära analysen hade en medianålder av 43 år (17-80), 86% var män, 75% vita, 13% svarta och 1% asiater. I grupperna tipranavir och jämförelsepreparat var utgångsvärdet (median) för CD4-celler 158 resp. 166 celler/mm³ (1-1893 resp. 1-1184 celler/mm³); utgångsvärdet (median) för plasma HIV-1-RNA var 4,79 resp. 4,80 log₁₀ kopior/ml, (2,34-6,52 resp. 2,01-6,76 log₁₀ kopior/ml).

Patienterna hade tidigare exponerats för 6 NRTI, 1 NNRTI och 4 PI (medianvärde). I båda studierna var totalt 67% av patienternas virus resistenta och 22% var troligen resistenta mot det förvalda proteashämmaren, som användes i jämförelsegruppen. Totalt 10% av patienterna hade använt enfuvirtid tidigare. Patienternas utgångsvärde (median) för HIV-1-isolat var 16 HIV-1 genmutationer i proteas, inklusive en median av 3 primära genmutationer i proteas D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V och L90M. Med hänsyn till mutationer i kodon 33, 82, 84 och 90 hade ca 4% inga mutationer, 24% hade mutationer vid kodon 82 (mindre än 1% av patienterna hade mutationen V82L) och 90, 18% hade mutationer vid kodon 84 och 90 och 53% hade minst en nyckelmutation vid kodon 90. En patient i tipranavir-gruppen hade fyra mutationer. Dessutom hade huvuddelen av deltagarna mutationer associerade med både NRTI och NNRTI-resistens. Utgångsläget för fenotyp-känslighet utvärderades i 454 patientprover från utgångsläget. I genomsnitt minskade känsligheten 2-faldigt för vildtypen (WT) med tipranavir, 12-faldigt WT för amprenavir, 55-faldigt WT för atazanavir, 41-faldigt WT för indinavir, 87-faldigt WT för lopinavir, 41-faldigt WT för nelfinavir, 195-faldigt WT för ritonavir och 20-faldigt WT för saquinavir.

Kombinerat 48 veckors behandlingssvar (med sammansatta endpoints definieras som patienter med bekräftad ≥ 1 log RNA minskning från utgångsvärdet och utan tecken på behandlingssvikt) var för båda studierna 34% i tipranavir med ritonavir-gruppen och 15% i jämförelsegruppen. Behandlingssvaret visas för hela populationen (användning av enfuvirtid anges) samt detaljerade strata för proteashämmare hos patienter med genotyp-resistenta stammar i tabellen nedan.

Behandlingsvar* vecka 48 (poolade studier, RESIST-1 och RESIST-2 hos patienter med behandlingserfarenhet)

RESIST-studier	Tipranavir/RTV		PI/RTV**		p-värde
	n (%)	N	n (%)	N	
Total population					
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
- utan ENF (FAS)	170 (29,5)	576	86 (14,3)	602	<0,0001
Genotypresistens					
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

* Sammansatta endpoints definieras som patienter med bekräftad ≥ 1 log RNA-minskning från utgångsvärdet och utan tecken på behandlingssvikt

** Jämförelse PI/RTV: LPV/r 400 mg/100 mg två gånger dagligen (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg två gånger dagligen (n=23), SQV/r 1000 mg/100 mg två gånger dagligen eller 800 mg/200 mg två gånger dagligen (n=162), APV/r 600 mg/100 mg 2 gånger dagligen (n=194)

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

Kombinerad median-tid till behandlingssvikt vid 48 veckor för båda studierna var 115 dagar i tipranavir med ritonavir-gruppen och 0 dagar i jämförelsegruppen (inget behandlingssvar angavs som dag 0).

Under 48 veckors behandling, var andelen patienter i tipranavir med ritonavir-gruppen och PI/ritonavir-gruppen med HIV-1 RNA < 400 kopior/ml 30% resp. 14%, och med HIV-1 RNA < 50 kopior/ml var 23% resp. 10%. Bland alla randomiserade och behandlade patienter, var median-ändringen från utgångsläget av HIV-1 RNA vid den sista mätningen upp till vecka 48 -0,64 log₁₀ kopior/ml hos patienter som fick tipranavir med ritonavir jämfört med -0,22 log₁₀ kopior/ml i jämförelsegruppen PI/ritonavir.

Bland alla randomiserade och behandlade patienter, var median-ändringen från utgångsläget för CD4+ celler vid den sista mätningen upp till vecka 48 +23 celler/mm³ hos patienter som fick tipranavir med ritonavir (N=740) resp. +4 celler/mm³ i jämförelsegruppen PI/ritonavir (N=727).

Tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir var överlägset jämförelsebehandlingen proteashämmare/ritonavir, vilket observerades för alla effektparametrar vecka 48. Det har inte visats att tipranavir är överlägset de bostrade proteashämmarna i jämförelsegruppen hos patienter med stammar som är känsliga för dessa proteashämmare. RESIST-data visar att tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, uppvisar bättre svar på behandlingen efter 48 veckor, om den

Optimala BakgrundsBehandlingen innehåller genotypiskt tillgängliga antiretrovirala medel (t.ex. enfuvirtid).

För närvarande finns inga resultat från kontrollerade studier som utvärderar effekten av tipranavir vid klinisk progression av HIV.

Pediatriisk population

HIV-positiva, pediatriiska patienter, i åldern 2 till 18 år, studerades i en randomiserad, öppen multicenterstudie (studie 1182.14). Patienter skulle ha en HIV-1 RNA-koncentration på minst 1 500 kopior/ml som utgångsvärde. Patienterna stratifierades efter ålder (2 till < 6 år, 6 till < 12 år och 12 till 18 år) och randomiserades till behandling med en av två tipranavir med ritonavir doseringar: 375 mg/m²/150 mg/m² dos, jämfört med 290 mg/m²/115 mg/m² dos, plus bakgrundsterapi med minst två antiretrovirala läkemedel som inte var proteashämmare, optimerat genom resistenstestning vid baseline. Alla patienter fick initialt Aptivus oral lösning. Pediatriiska patienter som var 12 år eller äldre och som fick maxdosen 500 mg/200 mg två gånger dagligen kunde byta till Aptivus kapslar från studiedag 28. Studien utvärderade farmakokinetik, säkerhet och tolerabilitet, liksom virologiskt och immunologiskt svar under 48 veckor.

Tillgängliga kliniska data stödjer inte användningen av Aptivus oral lösning hos ungdomar eller vuxna. Jämfört med kapslar är exponeringen för tipranavir högre när samma dos administreras som oral lösning (se avsnitt 5.2). På grund av detta och på det höga E-vitamin innehållet i den orala lösningen, kan risken för biverkningar (typ, frekvens och/eller svårighetsgrad) vara högre än för kapsel formuleringen. Till patienter yngre än 12 år är dock oral lösning den enda tillgängliga alternativet för behandling med tipranavir, eftersom inga data finns tillgängliga för effekt och säkerhet av Aptivus kapslar till barn yngre än 12 år. Eftersom Aptivus kapslar och oral lösning inte är bioekvivalenta, kan resultat som erhållits med den orala lösningen inte extrapoleras till kapslar (se även avsnitt 5.2). Hos patienter med en kroppsytta på mindre än 1,33 m² kan passande dosjustering inte nås med kapsel beredningen. Dessa faktorer leder till konklusionen att fördelarna uppväger riskerna för Aptivus oral lösning endast för barn mellan 2 och 12 års ålder utan annan terapeutisk möjlighet (se avsnitt 4.1).

Utgångskaraktäristika och de viktigaste effekterresultaten vid 48 veckor för de pediatriiska patienter som fick Aptivus oral lösning visas i tabellerna nedan.

Utgångskaraktistika för patienter 2 - <12 år behandlade med Aptivus oral lösning

Variabel		Värde
Antal patienter		62
Median ålder (år)		8,1
Kön	% Manligt	59,7%
Ras	% Vit	71,0%
	% Svart	25,8%
	% Asiat	3,2%
Utgångsvärde HIV-1 RNA (log ₁₀ kopior/ml)	Median (Min – Max)	4,8 (3,3 – 6,0)
	% med VL > 100 000 kopior/ml	37,1%
Baseline CD4+ (celler/mm ³)	Median (Min – Max)	600 (24 – 2578)
	% ≤ 200	15,5%
Baseline % CD4+ celler	Median (Min – Max)	21,9% (1,5% – 44,0%)
Tidigare ADI*	% med Kategori C	48,4%
Behandlingshistorik	% med något anti- retroviralt läkemedel	96,8%
	Median # tidigare NRTs	4
	Median # tidigare NNRTI	1
	Median # tidigare PI	1

* AIDS definierande sjukdom

Huvudresultat angående effekt vid 48 veckor för patienter 2 - <12 år behandlade med Aptivus oral lösning

Endpoint	Resultat
Antal patienter	62
Primär effektparameter % med VL < 400	50,0%
Ändring från baseline (median) log ₁₀ HIV-1 RNA (kopior/ml)	-2,06
Ändring från baseline (median) CD4+ celler (celler/mm ³)	167
Ändring från baseline (median) % CD4+ celler	5%

Analys av tipranavirresistens hos patienter med behandlingserfarenhet

Behandlingssvarsfrekvensen av tipranavir med ritonavir i RESIST studierna utvärderades genom genotyp och fenotyp vid baseline. Relationen mellan fenotypkänslighet mot tipranavir vid baseline, primära PI-mutationer, proteas-mutationer vid kodon 33, 82, 84 och 90, resistens-associerade tipranavirmutationer och svar på tipranavir med ritonavir behandling undersöktes.

Notera att patienter i RESIST studierna hade ett specifikt mutationsmönster vid utgångsläget med åtminstone en primär proteasgen-mutation bland kodon 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V eller 90M, och inte mer än två mutationer på kodon 33, 82, 84 eller 90.

Följande observationer gjordes:

- Primära PI-mutationer

Analys utfördes för att bedöma virologisk resultat genom antalet primära PI-mutationer (varje ändring vid proteaskodon 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 och 90) närvarande vid baseline. Svartsfrekvensen var högre med tipranavir med ritonavir än med annan bostrad PI, oavsett om (förstagångs-)enfuvirtid ("nytt enfuvirtid") var med i behandling eller inte. Emellertid, utan ny enfuvirtid, började vissa patienter utan ny enfuvirtid förlora den antivirologiska aktiviteten mellan vecka 4 och 8.

- *Mutationer i proteaskodon 33, 82, 84 och 90*

Ett minskat virologiskt svar observerades hos patienter med virusstammar som innehöll två eller fler mutationer på HIVproteas kodon 33, 82, 84 eller 90, och som inte erhöll nytt enfuvirtid.

- *Mutationer associerade till tipranavir-resistens*

Virologiskt svar på tipranavir med ritonavir behandling har utvärderats med hjälp av ett poängvärde för tipranavir-associerade mutationer baserat på genotyp vid baseline hos RESIST-1 och RESIST-2 patienter. Detta poängvärde (beräknat från de 16 aminosyror som har associerats med minskad känslighet för tipranavir och/eller minskat svar som virusmängd: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D och 84V) tillämpades på virala proteas-sekvenser vid baseline. En korrelation mellan poängvärdet för tipranavir-mutationer och svaret på tipranavir med ritonavir behandling efter 48 veckor har fastställts.

Poängvärdet bestämdes från en utvald patientpopulation i RESIST studierna, som hade specifika mutation inklusionskriterier och därför ska extrapolering till en bredare population göras med försiktighet.

Vid 48 veckor, uppnådde en högre andel av patienterna som fick tipranavir med ritonavir, behandlingssvar jämfört med proteashämmaren/ritonavir i jämförelsegruppen, för nästan alla tänkbare kombinationer av genotypiska resistensmutationer (se tabell nedan).

Andel patienter med behandlingssvar vid vecka 48 (konfirmerad $\geq 1 \log_{10}$ kopior/ml minskning av virusmängd jämfört med utgångsvärdet), enligt tipranavir-mutation poängvärde vid utgångsläge och enfuvirtid användning hos RESIST-patienter

	Ny ENF	Ingen ny ENF*
Antal TPV-mutationer**	TPV/r	TPV/r
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
≥ 5	47%	13%
Samtliga patienter	61%	29%

*Inkluderar patienter som inte fick ENF och de som sedan förut behandlades med och fortsatte med ENF

**Mutationer i HIV-proteas vid positionerna 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

Kvarvarande minskning av HIV-1 RNA fram till vecka 48 observerades främst hos patienter som fick tipranavir med ritonavir och ny enfuvirtid. Om patienter inte fick tipranavir med ritonavir och ny enfuvirtid, avtog behandlingssvaren vid vecka 48, relativt till ny enfuvirtid användning (se tabell nedan).

Minskning (medelvärde) av virusmängd från utgångsvärdet till vecka 48, enligt tipranavir-mutation poängvärde vid baseline och enfuvirtid-användning hos RESIST-patienter

Antal TPV-mutationer**	Ny ENF	Ingen ny ENF*
	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
Samtliga patienter	-2,0	-1,0

*Inkluderar patienter som inte fick ENF och de som sedan förut behandlades med och fortsatte med ENF

**Mutationer i HIV-proteas vid positionerna 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

- Fenotypisk tipranavir resistens

Ökande fenotypisk resistens mot tipranavir korrelerar till minskande virologiskt svar. Isolat med ”baseline fold change-” på >0 till 3 räknas som känsliga; isolat med fold change >3 till 10 har minskad känslighet; isolat med fold change >10 är resistenta.

Slutsatser rörande relevansen av specifika mutationer eller mutationsmönster är föremål för ändring och det rekommenderas att alltid konsultera ett uppdaterat tolkningssystem för analys av resistenstest-resultat.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

För att uppnå effektiv plasmakoncentration av tipranavir och dosering 2 gånger/dag, är det nödvändigt att administrera tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir två gånger dagligen (se avsnitt 4.2). Ritonavir verkar genom att hämma cytokrom P450 CYP3A i levern, utflödespumpen P-glykoprotein (P-gp) i tarmen och eventuellt även cytokrom P450 CYP3A i tarmen. I doseskaleringsstudier på 113 HIV-negativa friska manliga och kvinnliga försökspersoner visades att ritonavir leder till ökad AUC_{0-12h} , C_{max} och C_{min} samt minskad clearance för tipranavir. 500 mg tipranavir administrerat tillsammans med lågdos ritonavir (200 mg; två gånger dagligen) gav en 29-faldig ökning av det geometriska medelvärdet av dalkoncentrationen vid steady state jämfört med tipranavir 500 mg två gånger dagligen utan ritonavir.

Absorption

Absorptionen av tipranavir hos människa är begränsad, men ingen absolut kvantifiering av absorptionen finns tillgänglig. Tipranavir är ett P-gp-substrat, en svag P-gp-hämmare och förefaller även vara en potent P-gp-inducerare. Data tyder på att även om ritonavir är en P-gp-hämmare, är nettoeffekten av Aptivus, tillsammans med lågdos ritonavir, P-gp-inducering vid föreslagna dosering vid steady-state. Maximal plasmakoncentration uppnås inom 1 till 5 timmar efter intag, beroende på använd dos. Vid upprepad dosering är plasmakoncentrationen av tipranavir lägre än predicerat från engångsdosering, troligen pga enzyminduktion i levern. Steady-state uppnås hos de flesta individer efter 7 dagars dosering. Tipranavir tillsammans med lågdos ritonavir, uppvisar linjär farmakokinetik vid steady-state.

Dosering med Aptivus kapslar 500 mg 2 gånger dagligen tillsammans med 200 mg ritonavir två gånger dagligen under 2 till 4 veckor utan restriktioner beträffande måltider ledde till en genomsnittlig maximal plasmakoncentration (C_{max}) på $94,8 \pm 22,8 \mu\text{M}$ för kvinnliga patienter (n=14) och $77,6 \pm 16,6 \mu\text{M}$ för manliga patienter (n=106), ca 3 timmar efter dosering. Den

genomsnittliga dal-koncentrationen vid steady-state före morgondosen var $41,6 \pm 24,3 \mu\text{M}$ för kvinnliga och $35,6 \pm 16,7 \mu\text{M}$ för manliga patienter. AUC för tipranavir under ett doseringsintervall var i genomsnitt $851 \pm 309 \mu\text{M} \cdot \text{h}$ (CL=1,15 l/h) för kvinnliga patienter och $710 \pm 207 \mu\text{M} \cdot \text{h}$ (CL =1,27 l/h) för manliga patienter. Den genomsnittliga halveringstiden var 5,5 (kvinnor) eller 6,0 timmar (män).

Effekt av föda på oral absorption

Föda förbättrar toleransen för tipranavir med ritonavir. Därför bör Aptivus, administrerat tillsammans med lågdos ritonavir, intas med föda.

Absorptionen av tipranavir, administrerat tillsammans med lågdos ritonavir, minskar i närvaro av antacida (se avsnitt 4.5).

Distribution

Tipranavir är högradigt bundet till plasmaproteiner (>99,9%). I prover från friska frivilliga försökspersoner och HIV-1-positiva individer som fick tipranavir utan ritonavir var den genomsnittliga fraktionen fritt tipranavir i plasma likartad i båda populationerna (friska försökspersoner $0,015\% \pm 0,006\%$; HIV-positiva individer $0,019\% \pm 0,076\%$). Total plasmakoncentration för tipranavir i dessa prover låg mellan 9 och $82 \mu\text{M}$. Den fria fraktionen av tipranavir föreföll oberoende av den totala koncentrationen i detta koncentrationsintervall.

Inga studier har genomförts för att bestämma distributionen av tipranavir till human cerebrospinalvätska eller sädesvätska.

Metabolism

Metabolismstudier *in vitro* med humana levermikrosomer tyder på att CYP3A4 är den dominerande CYP isoform som är involverad i metabolismen av tipranavir.

Oralt clearance av tipranavir minskar efter tillägg av ritonavir, vilket kan bero på minskad första passage-effekt av substansen i gastrointestinalkanalerna och levern.

Metabolismen av tipranavir i närvaro av lågdos ritonavir är minimal. I en human ^{14}C -tipranavir-studie (500 mg ^{14}C -tipranavir mg med 200 mg ritonavir, två gånger dagligen), dominerade oförändrat tipranavir som svarade för 98,4% eller mer av den totala cirkulerande plasma-radioaktiviteten 3, 8, resp. 12 timmar efter dosering. Endast ett fåtal metaboliter har påträffats i plasma, och samtliga endast i spårmängder (0,2% eller mindre av radioaktiviteten i plasma). I faeces kom huvuddelen av den fekala radioaktiviteten från oförändrad tipranavir (79,9% av radioaktivitet i faeces). Den vanligaste metaboliten i faeces, med 4,9% av radioaktiviteten i faeces (3,2% av dosen) var en hydroxi-metabolit av tipranavir. I urin, fann man oförändrat tipranavir i spårmängder (0,5% av radioaktiviteten i urin). Den vanligaste metaboliten i urin, med 11,0% av radioaktiviteten i urin (0,5% av dosen) var ett glukuronid-konjugat av tipranavir.

Eliminering

Administrering av ^{14}C -tipranavir till individer (n = 8) som fått 500 mg tipranavir med 200 mg ritonavir två gånger dagligen doserat till steady-state visar att huvuddelen av radioaktiviteten (median 82,3%) utsöndrades i faeces, medan endast 4,4% (median) av den radioaktiva dosen återfanns i urin. Dessutom utsöndrades huvuddelen av radioaktiviteten (56%) mellan 24 och 96 timmar efter dosering. Den effektiva genomsnittliga eliminationshalveringstiden för tipranavir med ritonavir hos friska försökspersoner (n = 67) och HIV-infekterade vuxna patienter (n = 120) var ca 4,8 resp. 6,0 timmar, vid steady-state efter dosering med 500 mg/200 mg två gånger dagligen tillsammans med en lätt måltid.

Speciella populationer

Även om data som finns tillgängliga för närvarande är alltför begränsade för att medge en definitiv analys, tyder de på att den farmakokinetiska profilen är oförändrad hos äldre personer och jämförbar mellan olika raser. Som en kontrast visar utvärderingen av steady-state plasmakoncentrationen av tipranavir 10-14 timmar efter dosering i studierna RESIST-1 och RESIST-2 att kvinnor generellt hade högre tipranavir-koncentration än män. Efter fyra veckors behandling med 500 mg Aptivus med 200 mg ritonavir (två gånger dagligen) var median dalkoncentrationen av tipranavir 43,9 µM hos kvinnor och 31,1 µM hos män. Skillnaden i koncentration föranleder ingen dosjustering.

Nedsatt njurfunktion

Farmakokinetiken för tipranavir har inte studerats hos patienter med nedsatt njurfunktion. Eftersom renalt clearance av tipranavir är försumbart, väntas dock ingen minskning av totala clearance hos patienter med nedsatt njurfunktion.

Nedsatt leverfunktion

I en studie jämfördes 9 patienter med mild nedsatt leverfunktion (Child-Pugh A) med 9 kontroller. Exponeringen för tipranavir och ritonavir vid engångsdosering och upprepad dosering av tipranavir ökade hos patienter med nedsatt leverfunktion, men låg fortfarande inom de nivåer som tidigare observerats i kliniska studier. Ingen dosjustering krävs för patienter med mild nedsättning av leverfunktionen, men patienterna ska monitoreras noga (se avsnitt 4.2 och 4.4).

Inverkan av måttlig (Child-Pugh B) eller svårt (Child-Pugh C) nedsatt leverfunktion på farmakokinetiken av tipranavir eller ritonavir vid upprepad dosering har hittills inte undersökts. Tipranavir är kontraindicerat vid måttlig eller svår nedsatt av leverfunktionen (se avsnitt 4.2 och 4.3).

Pediatrisk population

Den orala lösningen har visat sig ha större biotillgänglighet än formuleringen med den mjuka kapseln.

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxikologiska studier på djur har genomförts med tipranavir enbart på mus, råtta och hund, och administrerat tillsammans med ritonavir (3,75:1 v/v-kvot) till råtta och hund. Studier med samtidig tillförsel av tipranavir och ritonavir visade inte på några ytterligare toxikologiska effekter i jämförelse med enbart tipranavir i toxikologiska studier.

De dominerande effekterna av tipranavir vid upprepad tillförsel till alla species som undersöktes gällde gastrointestinkanalen (kräkningar, lös avföring, diarré) och levern (hypertrofi). Effekterna visade på reversibilitet vid avslutad behandling. Ytterligare förändringar inkluderade bl a blödning hos råtta vid höga doser (specifikt för gnagare). Blödningar som observerades hos råtta kunde relateras till förlängd protrombintid (PT), aktiverad partiell tromboplastintid (APTT) och en nedgång av vissa vitamin K beroende faktorer. Samtidig administrering av tipranavir med vitamin E i form av d-alfatokoferol polyetylen glykol 1000 succinat (TPGS) från 2322 IE/m² och uppåt hos råttor gav en signifikant ökning av effekten på koagulationsparametrar, blödningar och dödsfall. I prekliniska studier av tipranavir på hundar har inga effekter på koagulationsparametrar setts. Samtidig administrering av tipranavir och vitamin E har inte studerats på hund.

Huvuddelen av effekterna i toxikologiska studier med upprepad dosering noterades vid systemisk exponering motsvarande, eller lägre, än human exponering vid rekommenderad klinisk dos.

I *in vitro* studier har tipranavir visats hämma trombocyttaggregation när humana trombocyter (se avsnitt 4.4) och tromboxan-A₂-bindning användes i en *in vitro* cellmodell, vid koncentrationer

motsvarande de som patienter exponeras för vid Aptivus med ritonavir behandling. Den kliniska betydelsen av dessa fynd är inte känd.

I en studie på råttor med systemisk exponering av tipranavir (AUC) motsvarande human exponering vid rekommenderad klinisk dos, fann man inga negativa effekter på parning eller fertilitet. Vid doser till moderdjuret motsvarande systemisk exponering vid rekommenderad klinisk dos eller lägre, hade tipranavir inte några teratogena effekter. Vid exponering till råttor med tipranavir i 0,8 ggr human klinisk dos, observerades fetal toxicitet (reducerad benbildning i sternum och minskad kroppsvikt). I pre- och post-natala utvecklingsstudier med tipranavir hos råttor, observerade man tillväxthämning hos avkomman vid doser som var toxiska för moderdjuret, ungefär 0,8 gånger humanexponeringen.

Karcinogenicitetsstudier av tipranavir på möss och råttor visade cancerogen potential specifik för dessa arter, vilket anses sakna klinisk relevans. Tipranavir uppvisade dock inga tecken på genotoxicitet i ett batteri av *in vitro* och *in vivo* test.

Aptivus, oral lösning, kan innehålla en nedbrytningsprodukt (5-trifluoro-2-metylpyridinol, 5-TFMP). Högrenat 5-TFMP har testats med Ames bakteriella omvända mutationstest *in vitro* och har visat positiva resultat. 5-TFMP anses därför vara en mutagen substans med okänd karcinogen potential. Med tanke på den förväntade begränsade behandlingstiden för den orala lösningen är den kliniska betydelsen oklar.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Makrogol
Vitamin E polyetylen glykolsuccinat
Renat vatten
Propylenglykol
Mono/diglycerider av kaprylsyra/kaprinsyra
Sukralos
Mint (smakämne)
Toffee (smakämne)
Ascorbinsyra

6.2 Inkompatibiliteter

Ej relevant

6.3 Hållbarhet

18 månader

Förvaring vid användning: 60 dagar efter första öppnandet av förpackningen. Patienter bör rådas att skriva öppningsdatum, på etiketten och/eller kartongen.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras mellan 15 °C och 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad glasflaska, med tvådelad barnskyddande plastförslutning (utsida högdensitetspolyeten (HDPE), insida polypropenharts laminerad med polyetylenskumfilm). Varje förpackning innehåller 1 flaska med 95 ml oral lösning, en genomskinlig 5 ml dosspruta av polypropen, HPDE lock till sprutans spets och en genomskinlig LDPE- flask/sprut-adapter.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Före användning av Aptivus ska kontrolleras att den orala lösningen är klar och om det finns kristaller eller andra partiklar på flaskans botten. En liten mängd kristaller kan vara synliga i flaskan, som inte påverkar styrkan eller säkerheten hos produkten. Vid förekomst av kristaller syns ett papperstunt lager på botten då flaskan förvaras upprätt. Dosering med hjälp av doseringssprutan blir korrekt även om kristaller har observerats. Om det finns mer än ett tunt lager med kristaller på flaskans botten eller om osäkerhet råder angående den observerade mängden kristaller bör flaskan returneras och bytas ut så snart som möjligt. Till dess flaskan har bytts ut bör patienten fortsätta med den vanliga dosen av den orala lösningen. Patienter ska instrueras att titta noga efter kristaller.

Den exakta dosen bör mätas upp med den medföljande dossprutan och adaptern, enligt följande beskrivning:

1. Öppna flaskan genom att pressa ner locket och vrida i moturs riktning.
2. Ta bort sprutlocket som sitter på dossprutans spets (locket är inte fastsatt om det är första gången som dossprutan används) och sätt in dossprutan i adaptern som finns på flaskhalsen. Kontrollera att dossprutan är ordentligt isatt.
3. Vänd flaskan uppochner och dra försiktigt ut rätt mängd av Aptivus oral lösning.
4. Administrera Aptivus oral lösning genast. Den maximala volymen som kan dras ut vid ett och samma tillfälle är 5 ml (motsvarande 500 mg tipranavir), vilket är den maximala engångsdosen för barn med kroppsytan $> 1,33 \text{ m}^2$.
5. Efter användning av dossprutan sätts sprutlocket fast igen.

Inga särskilda anvisningar för destruktion.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/315/002

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 25 oktober 2005

Datum för den senaste förnyelsen: 19 juni 2015

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Aptivus 100 mg/ml oral lösning

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

Aptivus 250 mg mjuka kapslar

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Frankrike

I läkemedlets tryckta bipacksedel ska namn och adress till tillverkaren som ansvarar för frisläppandet av den relevanta tillverkningsattsens anges.

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

- **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar och som offentliggjorts på webbportalen för europeiska läkemedel.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

- **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna

riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2. i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringsystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN**Kartong/yttre förpackning****1. LÄKEMEDLETS NAMN**

Aptivus 250 mg mjuka kapslar
tipranavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje mjuk kapsel innehåller 250 mg tipranavir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller makrogolglycerolricinoleat, sorbitol och etanol (se bipacksedel för ytterligare information)

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

120 mjuka kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT**8. UTGÅNGSDATUM**

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp

Förvaring vid användning: 60 dagar (vid högst 25 °C) efter första öppnandet av förpackningen.

Datum när flaskan först öppnades:

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÅKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/315/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Aptivus 250 mg

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Flaska/inre förpackning

1. LÄKEMEDLETS NAMN

Aptivus 250 mg mjuka kapslar
tipranavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje mjuk kapsel innehåller 250 mg tipranavir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Innehåller makrogolglycerolricinoleat, sorbitol och etanol (se bipacksedel för ytterligare information)

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

120 mjuka kapslar

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Förvaring vid användning: 60 dagar (vid högst 25 °C) efter första öppnandet av förpackningen.

Datum när flaskan först öppnades:

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Tyskland

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/315/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT****17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD****18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA**

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

Kartong/yttre förpackning

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Aptivus 100 mg/ml oral lösning
tipranavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml innehåller 100 mg tipranavir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

95 ml oral lösning (1 flaska)
Dosspruta

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras mellan 15 °C och 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.
Efter första öppnandet av flaskan kan produkten användas i 60 dagar.
Datum för första öppnandet av flaskan:

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL**11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)**

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/315/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT**

Aptivus 100 mg/ml

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

**18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR
MÄNSKLIGT ÖGA**

PC: {nummer} [produktkod]

SN: {nummer} [serienummer]

NN: {nummer} [nationellt kostnadsersättningsnummer eller ett annat nationellt nummer som gör det möjligt att identifiera läkemedlet]

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ INNERFÖRPACKNINGEN

Flaska/inre förpackning

1. LÄKEMEDELETS NAMN

Aptivus 100 mg/ml oral lösning
tipranavir

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje ml innehåller 100 mg tipranavir

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

4. LÄKEMEDELSFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

95 ml

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Oral användning

6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN- OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras mellan 15 °C och 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas.

Efter första öppnandet av flaskan kan produkten användas i 60 dagar.

Datum för första öppnandet:

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/05/315/002

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

17. UNIK IDENTITETSBETECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

18. UNIK IDENTITETSBETECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

Aptivus 250 mg mjuka kapslar tipranavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt dig. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar dina.
- Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Aptivus är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du tar Aptivus
3. Hur du tar Aptivus
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Aptivus ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Om Aptivus har förskrivits till ditt barn, vänligen notera att all information i denna packsedel är adresserat till ditt barn (i detta fall läs "ditt barn" istället för "du").

1. Vad Aptivus är och vad det används för

Aptivus innehåller den aktiva substansen tipranavir. Den hör till en grupp läkemedel som kallas proteashämmare och används vid behandling av infektioner orsakade av Humant Immunbrist Virus (HIV). Den hämmar ett enzym kallat proteas som är inblandat i förökningen av HIV. När enzymet hämmas förökar sig inte viruset som normalt, vilket bromsar infektionen. Du måste ta Aptivus tillsammans med:

- låg dos ritonavir (detta hjälper Aptivus att nå en tillräckligt hög nivå i blodet)
- andra HIV-läkemedel. Din läkare, tillsammans med dig, avgör vilka läkemedel du ska använda. Detta är beroende av, till exempel:
 - vilka andra läkemedel du redan använder för HIV
 - vilka läkemedel ditt HIV är resistent (motståndskraftigt) emot. Om ditt HIV är resistent mot några HIV-läkemedel, betyder det att de läkemedlen inte kommer att fungera så bra, eller inte fungera alls.

Aptivus används speciellt för behandling av HIV som är motståndskraftig mot de flesta andra proteashämmare. Innan behandlingen påbörjas, kommer din läkare att ta blodprov för att undersöka resistensen hos ditt HIV. Dessa undersökningar kommer att ha bekräftat att HIV i ditt blod är resistent mot de flesta andra proteashämmare. Aptivus behandling är därför lämplig för dig. Du ska inte använda Aptivus om du aldrig har fått antiretroviral behandling eller har andra behandlingsmöjligheter.

Aptivus mjuka kapslar är avsedda för:

- ungdomar 12 år eller äldre
- vuxna

2. Vad du behöver veta innan du tar Aptivus

Du måste ta Aptivus tillsammans med låg dos ritonavir och andra virushämmande läkemedel. Det är därför viktigt att också känna till dessa läkemedel. Du ska därför noga läsa bipacksedeln för ritonavir och andra virushämmande läkemedel. Fråga din läkare eller farmaceut om du har några frågor om ritonavir eller de andra medicinerna du fått recept på.

Ta inte Aptivus:

- om du är allergisk mot tipranavir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om du har en måttlig till svår leversjukdom. Din läkare kommer att ta blodprov för att undersöka din leverfunktion. Beroende på din leverfunktion kan du behöva vänta med eller avbryta behandlingen med Aptivus.
- om du för närvarande använder läkemedel som innehåller:
 - rifampicin (används för att behandla tuberkulos)
 - cisaprid (medicin mot magbesvär)
 - pimozid eller sertindol (medicin mot schizofreni)
 - quetiapin (medicin mot schizofreni, bipolär sjukdom och egentlig depression)
 - lurasidon (används för behandling av schizofreni)
 - triazolam eller oralt midazolam (som sväljs). Dessa läkemedel används för behandling av ångest eller sömnstörningar
 - ergotderivat (för behandling av huvudvärk)
 - astemizol eller terfenadin (för att behandla allergi eller hösnuva)
 - simvastatin eller lovastatin (sänker kolesterolhalten i blodet)
 - amiodaron, bepridil, flekainid, propafenon eller kinidin (används vid hjärtsjukdomar)
 - metoprolol (används vid hjärtsvikt)
 - alfuzosin eller sildenafil (när de används för att behandla en sällsynt blodkärllsjukdom där blodtrycket är förhöjt i lungartären)
 - kolkicin (när det används för att behandla gikt hos patienter med njur- eller leversjukdom).

Använd inte produkter som innehåller johannesört (ett naturmedel mot lätt nedstämdhet och lindrig oro). Detta kan hindra Aptivus att fungera på rätt sätt.

Varningar och försiktighet

Tala med läkare eller apotekspersonal innan du tar Aptivus.

Berätta för din läkare om du har:

- typ A eller B hemofili
- diabetes
- leversjukdom

Om du har:

- höga resultat i leverfunktionstester
- infektion med hepatit B eller C

har du ökad risk för allvarliga och potentiellt dödliga leverskador när du använder Aptivus. Din läkare kommer att följa din leverfunktion genom blodprov före och under behandling med Aptivus. Om du har leversjukdom eller hepatit kommer din läkare att besluta om du behöver utökad provtagning. Du ska informera din läkare så fort som möjligt om du märker några tecken eller symtom på hepatit:

- feber

- sjukdomskänsla
- illamående
- kräkningar
- magsmärta
- trötthet
- gulsot (guldfärgning av huden och ögonvitorna)

Aptivus leder inte till att HIV-infektionen botas:

Du bör veta att du hela tiden kan utveckla nya infektioner eller andra sjukdomar som har samband med HIV. Du ska därför hålla regelbunden kontakt med din läkare. Du kan fortfarande överföra hiv-smitta då du tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med din läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

Hudutslag:

Milda till måttliga hudutslag, inkluderande:

- blåsor
- utslag med platta eller upphöjda små röda fläckar
- överkänslighet mot sol

har rapporterats hos ungefär 1 patient av 10 som behandlas med Aptivus. Vissa patienter som utvecklade hudutslag hade också:

- ledsmärta eller stelhet
- trånghet i halsen
- generell klåda

Hos vissa patienter med avancerad HIV-infektion (AIDS) och som tidigare drabbats av HIV-relaterade infektioner, kan symptom på inflammation uppträda snabbt efter att behandlingen mot HIV har påbörjats. Man antar att dessa symptom beror på förbättring av kroppens immunsvär, vilket gör att kroppen kan kämpa mot infektioner, som tidigare kan ha varit dolda utan uppenbara symptom. Informera din läkare omedelbart, om du lägger märke till några symptom på infektion (till exempel feber, förstörade lymfkörtlar).

Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att du börjar ta läkemedel för att behandla din HIV infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter behandlingsstart. Om du märker något symptom på infektion eller andra symptom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera din läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Berätta för din doktor om du svimmat eller upplevt onormala hjärtslag. Aptivus tillsammans med låg dos ritonavir kan orsaka förändringar i din hjärtrytm och den elektriska aktiviteten i ditt hjärta. Dessa förändringar kan ses på ett EKG (elektrokardiogram).

Benproblem: Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för din läkare om du upplever några av dessa symptom.

Barn

Aptivus mjuka kapslar ska inte användas av barn yngre än 12 år.

Äldre personer

Om du är äldre än 65 år kommer din läkare att iaktta försiktighet när han/hon förskriver Aptivus mjuka kapslar till dig och kommer att övervaka din behandling noga. Tipranavir har använts av ett begränsat antal patienter på 65 år eller äldre.

Andra läkemedel och Aptivus

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria.

Detta är **mycket viktigt**. Om du använder andra läkemedel samtidigt som Aptivus och ritonavir kan detta förstärka eller försvaga effekten av behandlingen. Dessa effekter kallas interaktioner, och kan leda till allvarliga biverkningar eller motverka tillräcklig kontroll av andra tillstånd du kan ha.

Interaktioner med andra HIV-läkemedel:

- etravirin tillhör en klass av HIV läkemedel som kallas icke-nukleosida omvända transkriptashämmare (NNRTI). Att ta Aptivus tillsammans med etravirin rekommenderas inte.
- abakavir och zidovudin. Dessa hör till en klass av HIV-läkemedel som kallas nukleosida omvända transkriptashämmare (NRTI). Din läkare kommer endast att förskriva abakavir och zidovudin om du inte kan använda andra omvända transkriptashämmare.
- didanosin: Om du använder didanosin tabletter med magsaftresistent dragering, ska du ta dem minst 2 timmar före eller efter Aptivus.
- emtricitabin: Om du tar emtricitabin ska din njurfunktion kontrolleras innan behandling med Aptivus påbörjas.
- rilpivirin: Om du använder rilpivirin kommer din läkare att övervaka din behandling noga.
- Proteashämmare (PI): Behandling med Aptivus kan leda till stora minskningar i blodnivån av andra HIV proteashämmare. Till exempel minskar halten av proteashämmarna amprenavir, atazanavir, lopinavir och saquinavir.

Om Aptivus används tillsammans med atazanavir, kan blodnivån av Aptivus och ritonavir öka mycket.

Din läkare kommer noga att överväga om du ska behandlas med en kombination av Aptivus och proteashämmare.

Andra läkemedel som Aptivus kan interagera med inkluderar:

- p-piller/hormonersättningsbehandling (HRT): Om du använder p-piller för att undvika graviditet ska du använda ytterligare eller alternativa preventivmedel (t ex barriärpreventivmedel som kondom). I allmänhet rekommenderas inte användning av Aptivus med ritonavir, tillsammans med orala preventivmedel eller hormonersättningsbehandling (HRT). Du ska höra med din läkare om du vill fortsätta med p-piller eller HRT. Om du använder p-piller eller HRT finns en ökad risk för hudutslag när du använder Aptivus. Om hudutslag förekommer, är de vanligen milda eller måttliga. Du ska tala med din läkare eftersom du kan behöva göra ett övergående uppehåll i behandlingen med Aptivus eller dina p-piller eller HRT.
- karbamazepin, fenobarbital och fenytoin (för behandling av epilepsi). Dessa läkemedel kan minska effekten av Aptivus.
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (läkemedel som används för att framkalla och bibehålla en erektion). Effekten av sildenafil och vardenafil ökar troligen om du tar dem tillsammans med Aptivus. Du ska inte få recept på tadalafil förrän du har använt Aptivus under 7 dagar eller mer.

- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (protonpumpshämmare som används för att minska magsyreproduktionen).
- metronidazol (för behandling av infektioner)
- disulfiram (för att behandla alkoholberoende)
- buprenorfin/naloxon (läkemedel för att behandla svår smärta)
- ciklosporin, tacrolimus, sirolimus (används för att förhindra avstötning av organ (immunosuppressivt))
- warfarin (används för att behandla och förebygga trombos)
- digoxin (används för att behandla hjärtarytmier och hjärtsvikt)
- antimykotiska läkemedel inklusive flukonazol, itraconazol, ketokonazol eller vorikonazol

Följande läkemedel rekommenderas inte:

- flutikason (för behandling av astma)
- atorvastatin (för att sänka kolesterolhalten i blodet)
- salmeterol (för långtidsbehandling av astma, förebyggande av bronkospasm vid KOL)
- bosentan (för behandling av högt blodtryck i lungartär)
- halofantrin eller lumefantrin (används för att behandla malaria)
- tolterodin (används för att behandla överaktiv blåsa (med symtom som unineringsfrekvens, urineringsbehov eller trängningsinkontinens).
- boceprevir and telaprevir (används för att behandla hepatit C)
- kobicistat och produkter som innehåller kobicistat (används för att öka effekten av HIV-läkemedel).

Aptivus kan leda till minskad effekt av vissa läkemedel, inklusive:

- metadon, petidin (används som morfinersättningsmedel)

Din läkare kan behöva öka eller minska dosen av andra läkemedel som du tar tillsammans med Aptivus. Till exempel:

- rifabutin och klaritromycin (antibiotika)
- teofyllin (för behandling av astma)
- desipramin, tradozon och bupropion (för behandling av depression; bupropion används också som rökavvänjningsmedel)
- midazolam (när det ges som injektion); midazolam är lugnande och används för behandling av oro och som hjälp att somna
- rosuvastatin eller pravastatin (används för att sänka kolesterolhalten i blodet)
- kolkicin (används för att behandla gikt hos patienter med normal njur- och leverfunktion)
- raltegravir (används för att behandla hiv-infektion)
- dolutegravir (används för att behandla hiv-infektion).

Om du använder aluminium-magnesiumbaserat antacidum (för att behandla dyspepsi/gastroesofagal refluxsjukdom), bör tidsintervallet mellan Aptivus och antacida vara minst 2 timmar.

Tala om för läkare om du får blodförtunnande läkemedel, eller om du tar vitamin E. Din läkare kanske önskar vidta vissa säkerhetsåtgärder i sådana fall.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel.

Det är inte känt om det är säkert att använda Aptivus under graviditet. Du ska inte amma ditt barn eftersom det är möjligt att barnet kan bli HIV-infekterad via bröstmjölk. Se även avsnitt 2, under ”p-piller /hormonersättningsbehandling (HRT)”.

Aptivus innehåller en mycket liten mängd alkohol (se *Aptivus kapslar innehåller etanol*)).

Körförmåga och användning av maskiner

Vissa biverkningar av Aptivus kan påverka förmågan att köra och använda maskiner (t ex yrsel och sömnhet). Om du påverkas, ska du inte köra eller använda maskiner.

Aptivus kapslar innehåller etanol, makrogolglycerolricinoleat och sorbitol (E420)

Aptivus innehåller 100 mg alkohol (etanol) per kapsel. Mängden i 250 mg av detta läkemedel (dvs. en kapsel) motsvarar mindre än 3 ml öl eller 1 ml vin. Den låga mängden alkohol i detta läkemedel ger inga märkbara effekter.

Aptivus innehåller även makrogolglycerolricinoleat, som kan medföra orolig mage och diarré.

Detta läkemedel innehåller 12,6 mg sorbitol per kapsel.

3. Hur du tar Aptivus

Ta alltid detta läkemedel enligt läkarens anvisningar. Rådfråga läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Du måste ta Aptivus tillsammans med ritonavir.

Rekommenderad dos för vuxna eller ungdomar över 12 år är:

- 500 mg (två kapslar à 250 mg) Aptivus tillsammans med
 - 200 mg (två kapslar à 100 mg) ritonavir
- två gånger dagligen tillsammans med föda.

Oral användning.

Aptivus kapslar ska tas med föda, sväljas hela och får inte öppnas eller tuggas.

Använd alltid detta läkemedel i kombination med andra antiretrovirala läkemedel. Du ska följa instruktionerna för dessa läkemedel, som finns i bipacksedlarna som medföljer förpackningarna.

Du ska fortsätta använda Aptivus så länge din läkare rekommenderar det.

Om du har tagit för stor mängd av Aptivus

Informera din läkare så fort som möjligt om du använder mer än den förskrivna dosen Aptivus.

Om du har glömt att ta Aptivus

Om du missar en dos av Aptivus eller ritonavir med mer än 5 timmar, ska du hoppa över den och ta nästa dos Aptivus och ritonavir vid nästa ordinarie tidpunkt. Om en dos av Aptivus och/eller ritonavir är mindre än 5 timmar försenad ska du ta den på en gång. Ta sedan nästa planerade dos av Aptivus och ritonavir som vanligt vid nästa ordinarie tidpunkt.

Ta inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om du slutar att ta Aptivus

Det har visats att intag av alla doser vid rätt tidpunkt:

- ökar effekten mycket av din kombination av antiretrovirala läkemedel
- minskar risken för ditt HIV att bli resistent mot dina antiretrovirala läkemedel

Därför är det viktigt att du fortsätter att använda Aptivus korrekt, som det beskrivs ovan. **SLUTA INTE** använda Aptivus annat än om din läkare instruerar dig att göra så.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av blodfetter och blodsocker förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodfetter kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Läkaren kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Det kan vara svårt att skilja på:

- biverkningar som orsakas av Aptivus
- biverkningar som orsakas av de andra medicinerna du också använder
- komplikationer av HIV-infektionen

Av den anledningen är det viktigt att du berättar för din läkare om förändringar i ditt hälsotillstånd.

Allvarliga biverkningar som har samband med Aptivus:

- Avvikande leverfunktion
 - Hepatit och leverförfettning
 - Leversvikt. Detta kan leda till döden.
 - Förhöjda koncentrationer i blodet av bilirubin (bildas vid nedbrytning av hemoglobin)Du ska kontakta din läkare om du upplever:
 - Nedsatt aptit
 - Illamående
 - Kräkningar och/eller gulsotsom kan vara tecken på avvikande leverfunktion
- Blödning
 - *Blödning i hjärnan. Detta kan leda till permanent invaliditet eller död, och har rapporterats av några patienter som behandlats med Aptivus i kliniska studier. Hos huvuddelen av dessa patienter kan blödningarna ha haft andra orsaker. De hade t ex andra medicinska åkommor eller fick andra läkemedel som kan ha orsakat blödningen.

Eventuella biverkningar:

Mycket vanliga: kan påverka mer än 1 av 10 människor

- diarré
- illamående

Vanliga: kan påverka upp till 1 av 10 människor

- kräkningar
- buksmärta
- väderspänningar
- trötthet
- huvudvärk
- milda hudutslag, t ex med nässelutslag eller platta eller upphöjda små röda fläckar
- ökade blodfetter
- dyspepsi

Mindre vanliga: kan påverka upp till 1 av 100 människor

- färre röda och vita blodkroppar
- färre blodplättar
- allergiska reaktioner (överkänslighetsreaktioner)
- nedsatt aptit

- diabetes
- ökat blodsocker
- ökad halt i blodet av kolesterol
- sömnlöshet och andra sömnstörningar
- sömnighet
- yrsel
- domning och/eller smärta i fötter eller händer
- andningssvårigheter
- halsbränna
- inflammation i bukspottkörteln
- hudinflammation
- klåda
- muskelkramper
- muskelsmärta
- njursjukdom
- influensaliknande symtom (känna sig sjuk)
- feber
- viktnedgång
- ökad halt i blodet av bukspottkörtelns enzym amylas
- ökad leverenzymaktivitet
- hepatit med levercellsskada, orsakat av ett toxin

Sällsynta: kan påverka upp till 1 av 1 000 människor

- leversvikt (inklusive dödlig utgång)
- hepatit
- leverförfettning
- ökad halt av bilirubin i blodet (en nedbrytningsprodukt av hemoglobin)
- uttorkning
- avmagring av ansiktet
- blödning i hjärnan* (se ovan)
- ökad halt i blodet av bukspottkörtelns enzym lipas

Ytterligare information om eventuella biverkningar relaterade till kombinerad antiretroviral behandling:

- Blödning
 - Ökad blödning. Om du har hemofili typ A eller B, kan du uppleva ökad blödning, Blödningen kan förekomma i huden eller lederna. Om du lider av ökade blödningar ska du söka läkare omedelbart.

Muskelsjukdomar

Muskelsmärta, ömhet och svaghet har rapporterats, särskilt när Aptivus eller andra proteashämmare tas tillsammans med och nukleosidanaloger. I sällsynta fall har dessa muskelförändringar varit allvarliga och involverat nedbrytning av muskelvävnad (rhabdomyolys).

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

De flesta vanliga biverkningar var i allmänhet likartade som de som beskrivs hos vuxna. Kräkningar, hudutslag och feber observerades oftare hos barn än hos vuxna.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Aptivus ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på flaskan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras i kylskåp (2°C till 8°C). När flaskan har öppnats måste innehållet användas inom 60 dagar (förvaras vid högst 25°C). Skriv datum när flaskan öppnades på etiketten och/eller ytterkartongen.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tipranavir. Varje kapsel innehåller 250 mg tipranavir.
- Övriga innehållsämnen är makrogolglycerolricinoleat, etanol (alkohol), mono/diglycerider av kaprylsyra/kaprinsyra, propylenglykol, renat vatten, trometamol och propylgallat. Kapselhöljet innehåller gelatin, röd järnoxid, propylenglykol, renat vatten, sorbitol-special-glycerin-blandning (d-sorbitol, 1,4 sorbitan, mannitol och glycerin) och titandioxid. Den svarta märkfärgen innehåller propylenglykol, svart järnoxid, polyvinylacetat-ftalat, makrogol och ammoniumhydroxid.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Aptivus mjuka kapslar är rosa, avlånga mjuka gelatinkapslar märkta TPV 250 i svart färg. Varje Aptivuskapsel innehåller 250 mg av det aktiva innehållsämnet tipranavir. Aptivus tillhandahålls i flaskor som innehåller 120 kapslar.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

eller

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Frankrike

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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
KGEesti filiaal
Tel: +372 6128000

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialasTel: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

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

Portugal

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Denna bipacksedel godkändes senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.

Bipacksedel: Information till användaren

Aptivus 100 mg/ml oral lösning tipranavir

Läs noga igenom denna bipacksedel innan ditt barn börjar ta detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor vänd dig till ditt barns läkare eller apotekspersonal.
- Detta läkemedel har ordinerats enbart åt ditt barn. Ge det inte till andra. Det kan skada dem, även om de uppvisar sjukdomstecken som liknar ditt barns symtom.
- Om ditt barn får biverkningar, tala med läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad Aptivus är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan ditt barn tar Aptivus
3. Hur du tar Aptivus
4. Eventuella biverkningar
5. Hur Aptivus ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad Aptivus är och vad det används för

Aptivus innehåller den aktiva substansen tipranavir. Den hör till en grupp läkemedel som kallas proteashämmare och används vid behandling av Humant Immunbrist Virus (HIV) infektion. Den hämmar ett enzym kallat proteas som är inblandat i förökningen av HIV. När enzymet hämmas förökar sig inte viruset som normalt, vilket bromsar infektionen. Ditt barn måste ta Aptivus tillsammans med:

- lågdos ritonavir (detta hjälper Aptivus att nå tillräckligt höga nivåer i ditt barns blod)
- andra HIV-läkemedel. Ditt barns läkare, tillsammans med dig, bestämmer vilka andra mediciner ditt barn ska ta. Detta beror på, till exempel:
 - vilka andra läkemedel ditt barn redan har tagit mot HIV
 - vilka läkemedel ditt barns HIV är resistent (motståndskraftigt) mot. Om ditt barns HIV är resistent mot vissa HIVmediciner betyder det att medicinerna inte fungerar så bra, eller inte fungerar alls.

Aptivus används speciellt för behandling av HIV som är motståndskraftig mot de flesta andra proteashämmare. Innan behandling påbörjas, har ditt barns doktor tagit blodprov, för att undersöka resistensen hos ditt barns HIV. Dessa prover kommer att bekräfta att HIV i ditt barns blod är resistent mot de flesta andra proteashämmare. Aptivus är därför en lämplig behandling för ditt barn. Ditt barn ska inte använda Aptivus om det aldrig förut fått virushämmande behandling eller har andra virushämmande alternativ tillgängliga.

Aptivus oral lösning används till:

- barn från 2 till 12 års ålder

2. Vad du behöver veta innan ditt barn tar Aptivus

Ditt barn ska ta Aptivus tillsammans med lågdos ritonavir och andra virushämmande läkemedel. Det är därför viktigt att du känner till dessa mediciner också. Du bör därför noga läsa bipacksedeln till ritonavir och ditt barns andra virushämmande läkemedel. Fråga ditt barns läkare eller farmaceut om du har några frågor om ritonavir eller de andra medicinerna ditt barn fått recept på.

Ge inte Aptivus:

- om ditt barn är allergiskt mot tipranavir eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6).
- om ditt barn har en måttlig till svår leversjukdom. Ditt barns doktor kan även ta blodprov för att undersöka hur bra barnets lever fungerar (ditt barns leverfunktion). Beroende på ditt barns leverfunktion kan man behöva vänta med eller avbryta behandlingen med Aptivus.
- om ditt barn för närvarande behandlas med produkter innehållande:
 - rifampicin, (används för behandling av tuberkulos)
 - cisaprid (används för behandling av magbesvär)
 - pimozid eller sertindol (används för behandling av schizofreni)
 - quetiapin (medicin mot schizofreni, bipolär sjukdom och egentlig depression)
 - lurasidon (används för behandling av schizofreni)
 - triazolam eller oral midazolam (tas via munnen). Dessa mediciner används för att behandla ångest eller sömnstörningar
 - ergotderivat (används för behandling av huvudvärk)
 - astemizol eller terfenadin (används för att behandla allergi eller hösnuva)
 - simvastatin eller lovastatin (används för att sänka kolesterolhalten i blodet)
 - amiodaron, bepridil, flekainid, propafenon eller kinidin (används för att behandla hjärtsjukdomar)
 - metoprolol (används vid behandling av hjärtsvikt)
 - alfuzosin eller sildenafil (när de används för att behandla en sällsynt blodkärlssjukdom där blodtrycket är förhöjt i lungartären)
 - kolkicin (när det används för att behandla gikt hos patienter med njur- eller leversjukdom)

Ditt barn ska inte använda produkter som innehåller johannesört (ett naturläkemedel mot lätt nedstämdhet och lindrig oro). De kan motverka effekten av Aptivus.

Varningar och försiktighet

Tala med ditt barns läkare eller apotekspersonal innan du ger Aptivus till ditt barn.

Tala om för ditt barns läkare om det har:

- typ A eller B hemofili
- diabetes
- leversjukdom

Om ditt barn har:

- höga leverfunktionsvärden
- hepatit B eller C infektion

har ditt barn ökad risk för allvarliga och potentiellt dödliga leverskador när det använder Aptivus. Ditt barns läkare kommer att följa leverfunktionen genom blodprov före och under behandling med Aptivus. Om ditt barn har leversjukdom eller hepatit kommer ditt barns läkare att besluta om det behöver utökad provtagning. Du bör informera ditt barns läkare så snart som möjligt om du märker några tecken eller symtom på hepatit hos ditt barn:

- feber
- sjukdomskänsla (allmän känsla av att må dåligt)
- illamående
- kräkning
- magsmärta
- trötthet
- gulsot (guldfärgad hud eller ögonvitor)

Aptivus leder inte till att HIV-infektionen botas:

Du bör veta att ditt barn hela tiden kan utveckla nya infektioner eller andra sjukdomar som har samband med HIV. Du ska därför hålla regelbunden kontakt med ditt barns läkare. Ditt barn kan fortfarande överföra hiv-smitta då han/hon tar detta läkemedel, trots att risken minskas vid effektiv antiviral behandling. Diskutera med ditt barns läkare nödvändiga åtgärder för att undvika att smitta andra.

Utslag:

Mild till måttligt hudutslag, även:

- nässelfeber
- utslag med platta eller upphöjda små röda prickar
- känslighet för sol

har rapporterats hos ungefär 1 av 10 patienter som använt Aptivus. Vissa patienter som utvecklat hudutslag har också haft:

- ledvärk eller stelhet
- trånghet i halsen
- allmän klåda

Hos vissa patienter med avancerad HIV-infektion (AIDS) och som tidigare drabbats av HIV-relaterade infektioner, kan symptom på inflammation uppträda snabbt efter att behandlingen mot HIV har påbörjats. Man antar att dessa symptom beror på förbättring av kroppens immunsvär, vilket gör att kroppen kan kämpa mot infektioner, som tidigare kan ha varit dolda utan uppenbara symptom. Informera ditt barns läkare omedelbart, om du lägger märke till några symptom på infektion (till exempel feber, förstörade lymfkörtlar).

Förutom opportunistiska infektioner kan autoimmuna störningar (tillstånd där immunsystemet attackerar frisk kroppsvävnad) också förekomma efter att ditt barn börjar ta läkemedel för att behandla sin HIV infektion. Autoimmuna störningar kan inträffa flera månader efter behandlingsstart. Om du märker något symptom på infektion eller andra symptom som muskelsvaghet, svaghet som startar i händer eller fötter och som flyttar sig mot bålen, hjärtklappning, darrhänthet eller hyperaktivitet, informera ditt barns läkare omedelbart för att få nödvändig behandling.

Berätta för ditt barns doktor om ditt barn svimmat eller upplevt onormala hjärtslag. Aptivus tillsammans med låg dos ritonavir kan orsaka förändringar i ditt barns hjärtrytm och den elektriska aktiviteten i ditt barns hjärta. Dessa förändringar kan ses på ett EKG (elektrokardiogram).

Benproblem: Vissa patienter som får antiretroviral kombinationsbehandling kan utveckla en bensjukdom som heter osteonekros (benvävnad dör beroende på förlorad blodtillförsel till benet). Några av de många riskfaktorerna för att utveckla sjukdomen är: långvarig antiretroviral kombinationsbehandling, användning av kortikosteroider, alkoholkonsumtion, svår nedsättning av immunförsvaret och högre kroppsmasseindex. Tecken på osteonekros är stelhet i lederna och smärta (särskilt i höft, knä och axlar) och svårighet att röra sig. Tala om för ditt barns läkare om du upplever några av dessa symptom.

Barn och ungdomar

Aptivus ska varken användas av barn som är yngre än 2 år eller av ungdomar 12 år eller äldre.

Aptivus oral lösning innehåller vitamin E. Ditt barn bör inte använda något ytterligare vitamin E-tillskott.

Andra läkemedel och Aptivus

Tala om för ditt barns läkare eller apotekspersonal om ditt barn tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel, även receptfria.

Detta är **mycket viktigt**. Om ditt barn använder andra sorters mediciner samtidigt som Aptivus och ritonavir kan effekten av behandlingen förstärkas eller försvagas. Dessa effekter kallas interaktioner, och kan leda till allvarliga biverkningar, eller förhindra tillförlitlig kontroll av andra sjukdomstillstånd som ditt barn eventuellt har.

Interaktioner med andra HIV-läkemedel:

- etravirin tillhör en klass av HIV läkemedel som kallas icke-nukleosida omvända transkriptashämmare (NNRTI). Att ta Aptivus tillsammans med etravirin rekommenderas inte.
- abakavir och zidovudin. De tillhör en grupp HIV-mediciner som kallas nukleosida omvända transkriptashämmare (NRTI). Ditt barns läkare förskriver abakavir och zidovudin endast då det inte är lämpligt för ditt barn att använda andra NRTI.
- didanosin: Om ditt barn använder didanosin enterodragerade tabletter, bör ditt barn ta dem minst två timmar före eller efter Aptivus.
- emtricitabin: Om ditt barn tar emtricitabin ska ditt barns njurfunktion kontrolleras innan behandling med Aptivus påbörjas.
- rilpivirin: Om du använder rilpivirin kommer din läkare att övervaka din behandling noga.
- Proteashämmare (PI): Användning av Aptivus kan orsaka stora minskningar i blodnivåer av andra HIV-proteashämmare. Till exempel minskas proteashämmarna amprenavir, atazanavir, lopinavir och saquinavir.
Användning av Aptivus, tillsammans med atazanavir, kan påverka nivåerna i blodet av Aptivus och ritonavir så att de ökar kraftigt.
Ditt barns läkare kommer att överväga noggrant om barnet bör behandlas med kombinationer av Aptivus och proteashämmare.

Andra läkemedel som Aptivus kan interagera med är:

- p-piller/hormonersättningsbehandling (HRT): Om ditt barn använder p-piller för att förhindra graviditet ska barnet använda ytterligare eller en annan typ av preventivmedel (barriärpreventivmedel såsom kondomer). Generellt så rekommenderas det inte att man använder Aptivus, med ritonavir, tillsammans med p-piller eller hormonersättningsbehandling (HRT). Du bör kontrollera med ditt barns läkare om man önskar fortsätta använda p-piller eller HRT. Om ditt barn använder p-piller eller HRT finns en ökad risk för hudutslag när man använder Aptivus. Om utslag förekommer så är de oftast milda till måttliga. Du bör tala med ditt barns läkare då man kan behöva sluta tillfälligt med att använda Aptivus eller p-piller eller HRT.
- karbamazepin, fenobarbital och fenytoin (för behandling av epilepsi). De kan minska effekt av Aptivus.

- sildenafil, vardenafil, tadalafil (mediciner som används för att ge och bibehålla erektion). Effekten hos sildenafil och vardenafil ökar troligtvis då man använder dem med Aptivus. Tadalafil bör inte förskrivas förrän Aptivus har använts i 7 dagar eller mer.
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (protonpumpshämmare som används för att minska produktionen av magsyra i magsäcken)
- metronidazol (används vid behandling av infektioner)
- disulfiram (används för att behandla alkoholberoende)
- buprenorfin/naloxon (läkemedel för att behandla svår smärta)
- ciklosporin, tacrolimus, sirolimus (används för att förhindra avstötning av organ (immunosuppressivt))
- warfarin (används för att behandla och förebygga trombos)
- digoxin (används för att behandla hjärtarytmier och hjärtsvikt)
- antimykotiska läkemedel inklusive flukonazol, itrakonazol, ketokonazol eller vorikonazol

Följande läkemedel rekommenderas inte:

- flutikason (används vid behandling av astma)
- atorvastatin (används för att sänka kolesterolhalten i blodet)
- salmeterol (för långtidsbehandling av astma, förebyggande av bronkospasm vid KOL)
- bosentan (för behandling av högt blodtryck i lungartär)
- halofantrin eller lumefantrin (används för att behandla malaria)
- tolterodin (används för att behandla överaktiv blåsa (med symtom som tätare kissbehov, akut kissnödighet eller trängningsinkontinens))
- boceprevir och telaprevir (används för att behandla hepatit C)
- kobicistat och produkter som innehåller kobicistat (används för att öka effekten av HIV-läkemedel).

Aptivus kan leda till utebliven effekt av vissa mediciner. Dessa är:

- metadon, meperidin (petidin), används som morfinersättningsmedel

Ditt barns läkare kan vara tvungen att öka eller minska dosen hos andra mediciner som barnet använder tillsammans med Aptivus. Till exempel:

- rifabutin och klaritromycin (antibiotika)
- teofyllin (används vid behandling av astma)
- desipramin, trazodon och bupropion (används vid behandling av depression; bupropion används också som rökavvänjningsmedel)
- midazolam (vid injektion); midazolam är ett lugnande medel som används för behandling av oro och som hjälp vid insomning
- rosuvastatin eller pravastatin (används för att sänka kolesterolhalten i blodet)
- kolkicin (används för att behandla gikt hos patienter med normal njur- och leverfunktion)
- raltegravir (används för att behandla hiv-infektion)
- dolutegravir (används för att behandla hiv-infektion).

Om ditt barn använder aluminium-magnesiumbaserat, antacidum (för att behandla dyspepsi/gastroesofagal refluxsjukdom), bör tidsintervallet mellan Aptivus och antacida vara minst 2 timmar.

Tala om för ditt barns läkare om barnet får blodförtunnande läkemedel, eller om ditt barn tar vitamin E. Ditt barns läkare kanske önskar vidta vissa säkerhetsåtgärder i sådana fall.

Graviditet, amning och fertilitet

Om barnet är gravid eller ammar, du tror att ditt barn planerar att skaffa barn, rådfråga ditt barns läkare eller apotekspersonal innan du använder detta läkemedel. Det är inte känt om Aptivus är säkert att använda under graviditet. Ditt barn ska inte amma sin baby eftersom det är möjligt att

babyn blir HIV-infekterad genom bröstmjölken. Se även avsnitt 2, under ”p-piller/hormonersättningsbehandling (HRT)”.

Körförmåga och användning av maskiner

Några av biverkningarna som Aptivus ger (såsom yrsel och trötthet) kan påverka ditt barns förmåga att köra och använda maskiner. Om ditt barn påverkas, bör ditt barn inte köra eller använda maskiner.

3. Hur du tar Aptivus

Ge alltid ditt barn detta läkemedel enligt barnets läkares anvisningar. Rådfråga ditt barns läkare eller apotekspersonal om du är osäker. Ditt barn måste ta Aptivus tillsammans med ritonavir. Aptivus oral lösning ska tas med mat.

Dosen för barn i åldern 2 till 12 år räknas ut av läkaren. Den baseras på barnets kroppsytta i kvadratmeter. Dosen för barn bör inte överstiga 5 ml (500 mg) två gånger dagligen. Det är viktigt att ditt barns läkare informerar dig ordentligt om vilken dos ditt barn ska få. Du ska mäta upp den exakta dosen med hjälp av doseringssprutan och adaptern, enligt följande:

1. Kontrollera att den orala lösningen är genomskinlig (se nedan).
2. Öppna flaskan genom att pressa ner locket och vrida det i moturs riktning.
3. Ta bort sprutlocket som sitter på dossprutans spets (locket är inte fastsatt om det är första gången som sprutan används).
4. Sätt in dossprutan i adaptern som finns i flaskhalsen. Kontrollera att dossprutan är ordentligt isatt. Den maximala volymen som kan dras ut vid ett och samma tillfälle är 5 ml (motsvarar 500 mg tipranavir), vilket är den maximala engångsdosen för ett barn med kroppsytta större än 1,33 m².
5. Vänd flaskan uppochner och dra försiktigt ut rätt mängd av Aptivus oral lösning.
6. Töm försiktigt Aptivus oral lösning från sprutan i barnets mun.
7. Efter användning av dossprutan ska sprutlocket sättas fast igen.

Före användning av Aptivus ska du kontrollera att den orala lösningen är genomskinlig. Vid förekomst av kristaller syns ett papperstunt lager på botten då flaskan förvaras upprätt. Det kan finnas andra partiklar på flaskans botten. En liten mängd kristaller påverkar inte styrkan eller säkerheten hos ditt barns medicin.

Du bör lämna tillbaka flaskan till apotekspersonalen eller ditt barns läkare för utbyte så snart som möjligt om:

- det finns mer än ett tunt kristallager på flaskans botten, eller
- du är osäker på mängden kristaller som du kan se
- några andra partiklar är synliga

Tills att du har bytt flaskan bör du fortsätta ge barnet dess vanliga doser av Aptivus oral lösning.

Ditt barn kommer alltid att behöva använda Aptivus tillsammans med andra antiretrovirala läkemedel. Du ska följa instruktionerna för dessa läkemedel som finns i bipacksedlarna som medföljer förpackningarna.

Ditt barn ska fortsätta använda Aptivus så länge barnets läkare rekommenderar det. Vid 12 års ålder ska barn som behandlas med Aptivus byta från oral lösning till kapslarna.

Om ditt barn har tagit för stor mängd av Aptivus

Informera ditt barns läkare så fort som möjligt om barnet använder mer än den förskrivna dosen Aptivus.

Om ditt barn har glömt att ta Aptivus

Om ditt barn missar en dos av Aptivus eller ritonavir med mer än 5 timmar, hoppa över denna dos och ge sedan nästa dos av Aptivus och ritonavir vid nästa ordinarie tidpunkt. Om en dos av Aptivus och/eller ritonavir är mindre än 5 timmar försenad ska du ge den på en gång. Ge sedan nästa planerade dos av Aptivus och ritonavir som vid nästa ordinarie tidpunkt.

Ge inte dubbel dos för att kompensera för glömd dos.

Om ditt barn slutar att ta Aptivus

Det har påvisats att om alla doser tas vid rätt tillfällen:

- ökar effekten av ditt barns antiretrovirala kombinationsbehandling kraftigt
- minskar risken att barnets HIV blir resistent mot antiretroviral medicin

Det är därför viktigt att ditt barn fortsätter ta Aptivus på rätt sätt, som angetts ovan. Sluta INTE använda Aptivus utom i de fall barnets läkare instruerar barnet att göra det.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta barnets läkare eller apotekspersonal.

4. Eventuella biverkningar

Under hiv-behandling kan viktökning och ökade nivåer av blodfetter och blodsocker förekomma. Detta hänger delvis ihop med återställd hälsa och livsstil, men när det gäller blodfetter kan det ibland finnas ett samband med hiv-läkemedlen. Ditt barns läkare kommer att göra tester för att hitta sådana förändringar.

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar men alla användare behöver inte få dem.

Det är svårt att skilja mellan:

- biverkningar orsakade av Aptivus
- biverkningar orsakade av andra mediciner som ditt barn använder
- komplikationer till följd av HIV-infektionen.

Av den anledningen är det viktigt att du berättar för ditt barns läkare om förändringar i barnets hälsotillstånd.

Allvarliga biverkningar som har samband med Aptivus:

- Avvikande leverfunktion
 - Hepatit och leverförfettning
 - Leversvikt. Detta kan leda till döden.
 - Förhöjda koncentrationer i blodet av bilirubin (bildas vid nedbrytning av hemoglobin)

Du ska kontakta ditt barns läkare om barnet upplever:

- Nedsatt aptit
 - Illamående
 - Kräkningar och/eller gulsot
- som kan vara tecken på avvikande leverfunktion
- Blödning
 - *Blödning i hjärnan. Detta kan leda till permanent invaliditet eller död, och har rapporterats av några patienter som behandlats med Aptivus i kliniska studier. Hos huvuddelen av dessa patienter kan blödningarna ha haft andra orsaker. De hade t ex andra medicinska åkommor eller fick andra läkemedel som kan ha orsakat blödningen.

Eventuella biverkningar:

Mycket vanliga: kan påverka mer än 1 av 10 människor

- Diarré
- Illamående

Vanliga: kan påverka upp till 1 av 10 människor

- Kräkning
- Buksmärta (magont)
- Väderspänningar
- Trötthet
- Huvudvärk
- Milda hudutslag t ex med nässelfeber eller med platta eller upphöjda små röda prickar
- Ökade blodfetter
- Dyspepsi

Mindre vanliga: kan påverka upp till 1 av 100 människor

- Färre röda och vita blodkroppar
- Färre blodplättar
- Allergiska (överkänslighetsreaktioner)
- Nedsatt aptit
- Diabetes
- Ökat blodsocker
- Ökade nivåer i blodet av kolesterol
- Sömlöshet och andra sömnstörningar
- Sömnighet
- Yrsel
- Domning och/eller smärta i fötter eller händer
- Andningssvårigheter
- Halsbränna
- Inflammation i bukspottkörteln
- Hudinflammation
- Klåda
- Muskelkramper
- Muskelsmärta
- Njursjukdom
- Influensaliknande symtom (känna sig sjuk)
- Feber
- Viktnedgång
- Ökad halt i blodet av bukspottkörtelns enzym amylas
- Ökad leverenzymaktivitet
- Hepatit med levercellsskada, orsakat av ett toxin

Sällsynta: kan påverka upp till 1 av 1 000 människor

- Leversvikt (inklusive dödlig utgång)
- Hepatit
- Leverförfettnig
- Ökad halt av bilirubin i blodet (en nedbrytningsprodukt av hemoglobin)
- Dehydrering (när kroppen inte har tillräckligt med vatten)
- Avmagring i ansiktet
- Blödning i hjärnan* (se ovan)
- Ökad halt i blodet av bukspottkörtelns enzym lipas

Ytterligare information om eventuella biverkningar relaterade till kombinerad antiretroviral behandling:

- Blödningar
 - Ökad blödning. Om ditt barn har hemofili typ A eller B kan barnet uppleva ökad blödning. Detta kan förekomma i huden eller lederna. Om ditt barn upplever ökad blödning bör du kontakta barnets läkare genast.

Muskelförändringar

Muskelsmärta, ömhet och svaghet har rapporterats. Dessa har förekommit särskilt när Aptivus eller andra proteashämmare och tas tillsammans med nukleosidanaloger. I sällsynta fall har dessa muskelförändringar varit allvarliga, och involverat nedbrytning av muskelvävnad (rhabdomyolys).

Ytterligare biverkningar hos barn och ungdomar

De flesta vanliga biverkningar var i allmänhet likartade som de som beskrivs hos vuxna. Kräkningar, utslag och feber observerades oftare hos barn än hos vuxna.

Rapportering av biverkningar

Om ditt barn får biverkningar, tala med ditt barns läkare eller apotekspersonal. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur Aptivus ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på flaskan efter ”EXP”. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Förvaras mellan 15 °C och 25 °C. Förvaras i skydd mot kyla. Får ej frysas. När flaskan har öppnats måste ditt barn använda medicinen inom 60 dagar. Skriv datum när flaskan öppnades på etiketten och/eller ytterkartongen. Förvara flaskan i ytterkartongen.

Om du upptäcker mer än ett tunt lager av kristaller på flaskans botten bör du:

- ge nästa dos
- lämna tillbaka flaskan till apotekspersonalen eller läkaren så snart som möjligt så att du kan få en ny flaska.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga apotekspersonalen hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är tipranavir. Varje ml innehåller 100 mg tipranavir.
- Övriga innehållsämnen är makrogol, vitamin E polyetylenglykolsuccinat, renat vatten, propylenglykol, mono/diglycerider av kaprylsyra/kaprinsyra, sukralos, askorbinsyra, mint och kola smakämnen.

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

Aptivus oral lösning är en klar gul vätska.

Aptivus oral lösning finns i bärnstensfärgad glasflaska innehållande 95 ml oral lösning. En 5 ml-spruta och adapter medföljer för att underlätta dosering.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

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

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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 6 128 000

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialasTel: +370 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-7870

Polska

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

Portugal

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 302 28 00

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

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

Denna bipacksedel godkändes senast {MM/ÅÅÅÅ}

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>.