

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aptivus 250 mg lágy kapszula

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

250 mg tipranavirt tartalmaz lágy kapszulánként.

Ismert hatású segédanyagok: Lágy kapszulánként:

100,0 mg etanolt, 455,0 mg makrogol-glicerín-ricinoleátot, 12,6 mg szorbitot tartalmaz lágy kapszulánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Lágy kapszula.

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

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Aptivus, alacsony dózisú ritonavirrel együtt alkalmazva, a HIV-1-fertőzés kombinált antiretrovirális kezelésére javallott a több proteázinhibitorra rezisztens vírussal fertőzött, korábban már többszörösen kezelt felnőtt és 12 éves, vagy ennél idősebb serdülő betegeknél, akik testfelülete (Body Surface Area, BSA) $\geq 1,3 \text{ m}^2$ vagy testtömege $\geq 36 \text{ kg}$. Az Aptivus csak azoknál a betegeknél alkalmazható kombinált antiretrovirális kezelés részeként, akiknél más terápiás lehetőség nincs.

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

4.2 Adagolás és alkalmazás

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

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

Adagolás

Felnőttek és serdülők (12–18 éves, $\geq 36 \text{ kg}$ testtömegű vagy $\geq 1,3 \text{ m}^2$ testfelületű)

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

A testfelület (BSA) kiszámítása:

$$\text{Mosteller – képlet: } BSA (m)^2 = \sqrt{\frac{\text{Magasság (cm)} \times \text{Testtömeg(kg)}}{3600}}$$

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

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

Kihagyott dózis

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

Idősek

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

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

Májkárosodás

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

Vesekárosodás

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

Gyermekek és serdülők

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

Tizenkét év alatti gyermekek számára a megfelelő dózismódosítás Aptivus lágy kapszulával nem érhető el.

Az Aptivus kapszula nem alkalmazható 12 évesnél fiatalabb gyermekeknél, mert nem állnak rendelkezésre olyan klinikai adatok, amelyek alátámasztanák a készítmény ezen korcsoportnál való alkalmazását.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Az alacsony dózisu ritonavirrel együtt adott Aptivus lágy kapszulát étkezés közben kell bevenni (lásd 5.2 pont).

Az Aptivus lágy kapszulát egészben kell lenyelni, és tilos felnyitni vagy szétrágni.

4.3 Ellenjavallatok

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

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

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

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

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

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

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

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

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

Májkárosodás

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

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

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

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

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

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

A májműködés ellenőrzése

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

Korábban nem kezelt („naív”) betegek

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

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

Vesekárosodás

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

Haemophilia

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

Vérzés

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

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

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

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

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

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

Testtömeg- és anyagcsere-paraméterek

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

Immunreaktivációs szindróma

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

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

Bőrkiütés

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

Osteonecrosis

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

Kölcsönhatások

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

Abakavir és zidovudin

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

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

Orális fogamzásgátlók és ösztrogének

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

Görcsgátlók

Karbamazepin, fenobarbitál és fenitoin rendelésekor körültekintés szükséges. Az ezeket a szereket egyidejűleg szedő betegeknél a tipranavir-plazmakoncentráció csökkenése miatt lehet, hogy az Aptivus kevésbé hatásos (lásd 4.5 pont).

Halofantrin, lumefantrin

Metabolikus profiljuk és torsades de pointes-t indukáló képességük miatt a halofantrin és a lumefantrin együttadása Aptivus-szal és alacsony dóziséjú ritonavirrel nem javasolt (lásd 4.5 pont).

Diszulfiram/metronidazol

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

Flutikazon

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

Atorvasztatin

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

Omeprazol és egyéb protonpumpagátlók

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

Kolhicin

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

Szalmeterol

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

Boszentán

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

Figyelmeztetés bizonyos segédanyagokra

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

Ez a készítmény 100 mg alkoholt (etanolt) tartalmaz kapszulánként. A készítmény 250 mg-jában (azaz egy kapszulában) található alkoholmennyiség kevesebb mint 3 ml sörnek vagy 1 ml bornak felel meg. A készítményben található kis mennyiségű alkohol semmilyen észlelhető hatást nem okoz.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Az Aptivus kölcsönhatásprofilja alacsony dóziséjú ritonavirrel együttadva komplex, és rendkívüli figyelmet igényel, különösen más antiretrovirális szerrel történő kombináció esetén.

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

A tipranavir metabolikus profilja

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

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

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

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

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

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

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

Az interakciók táblázatos áttekintése

Az Aptivus és egyéb gyógyszerek együttes alkalmazásakor létrejövő kölcsönhatások az alábbi táblázatban találhatók (jelölések: „↑” növekedés, „↓” csökkenés, „↔” nincs változás, naponta egyszer, naponta kétszer, „Cr” a koncentráció az adagolási intervallum végén).

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

A gyógyszerek terápiás terület szerint	A kölcsönhatás és a geometriai átlag változása (%)	Ajánlások az együttes alkalmazásra vonatkozóan
Fertőzésellenes szerek		
Antiretrovirális szerek		
Nukleozid- és nukleotid reverztranszkriptáz-gátlók (NRTI-k)		
Mivel a nukleozid- és a nukleotid-analógoknak nincs jelentős hatásuk a P450 enzimrendszerre, nincs szükség a Aptivus dózisének módosítására, ha az említett szerekkel együtt kerül alkalmazásra.		
Abakavir 300 mg naponta kétszer (TPV/ritonavir 750/100 mg naponta kétszer)	Abakavir C_{max} ↓ 46% Abakavir AUC ↓ 36% A csökkenés klinikai jelentősége nem tisztázott, de az abakavir hatásossága csökkenhet. A mechanizmus nem ismert.	Az alacsony dózisé ritonavirrel együtt adott Aptivus együttes alkalmazása abakavirrel nem javasolt, hacsak nem áll rendelkezésre más, a beteg kezelésére alkalmas NRTI. Ilyen esetekben az abakavir dózisének módosítása nem javasolható (lásd 4.4 pont).
Didanozin 200 mg naponta kétszer, ≥ 60 ttkg (TPV/ritonavir 250/200 mg naponta kétszer) – 125 mg naponta kétszer, < 60 ttkg (TPV/ritonavir 750/100 mg naponta kétszer)	Didanozin C_{max} ↓ 43% Didanozin AUC ↓ 33% Didanozin C_{max} ↓ 24% Didanozin AUC ↔ A didanozinszint csökkenés klinikai jelentőségét nem állapították meg. A mechanizmus nem ismert.	Az enteroszolvens bevonatú didanozin és az alacsony dózisé ritonavirrel együtt adott Aptivus lágy kapszula adagolása a formulálás következtében fellépő inkompatibilitás elkerülése érdekében legalább két óra különbséggel történjen.
Emtricitabin Nem végeztek gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot	A renális transzporterekkel való potenciális kölcsönhatások nem zárhatók ki teljes mértékben.	Normál vesefunkciójú betegeknél a dózismódosítás nem szükséges. Az emtricitabin ritonavirrel együtt adott Aptivusszal való együttes alkalmazása esetén a vesefunkciót az együttes alkalmazás megkezdése előtt ellenőrizni kell.
Lamivudin 150 mg naponta kétszer (TPV/ritonavir 750/100 mg naponta kétszer)	Klinikailag jelentős kölcsönhatást nem figyeltek meg.	Dózismódosítás nem szükséges.
Sztavudin 40 mg naponta kétszer ≥ 60 kg 30 mg naponta kétszer < 60 kg (TPV/ritonavir 750/100 mg naponta kétszer)	Klinikailag jelentős kölcsönhatást nem figyeltek meg.	Dózismódosítás nem szükséges.
Zidovudin 300 mg naponta kétszer (TPV/ritonavir 750/100 mg naponta kétszer)	Zidovudin C_{max} ↓ 49% Zidovudin AUC ↓ 36% A csökkenés klinikai jelentősége nem tisztázott, de a zidovudin hatékonyságát csökkentheti. A mechanizmus nem ismert.	Az alacsony dózisé ritonavirrel együtt adott Aptivus együttes alkalmazása zidovudinnal nem javasolt, hacsak nem áll rendelkezésre más, a beteg kezelésére alkalmas NRTI. Ilyen esetekben a zidovudin dózisének módosítása nem javasolható (lásd 4.4 pont).

Tenofovir 300 mg naponta egyszer (TPV/ritonavir 750/200 mg naponta kétszer)	Klinikailag jelentős kölcsönhatást nem figyeltek meg.	Dózismódosítás nem szükséges.
Nem nukleozid reverz transzkriptáz-inhibitorok (NNRTI):		
Efavirenz 600 mg naponta egyszer	Klinikailag jelentős kölcsönhatást nem figyeltek meg.	Dózismódosítás nem szükséges.
Etravirin	Etravirin $C_{\max}$ ↓ 71% Etravirin AUC ↓ 76% Etravirin $C_{\min}$ ↓ 82% Az etravirin ritonavirrel együtt adott Aptivusszal való együttes alkalmazása az etravirin expozíció csökkenését okozta, ami jelentősen ronthatta az etravirin virológiai válaszát.	A ritonavirrel együtt adott Aptivus együttes alkalmazása etravirinnel nem javasolt.
Nevirapin Nem végeztek specifikus gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot.	Egy IIa fázisú vizsgálatból származó, HIV-betegekkel kapcsolatosan rendelkezésre álló, korlátozott adatok arra utalnak, hogy nem várható jelentős kölcsönhatás a nevirapin és a TPV/ritonavir között. Mi több, a TPV/ritonavir és egy másik NNRTI-vel (efavirenz) végzett vizsgálat sem mutatott ki semmilyen, klinikai jelentőséggel bíró kölcsönhatást (lásd fent).	Dózismódosítás nem szükséges.
Rilpivirin Nem végeztek specifikus gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot.	A rilpivirinnel együtt adott néhány ritonavirrel felerősített proteázinhibitor megnövelte a rilpivirin plazmakoncentrációját.	A rilpivirin toxicitás jeleinek szoros monitorozása valamint dózisének módosítása is javasolt a ritonavirrel együtt adott Aptivusszal való együttes alkalmazásakor.
Proteázinhibitorok (PI-k)		
<u>A jelenlegi kezelési irányelvek szerint a proteázinhibitorokkal történő együttes alkalmazás nem javasolt.</u>		
Amprenavir/ritonavir 600/100 mg naponta kétszer	Amprenavir $C_{\max}$ ↓ 39% Amprenavir AUC ↓ 44% Amprenavir $C_{\min}$ ↓ 55% Az amprenavir koncentrációjában megfigyelt csökkenés klinikai jelentősége nem tisztázott. A mechanizmus nem ismert.	Az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott Aptivus együttes alkalmazása amprenavir/ritonavirrel nem javasolt. Ha a kombinációt mindenképpen szükségesnek ítélik, az amprenavir plazmaszintjének monitorozása kifejezetten javasolt (lásd 4.4 pont).

Atazanavir/ritonavir 300/100 mg naponta egyszer (TPV/ritonavir 500/100 mg naponta kétszer)	Atazanavir $C_{\max}$ ↓ 57% Atazanavir AUC ↓ 68% Atazanavir $C_{\min}$ ↓ 81% A mechanizmus nem ismert. Tipranavir $C_{\max}$ ↑ 8% Tipranavir AUC ↑ 20% Tipranavir $C_{\min}$ ↑ 75% Az atazanavir/ritonavir gátolja, a tipranavir/ritonavir indukálja a CYP 3A4-t.	Az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott Aptivus együttes alkalmazása atazanavir/ritonavirrel nem javasolt. Ha mégis szükségesnek ítélik a gyógyszerek együttadását, a tipranavir biztonságosságának szoros monitorozása, és az atazanavir plazmakoncentrációjának rendszeres ellenőrzése feltétlenül szükséges (lásd 4.4 pont).
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg naponta kétszer	Lopinavir $C_{\max}$ ↓ 47% Lopinavir AUC ↓ 55% Lopinavir $C_{\min}$ ↓ 70% A lopinavir koncentrációjában megfigyelt csökkenés klinikai jelentősége nem tisztázott. A mechanizmus nem ismert.	Az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott Aptivus együttes alkalmazása lopinavir/ritonavirrel nem javasolt. Ha mégis szükségesnek ítélik a kombináció alkalmazását, a lopinavir plazmakoncentrációjának rendszeres ellenőrzése feltétlenül szükséges (lásd 4.4 pont).
Szakvinavir/ritonavir 600/100 mg naponta egyszer	Szakvinavir $C_{\max}$ ↓ 70% Szakvinavir AUC ↓ 76% Szakvinavir $C_{\min}$ ↓ 82% A szakvinavir koncentrációjában megfigyelt csökkenés klinikai jelentősége nem tisztázott. A mechanizmus nem ismert.	Az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott Aptivus együttes alkalmazása szakvinavir/ritonavirrel nem javasolt. Ha mégis szükségesnek ítélik a kombináció alkalmazását, a szakvinavir plazmakoncentrációjának rendszeres ellenőrzése feltétlenül szükséges (lásd 4.4 pont).
A felsoroltaktól különböző, egyéb proteázgátlók	Az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott tipranavir és a fent felsorolt proteázinhibitorokon kívüli proteázinhibitorok közötti kölcsönhatásra vonatkozó adatok jelenleg nem állnak rendelkezésre.	Az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott Aptivus proteázinhibitorokkal történő együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont)

Fúziógátlók		
Enfuvirtid Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatot nem végeztek.	Az alacsony dózisu ritonavirrel együtt adott tipranavirt enfuvirtiddel, illetve enfuvirtid nélkül alkalmazó vizsgálatokban megfigyelték, hogy a tipranavir dinamikus egyensúlyi állapotú minimális plazmaszintje az enfuvirtidet is kapó betegek esetében 45%-kal volt magasabb az enfuvirtidet nem kapó betegekéhez képest. Az AUC- és C_{max} -értékekre vonatkozó információ nem áll rendelkezésre. Farmakokinetikai kölcsönhatás elvileg nem várható, és interakciókat kontrollós kölcsönhatás-vizsgálatokban sem észleltek.	A megfigyelések klinikai jelentősége, különösen a tipranavir/ritonavir biztonságossági profilja vonatkozásában továbbra sem ismert. Mindemellett a RESIST-vizsgálatból származó klinikai adatok nem utaltak a tipranavir/ritonavir biztonságossági profiljának semmilyen jelentős eltérésére, ha azt enfuvirtiddel kombinálták és ha az enfuvirtid nélkül tipranavir/ritonavirrel kezelt betegekkel hasonlították össze.
Integráz-szátranszfer-inhibitorok		
Raltegravir 400 mg naponta kétszer	Raltegravir C_{max} ↔ Raltegravir AUC 0-12 ↔ Raltegravir C12: ↓ 45% A C12 csaknem felére való csökkenése ellenére a kombinációval végzett korábbi klinikai vizsgálatok nem igazoltak károsító hatást. A tipranavir/r hatásmechanizmusa valószínűleg glukoronozil-transzferáz indukció.	Nincs különleges dózismódosítási ajánlás, ha az Aptivus-szal együtt adott ritonavirt naponta kétszer 400 mg raltegravirrel adják. A raltegravir egyéb dózisainál el kell olvasni a raltegravir vonatkozó kisézőiratait.
Dolutegravir 50 mg naponta kétszer	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% C_t ↓ 76% (az UGT1A1 és CYP3A enzimek indukciója)	A dolutegravir ajánlott adagja felnőtteknek naponta kétszer 50 mg a tipranavir/ritonavir-kombinációval való együttes alkalmazás esetén. Integrázgátló csoporttal szembeni rezisztencia esetén ezt a kombinációt kerülni kell (lásd a dolutegravir alkalmazási előírását).

Farmakokinetikai hatásfokozók		
Kobicisztát és kobicisztát-tartalmú készítmények	A tipranavir kobicisztáttal való együtt adásakor az expozíciók határozottan alacsonyabbak az alacsony dózisú ritonavirrel felerősített tipranavirrel összehasonlítva.	Az Aptivusszal együtt adott ritonavirt nem szabad együtt alkalmazni kobicisztát-tal vagy kobicisztát-tartalmú készítményekkel.
Gombaellenes szerek		
Flukonazol 200 mg naponta egyszer (az első napon) majd 100 mg naponta egyszer	Flukonazol ↔ Tipranavir C _{max} ↑ 32% Tipranavir AUC ↑ 50% Tipranavir C _{min} ↑ 69% A mechanizmus nem ismert.	Dózismódosítás nem szükséges. 200 mg/nap-nál nagyobb adagban történő alkalmazása nem javasolt.
Itrakonazol Ketokonazol Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatot nem végeztek.	Elméleti megfontolások alapján a tipranavir és a vele együtt adott alacsony dózisú ritonavir várhatóan növeli az itraconazol vagy ketokonazol koncentrációit. Elméleti megfontolások alapján a tipranavir- illetve ritonavir-koncentráció várhatóan megnő az itraconazzal vagy ketokonazzal történő együttes alkalmazásuk során.	Az itraconazolt vagy ketokonazolt körültekintéssel kell alkalmazni (200 mg/nap-nál nagyobb dózisok nem javasoltak).
Vorikonazol Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatot nem végeztek.	Mivel a vorikonazol metabolizmusában több CYP izoenzim-rendszer vesz részt, az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott tipranavirrel kialakuló kölcsönhatások előrejelzése nehéz.	A vorikonazol alacsony dózisú ritonavirrel történő együttes alkalmazásakor megfigyelt kölcsönhatások alapján (lásd a vorikonazol Alkalmazási előírását), a tipranavir/ritonavir és vorikonazol együttes alkalmazását kerülni kell, hacsak az előny/kockázat mérlegelése nem igazolja a vorikonazol alkalmazásának szükségességét.

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

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

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

HMG-CoA-reduktázinhibitorok		
Atorvasztatin 10 mg naponta egyszer	Atorvasztatin $C_{\max}$ ↑ 8,6-szeres Atorvasztatin AUC ↑ 9,4-szeres Atorvasztatin $C_{\min}$ ↑ 5,2-szeres Tipranavir ↔ A tipranavir/ritonavir gátolja a CYP3A4-et.	Az atorvasztatin együttes alkalmazása alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott Aptivus-szal nem javasolt. Egyéb HGM-CoA reduktáz-inhibitorok, pl. pravasztatin, fluvasztatin vagy rozuvasztatin alkalmazását kell megfontolni (lásd még 4.4 pont, valamint a rozuvasztatinra és a pravasztatinra vonatkozó előírásokat). Azokban az esetekben, amikor együttes alkalmazás javasolt, a napi 10 mg-os atorvasztatin adag nem léphető túl. Javasolt a kezelést a legalacsonyabb dózissal kezdeni és gondos klinikai monitorozás szükséges (lásd 4.4 pont).
Rozuvasztatin 10 mg naponta egyszer	Rozuvasztatin $C_{\max}$ ↑ 123% Rozuvasztatin AUC ↑ 37% Rozuvasztatin $C_{\min}$ ↑ 6% Tipranavir ↔ A mechanizmus nem ismert.	Az Aptivus és az alacsony dózisú ritonavir kombinációval egyidejűleg alkalmazott rozuvasztatin adagolását a lehető legalacsonyabb dózissal kell kezdeni (5 mg naponta) és a rozuvasztatin Alkalmazási előírásában leírt tünetek gondos klinikai megfigyelése mellett, dózistitrálással kell elérni a célértéket.
Pravasztatin Gyógyszerköcsönhatási vizsgálatot nem végeztek.	A pravasztatin és rozuvasztatin hasonlóságot mutató eliminációját alapul véve a TPV/ritonavir feltehetően növeli a pravasztatin plazmaszintjét. A mechanizmus nem ismert.	Az Aptivus és az alacsony dózisú ritonavir kombinációval egyidejűleg alkalmazott pravasztatin adagolását a lehető legkisebb dózissal kell kezdeni (10 mg naponta) és a pravasztatin Alkalmazási előírásában leírt tünetek gondos klinikai megfigyelése mellett, dózistitrálással kell elérni a célértéket.
Szimvasztatin, lovasztatin Gyógyszerköcsönhatási vizsgálatot nem végeztek.	A HMG-CoA reduktáz inhibitor szimvasztatin és a lovasztatin metabolizmusa nagymértékben függ a CYP3A enzimtől.	Az Aptivus és az alacsony dózisú ritonavir szimvasztatinnal vagy lovasztatinnal történő együttes alkalmazása a myopathia, köztük a rhabdomyolysis fokozott kockázata miatt ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

GYÓGYNÖVÉNYKÉSZÍTMÉNYEK		
Közönséges orbáncfű (<i>Hypericum perforatum</i>) Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatot nem végeztek.	A tipranavir plazmaszintje csökkenhet orbáncfűvet (<i>Hypericum perforatum</i>) tartalmazó gyógynövénykészítmény egyidejű adása esetén. Ezt az orbáncfűnek a gyógyszereket metabolizáló enzimekre gyakorolt serkentő hatása okozza.	Az orbáncfű tartalmú gyógynövénykészítményeket nem szabad az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott Aptivus-szal együtt alkalmazni. Az Aptivus/ritonavir együttes alkalmazása orbáncfűvel várhatóan csökkenti a tipranavir és a ritonavir koncentrációját, és szuboptimális tipranavirszintet eredményezhet, ami a virológiai válasz elmaradásához és esetleg tipranavir-rezisztenciához vezethet.
Inhalációs béta-agonisták		
Szalmeterol	Az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott tipranavir megnövelheti a szalmeterollal összefüggő cardiovascularis nemkívánatos események (pl. QT megnyúlása, palpitatio és sinus tachycardia) kockázatát. A tipranavir/r gátolja a CYP3A4-et.	Alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott Aptivus-szal való együttes alkalmazása nem ajánlott.
Orális fogamzásgátlók/ösztrogének		
Etinil-ösztradiol 0,035 mg / Noretinron 1,0 mg naponta egyszer (TPV/ritonavir 750/200 mg naponta kétszer)	Etinil-ösztradiol C_{max} ↓ 52% Etinil-ösztradiol AUC ↓ 43% A mechanizmus nem ismert. Noretindron C_{max} ↔ Noretindron AUC ↑ 27% Tipranavir ↔	Az egyidejű alkalmazás az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott Aptivus-szal nem javasolt. Alternatív vagy kiegészítő fogamzásgátló módszert kell alkalmazni, ha az ösztrogén alapú orális fogamzásgátlót együtt adják Aptivus-szal és alacsony dózisú ritonavirrel. Hormonpótló kezelésként ösztrogént alkalmazó betegeknél ellenőrizni kell az ösztrogénhiány okozta klinikai panaszokat és tüneteket (lásd 4.4 és 4.6 pont).

Foszfodiészteráz 5-(PDE5)-inhibitorok		
Szildenafil Vardenafil Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatot nem végeztek.	Az APTIVUS és az alacsony dózisú ritonavir együtt adva a PDE5-inhibitorokkal várhatóan lényegesen megnöveli a PDE5 koncentrációját, és ezáltal a PDE5-inhibitorral összefüggő mellékhatások, pl. a hypotensio, a látászavarok és a priapismus fokozódását okozhatja. A tipranavir/r gátolja a CYP3A4-et.	Fokozott körültekintést igényel a foszfodiészteráz (PDE5)-inhibitor sildenafil vagy vardenafil felírása az Aptivus-t és alacsony dózisú ritonavirt szedő betegek részére. Az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott Aptivus-szal együtt alkalmazható biztonságos és hatásos dózist még nem állapították meg. Megnöhet a PDE5 inhibitorokkal összefüggő nemkívánatos események (pl. látási zavarok, hypotonia, megnyúlt erectio és syncope) potenciálja. A sildenafil ritonavirrel együtt adott Aptivus-szal való együttes alkalmazása pulmonalis artériás hypertonia esetén ellenjavallt.
Tadalafil 10 mg naponta egyszer	első adag Tadalafil C_{max} ↓ 22% első adag Tadalafil AUC ↑ 133% Az tipranavir /ritonavir gátolja és indukálja a CYP3A4-et Tadalafil dinamikus egyensúlyi állapotú C_{max} ↓ 30% Tadalafil dinamikus egyensúlyi állapotú AUC ↔ A tipranavir farmakokinetikai paramétereiben nem figyeltek meg klinikailag jelentős változásokat.	A tadalafilt legalább 7 napos Aptivus /ritonavir adagolását követően javasolt felírni. Az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott Aptivus-szal együtt alkalmazható biztonságos és hatásos dózist még nem állapították meg. Megnöhet a PDE5 inhibitorokkal összefüggő nemkívánatos események (pl. látási zavarok, hypotonia, megnyúlt erectio és syncope) potenciálja.
Kábító fájdalomcsillapítók		
Metadon 5 mg naponta egyszer	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% A mechanizmus nem ismert.	A betegnél figyelni kell az ópiát-megvonási szindróma tüneteit. Szükség lehet a metadon dózisának emelésére.
Meperidin Gyógyszerkölsönhatási vizsgálatot nem végeztek.	A tipranavir az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adva várhatóan csökkenti a meperidin, és növeli a normeperidin-metabolit koncentrációját.	A meperidin dózisának emelése és hosszútávú alkalmazása alacsony dózisú ritonavirrel és a tipranavirrel a fájdalomcsillapító és központi idegrendszert stimuláló hatással is bíró (pl. görcsök) normeperidin-metabolit szintjének emelkedése miatt nem javasolt.

Buprenorfin/ Naloxon	Buprenorfin ↔ Norbuprenorfin AUC ↓ 79% Norbuprenorfin C _{max} ↓ 80% Norbuprenorfin C _{min} ↓ 80%	A norbuprenorfin aktív metabolit szintjének csökkenése miatt a Aptivus és az alacsony dózisú ritonavir együttadása buprenorfin/ Naloxonnal a buprenorfin klinikai hatékonyságának csökkenését eredményezheti. Ezért a betegnél figyelni kell az ópiát-megvonási szindróma tüneteit.
Immunszuppresszánsok		
Ciklosporin Takrolimusz Szirolimusz Gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatot nem végeztek.	A ciklosporin, takrolimusz vagy szirolimusz koncentrációi tipranavir és alacsony dózisú ritonavirrel történő együttadásuk esetén az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott tipranavir CYP3A-ra és P-gp-re (P-glikoproteinre) kifejtett ellentmondásos hatása miatt nem jósolhatók meg.	A vérszintek stabilizálásáig ezen gyógyszerek koncentrációjának gyakoribb monitorozása javasolt.
Véralvadásgátlók		
Warfarin 10 mg naponta egyszer	Első adag tipranavir/ritonavir: S-warfarin C _{max} ↔ S-warfarin AUC ↑ 18% Dinamikus egyensúlyi állapotú tipranavir/ritonavir: S-warfarin C _{max} ↓ 17% S-warfarin AUC ↓ 12% A CYP 2C9 gátlódik az első adag tipranavir/ritonavir mellett, míg a dinamikus egyensúlyi állapotú tipranavir/ritonavir mellett a CYP 2C9 indukálódik.	Az Aptivus és alacsony dózisú ritonavir kombináció warfarinnal történő együttes alkalmazása során változhat az INR (International Normalized Ratio) értéke, valamint a véralvadásgátlás (trombogén hatás), és fokozódhat a vérzés kockázata. A warfarin és a tipranavir együttes alkalmazásakor szoros klinikai és biológiai monitorozás (INR mérések) javasolt.
Antacidumok		
Alumínium és magnézium alapú antacidum	Tipranavir C _{max} ↓ 25% Tipranavir AUC ↓ 27% A mechanizmus nem ismert.	Az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott Aptivus és az antacida alkalmazása között legalább 2 órának kell eltelnie.

Protonpumpagátlók (PPI-k)		
Omeprazol 40 mg naponta egyszer	Omeprazol $C_{\max}$ ↓ 73% Omeprazol AUC ↓ 70% Hasonló hatásokat figyeltek meg az S-enantiomer, az ezomeprazol esetében. A tipranavir/ritonavir indukálja a CYP 2C19-et. Tipranavir ↔	Az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott Aptivus kombinációját sem az omeprazollal, sem az ezomeprazollal nem javasolt együtt alkalmazni (lásd 4.4 pont). Ha ez elkerülhetetlen, akkor megfontolható mind az omeprazol mind az ezomeprazol adagjának növelése. Nem állnak rendelkezésre olyan adatok, amelyek azt mutatnák, hogy az omeprazol vagy az ezomeprazol adagjának módosítása közömbösítené a megfigyelt farmakokinetikai kölcsönhatást. Az omeprazol, illetve az ezomeprazol javasolt maximális adagjait lásd a megfelelő alkalmazási előírásban. A tipranavir/ritonavir adagját nem szükséges módosítani.
Lanzoprazol Pantoprazol Rabeprazol Gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot nem végeztek.	A tipranavir/ritonavir és a protonpumpagátlók metabolikus profilja alapján kölcsönhatás várható. Mivel a tipranavir/ritonavir gátolja a CYP 3A4-et és indukálja a CYP 2C19-et, nehéz előrejelezni a lanzoprazol- és a pantoprazol-koncentrációkat. A rabeprazol plazmakoncentrációja csökkenhet a tipranavir/ritonavir CYP 2C19-re gyakorolt indukáló hatása következtében.	Az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott Aptivus és a protonpumpagátlók együttes alkalmazása nem javasolt (lásd 4.4 pont). Ha az együttes alkalmazást elkerülhetetlennek ítélik, akkor a gondos klinikai megfigyelés elengedhetetlen.
H₂-receptorantagonisták		
Gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot nem végeztek.	Nem állnak rendelkezésre adatok a H₂-receptor-antagonisták és a tipranavir, valamint kis adag ritonavir kombinált alkalmazásáról.	A gyomor pH H₂-receptorantagonista kezelés miatt esetleg bekövetkező növekedése esetén nem várható a tipranavir plazmakoncentrációjának változása.
Antiarrhythmiaszerek		
Amiodaron Bepridil Kinidin Gyógyszerkölcsönhatási vizsgálatot nem végeztek.	Elméleti megfontolások alapján az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott tipranavir várhatóan növeli az amiodaron, a bepridil és a kinidin koncentrációját. A tipranavir/ritonavir gátolja a CYP 3A4-et.	Az alacsony dózisú ritonavirrel együtt adott Aptivus együttes alkalmazása a súlyos és/vagy életet veszélyeztető potenciális hatások veszélye miatt ellenjavallt amiodaronnal, beprilillel vagy kinidinnel (lásd 4.3 pont).

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

Egyéb szerek		
Teofillin Gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatot nem végeztek.	A koktél-vizsgálat adatai – nevezetesen a koffein (CYP 1A2 szubsztrát) AUC-értékének 43%-os csökkenése – alapján, a tipranavir és a vele együtt adott alacsony dózisú ritonavir várhatóan csökkenti a teofillin koncentrációját. A tipranavir/ritonavir indukálja a CYP 1A2-t.	Az Aptivus/ritonavir egyidejű alkalmazásának első két hetében monitorozni kell a teofillin plazmakoncentrációját, és szükség szerint növelni kell a teofillin adagját.
Dezipramin Gyógyszerkölcsonhatási vizsgálatot nem végeztek.	A tipranavir és a vele együtt adott alacsony dózisú ritonavir várhatóan növeli a dezipramin koncentrációját. A tipranavir/ritonavir indukálja a CYP 2D6-ot.	A dezipramin adagjának csökkentése és koncentrációjának monitorozása javasolt.
Digoxin 0,25 mg naponta egyszer iv.	tipranavir/ritonavir, első dózis: Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC ↔ Dinamikus egyensúlyi állapotú tipranavir/ritonavir Digoxin C_{max} ↓ 20% Digoxin AUC ↔	Az egyensúlyi viszonyok kialakulásáig ajánlatos monitorozni a digoxin szérumszintjét.
Digoxin 0,25 mg naponta egyszer po.	Első adag tipranavir/ritonavir Digoxin C_{max} ↑ 93% Digoxin AUC ↑ 91% A tipranavir/ritonavir átmenetileg gátolja a P-gp-t, amit a P-gp indukálása követ a tipranavir/ritonavir egyensúlyi viszonyok (steady state) kialakulásával. Dinamikus egyensúlyi állapotú tipranavir/ritonavir Digoxin C_{max} ↓ 38% Digoxin AUC ↔	

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

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

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzásgátlás férfiak és nők esetében

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

Terhesség

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

Szoptatás

A HIV-fertőzés átvitelének elkerülése érdekében ajánlott, hogy a HIV-fertőzött nők ne szoptassák csecsemőjüket.

Termékenység

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

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

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

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

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

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

A mellékhatások táblázatos összefoglalása

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

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

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

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

*Az információ forrásaként lásd a kiválasztott mellékhatások közt a „Vérzés” részt.

A kiválasztott mellékhatások leírása

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

Májkárosodás

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

Anyagcsere-paraméterek

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

Hyperlipidaemia

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

Vérzés

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

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

törvényszerűség, és nem volt különbség a kezelési csoportok között az alvadási paraméterekben. Ennek a megfigyelésnek a jelentősége további monitorozás tárgyát képezi. Halálos és nem halálos kimenetelű intracranialis vérzést (ICH) jelentettek tipranavirt kapó betegeknél, nagy részüknél fennálltak olyan betegségek, vagy kaptak olyan egyéb kezelést, ami okozhatta vagy elősegíthette ezeket az eseményeket. Azonban néhány esetben a tipranavir szerepe nem zárható ki. Jellemző kóros hematológiai vagy alvadási paramétereket nem figyeltek meg ezeknél a betegeknél általában, vagy az intracranialis vérzés kezelését megelőzően. Ezért az alvadási paraméterek rutinszerű mérése jelenleg nem szükséges az Aptivus-t kapó betegek kezelése során. Korábban megfigyelték az intracranialis vérzés fokozott kockázatát előrehaladott HIV-betegségben/AIDS-ben szenvedő betegeknél csakúgy, mint az Aptivus-szal végzett klinikai vizsgálatokban kezelt betegeknél.

Bőrkiütés

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

Laboratóriumi eltérések

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

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

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

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

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

Gyermekek és serdülők

Egy nyílt, dóziskereső, tipranavir plusz ritonavirrel végzett klinikai vizsgálatban (1182.14-es számú vizsgálat) 28, 12 éves vagy 12 év feletti gyermek Aptivus kapszulát kapott. Általánosságban, a gyógyszer-mellékhatások hasonlóak voltak a felnőtteknél észleltekhöz, kivéve a hányást, bőrkiütést és lázat, amelyek gyermekeknél gyakrabban jelentkeztek, mint felnőtteknél. A 48. héten végzett elemzés alapján a leggyakoribb közepesen súlyos vagy súlyos mellékhatások a következőkben kerülnek részletezésre.

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

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

¹N=1 hasi fájdalom és N=1 emésztési zavar

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

Feltételezett mellékhatások bejelentése

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

4.9 Túlادagolás

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

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

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: szisztémás antivirális szerek, proteázinhibitorok, ATC-kód: J05AE09

Hatásmechanizmus

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

Antivirális hatás *in vitro*

A tipranavir a laboratóriumi HIV-1 törzsek és a klinikai izolátumok szaporodását akut T-sejtfertőzés modellekben 50%-os és 90%-os hatékonysági koncentrációkkal (EC₅₀ és EC₉₀), sorrendben 0,03-tól 0,07 µM-ig (18–42 ng/ml) és 0,07-től 0,18 µM-ig (42–108 ng/ml) terjedő koncentrációban gátolja. A tipranavir *in vitro* antivirális aktivitást mutat a HIV-1 vírus M csoportú, nem B altípusú izolátumainak széles csoportjában (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Az O csoport és a HIV-2 izolátumok *in vitro* tipranavir-érzékenysége csökkent, az EC₅₀-értékek (sorrendben) 0,164–1,0 µM, ill. 0,233–0,522 µM közé esnek. A fehérjekötődést vizsgáló tanulmányok azt mutatták, hogy a tipranavir antivirális hatása átlagosan 3,75-ször kisebb humán szérumban jelenlétében.

Rezisztencia

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

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

Keresztrezisztencia

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

EKG-értékelés

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

Klinikai farmakodinámiai adatok

Ez az indikáció két, vírus-rezisztens proteázinhibitorral jelentősen előkezelt felnőtteken végzett III.fázisú vizsgálat eredményein (az antiretroviális szer előtti átlagszám 12 volt) valamint egy, a többségében már kezelésben részesült, 1218 évesi serdülőknek adott Aptivus farmakokinetikájára, hatásosságára és biztonságosságára irányuló II.fázisú vizsgálat eredményein alapult.

A következő klinikai adatok a plazma HIV-RNS szintre és a CD4+ sejtek számára kifejtett hatást vizsgáló vizsgálatok (RESIST-1 és RESIST-2) 48-hetes adatainak elemzéséből származnak. A RESIST-1 és RESIST-2 randomizált, nyílt, multicentrumos, HIV-pozitív, három gyógyszerosztályba tartozó gyógyszerekkel (triple-class) végzett kezelésen átesett betegekként folytatott vizsgálatok,

melyek során az 500 mg tipranavir-kezelést alacsony dózisú ritonavirrel kombinációban alkalmazzák (200 mg; naponta kétszer) plusz egy optimalizált háttérkezelési sémával (OHS), amit a genotípusos rezisztenciateszt és a beteg anamnézise alapján mindenkinél egyedileg határoznak meg. Az összehasonlító séma ritonavirrel felerősített proteázinhibitorból (PI) (szintén egyénileg meghatározott) plusz egy optimalizált háttérkezelési sémából áll. A ritonavirrel felerősített PI-t a szakvinavir, amprenavir, indinavir vagy lopinavir/ritonavir közül választották ki.

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

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

Az elsődleges elemzésbe 1483 beteget vontak be, akik átlagos életkora 43 év volt (17-től 80 éves korig), 86% férfi, 75% fehérbőrű, 13% fekete bőrű és 1% ázsiai volt. A tipranavir- és a komparátor karon az átlagos kiindulási CD4+ sejtszám 158 ill. 166 sejt/mm³, (tartományok: 1–1893, illetve 1–1184 sejt/mm³); az átlagos kiindulási HIV-1 plazma RNS-szint 4,79 és 4,80 log₁₀ kópia/ml volt (tartományok: 2,34–6,52 és 2,01–6,76 log₁₀ kópia/ml).

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

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

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

RESIST vizsgálat	APTIVUS/RTV		CPI/RTV**		p-érték
	n (%)	N	n (%)	N	
Teljes populáció					
FAS	255 (34,2)	746	114 (15,5)	737	<0,0001
PP	171 (37,7)	454	74 (17,1)	432	<0,0001
- ENF-el (FAS)	85 (50,0)	170	28 (20,7)	135	<0,0001
- ENF nélkül (FAS)	170 (29,5)	576	86 (14,3)	602	<0,0001
Genotípusosan rezisztens					
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

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

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

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

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

A kezelés 48 hete alatt azoknak a betegeknek az aránya, akiknek a HIV-1 RNS-értékük <400 kópia/ml volt, 30% volt a tipranavir/ritonavir-karon, és 14% a komparátor PI/ritonavir-karon, az 50 kópia/ml alatti HIV-1 RNS-érték pedig sorrendben 23% illetve 10% volt. Az összes randomizált és kezelt beteg között a HIV-1 RNS kiindulási értékhez képest a 48. hétig végzett utolsó mérés során mért átlagos változása a tipranavirt ritonavirrel együtt kapó betegeknél -0,64 log₁₀ kópia/ml volt, szemben a PI/ritonavir összehasonlító csoporton mért -0,22 log₁₀ kópia/ml-rel.

Az összes randomizált és kezelt beteg között a CD4+ sejtszám a kiindulási értékhez képest a 48. hétig végzett utolsó mérés során mért medián változása a tipranavirt ritonavirrel együtt kapó (n=740) betegeknek +23 sejt/mm³ volt, szemben az összehasonlító PI/ritonavir-csoportban (n=727) mért +4 sejt/mm³-rel.

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

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

Gyermekek és serdülők

HIV-pozitív, 2 és 18 év közötti gyermekek és serdülők körében végeztek egy randomizált, nyílt, multicentrumos vizsgálatot (1182.14-es számú vizsgálat). Azokat a betegeket, akiknél a vizsgálat megkezdésekor a HIV-1 RNS-érték legalább 1500 kópia/ml volt, életkor szerint csoportosították (2-6 év, 6-12 év, 12-18 év), és véletlenszerűen a két tipranavir/ritonavir adagolási séma egyikét kapták: 375 mg/m² / 150 mg/m², vagy 290 mg/m² / 115 mg/m², valamint háttérkezelésként legalább két nem-proteázinhibitor antiretrovirális gyógyszert, amit a vizsgálat megkezdésekor végzett genotípusos rezisztencia vizsgálat alapján optimalizáltak. Kezdetben minden beteg Aptivus belsőleges oldatot kapott. Azok a 12 éves vagy ennél idősebb betegek, akik a maximális 500 mg/200 mg dózist kapták naponta kétszer, a vizsgálat 28. napjától Aptivus kapszulára válthattak. A vizsgálat értékelte a farmakokinetikai paramétereket, vizsgálta a biztonságosságot és tolerálhatóságot, valamint a 48 héten át észlelt virológiai és immunológiai választ is értékelte.

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

Mivel az Aptivus kapszula és belsőleges oldat nem bioekvivalens, a belsőleges oldatra vonatkozó vizsgálati eredmények nem extrapolálhatók a kapszulára (lásd 5.2 pont). A kapszula gyógyszerformával az 1,33 m²-nél kisebb testfelületű betegek esetén megfelelő dózismódosítás nem érhető el.

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

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

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

*AIDS-et definiáló betegség

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

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

A tipranavir-rezisztencia elemzése már kezelt betegeknel

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

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

A következőket figyelték meg:

– *Primer PI-mutációk*

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

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

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

– *Tipranavir-rezisztenciával kapcsolatos mutációk*

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

– Fenotípusos tipranavir-rezisztencia

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

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

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

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

Felszívódás

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

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

Táplálék hatása az orális felszívódásra

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

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

Eloszlás

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

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

Biotranszformáció

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

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

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

Elimináció

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

Különleges betegcsoportok

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

Vesekárosodás

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

Májkárosodás

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

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

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

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

A toxikológiai vizsgált valamennyi fajnál az ismételt adott tipranavir döntően a gastrointestinalis rendszere (hányás, lágy széklet, hasmenés) és a májra (hypertrophia) fejtett ki hatást. A hatások a kezelés leállítását követően megszűntek. További változások közé tartozik a patkányoknál nagy dózisok esetén észlelt vérzés (rágcsáló-specifikus). A patkányoknál megfigyelt vérzés megnyúlt prothrombin idővel (PT) és aktivált parciális thromboplastin idővel (APTT), és bizonyos K-vitamin-függő faktorok csökkenésével járt. Patkányoknál a tipranavir és az E-vitamin TPGS (d-alfa-tokoferol polietilén–glikol-1000-szukcinát) formájában, 2,322 NE/m² dózis felett történő együttadása jelentősen növelte az aladási paraméterekre, vérzéses eseményekre és a halálozásra gyakorolt hatásokat. A tipranavirrel kutyákon végzett preklinikai vizsgálatokban a koagulációs paraméterekre kifejtett hatást nem észleltek. A tipranavir és E-vitamin együttadását kutyákon nem vizsgálták.

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

Humán trombocitákkal végzett *in vitro* vizsgálatokban azt találták, hogy a tipranavir az Aptivus/ritonavir kombinációt kapó betegeknél megfigyelt expozícióhoz hasonló mennyiségben gátolja a trombocita-aggregációt (lásd 4.4 pont) és egy *in vitro* sejtmodellel a tromboxán A₂-kötődést. Ezeknek a felismeréseknek a klinikai jelentősége nem ismert.

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

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

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

A kapszula tartalma

Makrogol-glicerín-ricinoleát

Etanol

Kaprilsv/kaprilsv mono/diglicerid származékai

Propilénglikol

Tisztított víz

Trometamol

Propil-gallát

Kapszulahéj

Zselatin

Vörös vas-oxid (E 172)

Propilénlikol

Tisztított víz

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

Titán-dioxid (E 171)

A kapszulán lévő fekete tinta tartalma

Propilénlikol

Fekete vas-oxid (E 172)

Polivinil-acetát-ftalát

Makrogol

Ammónium-hidroxid

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

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

6.4 Különleges tárolási előírások

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

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

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

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

Nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Németország

8. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/315/001

**9. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalombahozatali engedély első kiadásának dátuma: 2005. október 25.

A forgalombahozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2015. június 19.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

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

II. MELLÉKLET

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

A. A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

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

Az érintett gyártási tétel végfelszabadításáért felelős gyártó nevét és címét a gyógyszer betegtájékoztatójának tartalmaznia kell.

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

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

C. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

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

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

- **Kockázatkezelési terv (RMP)**

A forgalombahozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalombahozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciai tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ/KÜLSŐ CSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aptivus 250 mg lágy kapszula
tipranavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg tipranavir lágy kapszulánként

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

120 darab lágy kapszula

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

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

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/315/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Aptivus 250 mg

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

A KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

TARTÁLY/KÖZVETLEN CSOMAGOLÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

Aptivus 250 mg lágy kapszula
tipranavir

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

250 mg tipranavir lágy kapszulánként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

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

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

120 darab lágy kapszula

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

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

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

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

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

11. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

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

12. A FORGALOMBAHOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/05/315/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE-ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

Aptivus 250 mg lágy kapszula
tipranavir

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

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

A betegtájékoztató tartalma:

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

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

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

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

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

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

Az Aptivus lágy kapszula

- 12 éves gyermekek vagy 12 év feletti serdülők, akik testfelülete (Body Surface Area, BSA) $\geq 1,3 \text{ m}^2$ vagy testtömege $\geq 36 \text{ kg}$, valamint
- felnőttek kezelésére javallt.

2. Tudnivalók az Aptivus alkalmazása előtt

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

Ne alkalmazza az Aptivus-t:

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

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

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Az Aptivus szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével.

Tájékoztassa kezelőorvosát, ha Ön a következők bármelyikében szenved:

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

Ha Önnek

- magasak a májfunctiók értékei
- B vagy C típusú májgyulladás van,

akkor az Aptivus-kezelés alatt fokozott a súlyos és potenciálisan halálos májelégtelenség veszélye.

Kezelőorvosa az Aptivus-kezelés előtt és alatt vérvizsgálattal ellenőrzi az Ön májműködését.

Amennyiben Ön májbetegségben vagy hepatitiszben szenved, előfordulhat, hogy kezelőorvosa kiegészítő vizsgálatokat is szükségesnek tart. Azonnal orvoshoz kell fordulnia, ha májgyulladás tüneteit észleli. Ezek a következők:

- láz
- általános rossz közérzet
- hányinger (gyomorrontás)
- hányás
- hasi fájdalom

- fáradtság
- sárgaság (a bőr vagy a szemfehérje sárgás elszíneződése).

Bőrkiütés:

Enyhe vagy közepesen súlyos bőrkiütést, többek között

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

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

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

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

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

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

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

Gyermekek

Az Aptivus lágy kapszula 12 év alatti gyermekeknél nem alkalmazható.

Idősek

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

Egyéb gyógyszerek és az Aptivus

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

Kölcsönhatás más HIV-gyógyszerekkel:

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

Egyéb gyógyszerek, amelyek az Aptivus-szal kölcsönhatásba léphetnek:

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

A következő gyógyszerek nem javasoltak:

- flutikazon (aszma kezelésére)
- atorvasztatin (a vér koleszterinszintjének kezelésére)
- szalmeterol (aszma hosszútávú fenntartó kezelésére és a krónikus obstruktív tüdőbetegségben jelentkező hörgőgörcs megelőzésére)

- boszentán (a tüdő verőereiben kialakuló magas vérnyomás kezelésére)
- halofantrin vagy lumefantrin (malária kezelésére)
- tolterodin (túlműködő hólyag kezelésére; tünete lehet a gyakori vizelés, sürgető vizelés vagy késztetéses inkontinencia)
- kobicisztát és kobicisztát-tartalmú gyógyszerek (a HIV-gyógyszerek hatásosságának növelésére szokták alkalmazni őket).

Az Aptivus csökkentheti bizonyos gyógyszerek hatékonyságát, például:

- metadon, meperidin (petidin), morfin helyettesítőként használva

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

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

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

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

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer szedése előtt beszéljen kezelőorvosával vagy gyógyszerészével. Nem ismert, hogy az Aptivus biztonságosan alkalmazható-e terhesség alatt.

A szoptatás **nem javasolt** HIV-fertőzött nőknek, mivel a HIV-fertőzés az anyatejen keresztül áterjedhet a csecsemőre.

Ha Ön szoptat vagy szoptatni szeretne, **a lehető leghamarabb beszélje ezt meg** kezelőorvosával. Lásd még a 2. pont alatt „Szájon át szedett fogamzásgátlók/hormonpótló kezelés (HRT)”.

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

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

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

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

Az Aptivus 100 mg alkoholt (etanolt) tartalmaz kapszulánként. A készítmény 250 mg-jában (azaz egy kapszulában) található alkoholmennyiség kevesebb mint 3 ml sörnek vagy 1 ml bornak felel meg. A készítményben található kis mennyiségű alkohol semmilyen észlelhető hatást nem okoz.

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

Ez a gyógyszer 12,6 mg szorbitot tartalmaz kapszulánként.

3. Hogyan kell szedni az Aptivus-t?

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

A készítmény ajánlott adagja felnőtteknél vagy 12 éves és 12 év feletti serdülőknél, akik testfelülete (Body Surface Area, BSA) $\geq 1,3 \text{ m}^2$ vagy testtömege $\geq 36 \text{ kg}$:

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

Szájon át történő alkalmazásra.

Az Aptivus kapszulát étkezés közben kell bevenni és egészben kell lenyelni; tilos felnyitni vagy szétrágni.

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

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

Ha az előírtnál több Aptivus-t vett be:

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

Ha elfelejtette bevenni az Aptivus-t

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

Ne vegyen be kétszeres adagot az elfelejtett adag pótlására.

Ha idő előtt abbahagyja az Aptivus alkalmazását

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

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

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

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

4. Lehetséges mellékhatások

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

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

- mely mellékhatást okozza az Aptivus
- melyet az Ön által szedett egyéb gyógyszerek

- melyek azok, amelyek a HIV-fertőzés szövődményei.

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

Súlyos mellékhatások az Aptivus-kezelés során:

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

Lehetséges mellékhatások

Nagyon gyakori: 10 beteg közül több- mint egyet érinthet

- hasmenés;
- hányinger (gyomorrontás)

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb egyet érinthet

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

Nem gyakori: 100 beteg közül legfeljebb egyet érinthet

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

- izomfájdalom;
- vesebetegség;
- influenzaszerű tünetek (rossz közérzet) ;
- láz;
- fogyás;
- az amiláz (hasnyálmirigy enzim) emelkedett vérszintje;
- emelkedett májenzim-aktivitás;
- májsejtkárosodással együtt járó hepatítisz (májgyulladás) egy mérgezőanyag hatásának következtében.

Ritka: 1000 beteg közül legfeljebb egyet érinthet

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

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

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

Izombetegségek

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

További mellékhatások gyermekeknél és serdülőknél

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

Mellékhatások bejelentése

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

5. Hogyan kell az Aptivus-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó.

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

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

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

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Aptivus?

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

Milyen az Aptivus külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

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

A forgalombahozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

vagy

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

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

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 5 2595942

България

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

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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 (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

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