

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aptivus 250 mg kapsel, myk

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hver myke kapsel inneholder 250 mg tipranavir.

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

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Kapsel, myk.

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

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Aptivus, administrert sammen med lavdose ritonavir, er indisert for antiretroviral kombinasjonsbehandling av HIV-1 infeksjon hos kraftig forhandlede voksne og ungdom i alderen 12 år eller eldre som har kroppsoverflate (Body Surface Area – BSA) på $\geq 1,3 \text{ m}^2$ eller $\geq 36 \text{ kg}$, og med virusresistens for multiple proteasehemmere. Aptivus skal bare brukes som del av en aktiv antiretroviral kombinasjonsbehandling hos pasienter som ikke har andre behandlingsalternativer.

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

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

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

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

Dosering

Voksne og ungdom (12-18 år som har en kroppsoverflate på $\geq 1,3 \text{ m}^2$ eller $\geq 36 \text{ kg}$)

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

Kroppsoverflate (BSA) kan beregnes på følgende måte:

$$\text{Mosteller – formel: } BSA(m)^2 = \sqrt{\frac{\text{Høyde (cm)} \times \text{vekt(kg)}}{3600}}$$

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

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

Glemt dose

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

Eldre

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

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

Nedsatt leverfunksjon

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Pediatrik populasjon

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

Likeså kan ikke hensiktsmessig dosejustering for barn under 12 år oppnås med Aptivus kapsler.

Aptivus kapsler skal ikke brukes hos pediatriske pasienter under 12 år fordi det ikke er noen kliniske data som støtter bruken av kapsler i denne pediatriske undergruppen.

Administrasjonsmåte

Oral bruk.

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

Aptivus myke kapsler skal svelges hele og ikke åpnes eller tygges.

4.3 Kontraindikasjoner

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

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

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

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

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

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

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

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

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

Leversykdom

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

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

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

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

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

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

Måling av leverfunksjon

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

Behandlingsnaive pasienter

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Hemofili

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

Blødning

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

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

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

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

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

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

Vekt og metabolske parametre

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

Immunreaktiveringssyndrom

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

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

Hudutslett

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

Osteonekrose

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

Interaksjoner

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

Abacavir og zidovudin

Samtidig bruk av Aptivus med lavdose ritonavir og zidovudin eller abacavir resulterer i en signifikant reduksjon i plasmakonsentrasjonen av disse nukleosid revers transkriptasehemmerne (NRTIs).

Samtidig bruk av zidovudin eller abacavir og Aptivus med lavdose ritonavir, anbefales derfor ikke, med mindre det ikke finnes andre NRTIs som er egnet til behandling av pasienten (se pkt. 4.5).

Proteasehemmere

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

Orale antikonsepsjonsmidler og østrogener

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

Antiepileptika

Forsiktighet bør utvises ved forskrivning av karbamazepin, fenobarbital og fenytoin. Aptivus kan være mindre effektivt på grunn av reduserte tipranavir plasmakonsentrasjoner hos pasienter som samtidig tar disse legemidlene (se pkt. 4.5).

Halofantrin, lumefantrin

På grunn av legemidlenes metabolske profil og medfølgende risiko for å indusere torsades de pointes, anbefales ikke administrering av halofantrin og lumefantrin samtidig med Aptivus med lavdose ritonavir (se pkt. 4.5).

Disulfiram/metronidazol

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

Flutikason

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

Atorvastatin

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

Omeprazol og andre protonpumpehemmere

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

Kolkisin

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

Salmeterol

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

Bosentan

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

Advarsler relatert til visse hjelpestoffer

Aptivus inneholder makrogolglyserolricinoleat som kan gi oppkast og diaré.

Dette legemidlet inneholder 100 mg alkohol (etanol) i hver kapsel. Mengden per 250 mg av dette legemidlet (dvs. én kapsel) tilsvarer mindre enn 3 ml øl eller 1 ml vin. Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

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

Interaksjonsstudier har kun blitt utført hos voksne.

Metabolsk profil av tipranavir

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

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

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

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

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

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

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

Interaksjonstabell

Interaksjoner mellom Aptivus og legemidler som gis samtidig er anført i tabellen under (økning er angitt som “↑”, reduksjon som “↓”, ingen endring som “↔”, én gang daglig som “QD”, to ganger daglig som “BID”), konsentrasjon ved slutten av doseringsintervallet som “C_τ”).

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

Legemiddel etter terapiområde	Interaksjon Gjennomsnittlig geometrisk endring (%)	Anbefalinger vedrørende samtidig administrering
Antiinfektiva		
Antiretrovirale legemidler		
Nukleosid og nukleotid revers transkriptasehemmere(NRTIs)		
Siden nukleosid- og nukleotidanaloger ikke påvirker P450-enzymet systemet signifikant, er det ikke nødvendig med dosejustering av Aptivus når det gis sammen med disse legemidlene.		
Abakavir 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Abakavir C _{max} ↓ 46 % Abakavir AUC ↓ 36 % Den kliniske relevansen av denne reduksjonen er ikke klarlagt, men kan gi redusert effekt av abakavir. Ukjent mekanisme.	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og abakavir anbefales ikke med mindre ingen andre tilgjengelige NRTIs er egnet til behandling av pasienten. I slike tilfeller kan ingen dosejustering av abakavir anbefales (se pkt. 4.4).
Didanosin 200 mg BID, ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg BID) - 125 mg BID, < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Didanosin C _{max} ↓ 43 % Didanosin AUC ↓ 33 % Didanosin C _{max} ↓ 24 % Didanosin AUC ↔ Den kliniske relevansen av reduksjonen i didanosinkonsentrasjoner er ikke klarlagt. Ukjent mekanisme.	Dosering av enterodrasjert didanosin og Aptivus myke kapsler sammen med lavdose ritonavir, bør gis med minimum 2 timers mellomrom for å unngå uforlikeligheter mellom formuleringene.
Emtricitabin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Potensielle interaksjoner med renale transportører kan ikke fullstendig utelukkes.	Ingen dosejustering er nødvendig hos pasienter med normal nyrefunksjon. I tilfelle samtidig administrering av emtricitabin og Aptivus/ritonavir, bør nyrefunksjonen vurderes før oppstart av samtidig administrering.
Lamivudin 150 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Ingen klinisk signifikante interaksjoner er observert.	Ingen dosejustering er nødvendig.
Stavudin 40 mg BID ≥ 60 kg 30 mg BID < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Ingen klinisk signifikante interaksjoner er observert.	Ingen dosejustering er nødvendig.

Zidovudin 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Zidovudin C_{max} ↓ 49 % Zidovudin AUC ↓ 36 % Den kliniske relevansen av denne reduksjonen er ikke klarlagt, men kan redusere effekten av zidovudin. Ukjent mekanisme.	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og zidovudin anbefales ikke, med mindre ingen andre tilgjengelige NRTIs er egnet til behandling av pasienten. I slike tilfeller kan ingen dosejustering av zidovudin anbefales (se pkt. 4.4).
Tenofovir 300 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Ingen klinisk signifikante interaksjoner er observert.	Ingen dosejustering er nødvendig.
Ikke-nukleosid revers transkriptasehemmere (NNRTIs)		
Efavirenz 600 mg QD	Ingen klinisk signifikante interaksjoner er observert.	Ingen dosejustering er nødvendig.
Etravirin	Etravirin C_{max} ↓ 71% Etravirin AUC ↓ 76% Etravirin C_{min} ↓ 82% Samtidig bruk av Aptivus/ritonavir medførte en reduksjon av etravirin-eksponering som signifikant kunne svekke den virologiske responsen på etravirin.	Samtidig administrering av etravirin og Aptivus/ritonavir anbefales ikke.
Nevirapin Ingen interaksjonsstudie er utført	Begrensede data fra en fase IIa studie med HIV-infiserte pasienter antyder at ingen signifikant interaksjon mellom nevirapin og TPV/r er forventet. Videre viste en studie med TPR/r og en annen NNRTI (efavirenz) ingen klinisk relevant interaksjon (se over).	Ingen dosejustering er nødvendig.
Rilpivirin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Samtidig bruk av rilpivirin med noen ritonavir-”boosted” proteasehemmere har vist en økning i plasmakonsentrasjonen av rilpivirin.	Nøye overvåkning av tegn på rilpivirintoksisitet og muligens også dosejustering av rilpivirin anbefales ved samtidig administrering med Aptivus/ritonavir.
Proteasehemmere (PIs)		
<u>I henhold til gjeldende retningslinjer for behandling anbefales vanligvis ikke dobbelt behandling med proteasehemmere.</u>		
Amprenavir/ritonavir 600/100 mg BID	Amprenavir C_{max} ↓ 39 % Amprenavir AUC ↓ 44 % Amprenavir C_{min} ↓ 55 % Den kliniske relevansen av denne reduksjonen i amprenavirkonsentrasjoner er ikke klarlagt. Ukjent mekanisme.	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og amprenavir/ritonavir anbefales ikke. Hvis kombinasjonen likevel anses nødvendig, anbefales overvåkning av plasmakonsentrasjonen av amprenavir på det sterkeste (se pkt 4.4).
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD (TPV/r 500/100 mg BID)	Atazanavir C_{max} ↓ 57 % Atazanavir AUC ↓ 68 % Atazanavir C_{min} ↓ 81 % Ukjent mekanisme. Tipranavir C_{max} ↑ 8 % Tipranavir AUC ↑ 20 %	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og atazanavir/ritonavir anbefales ikke. Hvis kombinasjonen likevel anses nødvendig, anbefales nøye overvåkning av sikkerheten til tipranavir, og overvåkning av plasmakonsentrasjonen av

	<p>Tipranavir C_{\min} \uparrow 75 %</p> <p>Hemming av CYP 3A4 med atazanavir/ritonavir og induksjon med tipranavir/r.</p>	<p>atazanavir anbefales på det sterkeste (se pkt. 4.4).</p>
<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>Lopinavir C_{\max} \downarrow 47 % Lopinavir AUC \downarrow 55 % Lopinavir C_{\min} \downarrow 70 %</p> <p>Den kliniske relevansen av denne reduksjonen i lopinavirkonsentrasjoner er ikke klarlagt.</p> <p>Ukjent mekanisme.</p>	<p>Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og lopinavir/ritonavir anbefales ikke. Hvis kombinasjonen likevel anses nødvendig anbefales overvåking av plasmakonsentrasjonen av lopinavir på det sterkeste (se pkt. 4.4).</p>
<p>Sakinavir/ritonavir 600/100 mg QD</p>	<p>Sakinavir C_{\max} \downarrow 70 % Sakinavir AUC \downarrow 76 % Sakinavir C_{\min} \downarrow 82 %</p> <p>Den kliniske relevansen av denne reduksjonen i sakinavirkonsentrasjoner er ikke klarlagt.</p> <p>Ukjent mekanisme.</p>	<p>Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og sakinavir/ritonavir anbefales ikke. Hvis kombinasjonen likevel anses nødvendig anbefales overvåking av plasmakonsentrasjonen av sakinavir på det sterkeste (se pkt. 4.4).</p>
<p>Andre proteasehemmere enn de som er nevnt ovenfor</p>	<p>Ingen data er foreløpig tilgjengelig for interaksjoner mellom tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og andre proteasehemmere enn de som er nevnt ovenfor.</p>	<p>Kombinasjon med Aptivus gitt sammen med lavdose ritonavir anbefales ikke (se pkt.4.4)</p>
<p>Fusjonshemmere</p>		
<p>Enfuvirtid Ingen interaksjonsstudier gjennomført</p>	<p>I studier hvor tipranavir med lavdose ritonavir ble brukt med eller uten enfuvirtid, er det observert at steady state plasma bunnkonsentrasjonen ("through"- konsentrasjonen) av tipranavir var 45 % høyere hos pasienter som fikk enfuvirtid sammenlignet med pasienter som ikke fikk enfuvirtid. Det finnes ingen informasjon vedrørende parametrene AUC og C_{\max}. En farmakokinetisk interaksjon er uventet ut i fra mulig mekanisme og interaksjonen er ikke bekreftet i en kontrollert interaksjonsstudie.</p>	<p>Den kliniske betydningen av de observerte data, særlig med hensyn på sikkerhetsprofilen av tipranavir med ritonavir, er ukjent. Kliniske data fra RESIST-studiene antyder imidlertid ingen signifikant endring av sikkerhetsprofilen av tipranavir med ritonavir ved kombinasjon med enfuvirtid sammenlignet med pasienter behandlet med tipranavir med ritonavir uten enfuvirtid.</p>
<p>Integrasehemmere</p>		
<p>Raltegravir 400 mg BID</p>	<p>Raltegravir C_{\max} \leftrightarrow Raltegravir AUC 0-12\leftrightarrow Raltegravir C12:\downarrow 45%</p> <p>Til tross for nesten halvert C12, har denne kombinasjonen ikke vist nedsatt utfall i tidligere kliniske studier.</p> <p>Virkningsmekanismen antas å være induksjon av glukuronosyltransferase med tipranavir/r</p>	<p>Det anbefales ingen spesiell dosejustering når Aptivus/ritonavir administreres med raltegravir 400 mg to ganger daglig. Se den relevante produktinformasjonen for raltegravir for informasjon om andre doser av raltegravir.</p>

Dolutegravir 50 mg QD	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % (induksjon av UGT1A1- og CYP3A-enzymmer)	Anbefalt dose dolutegravir til voksne er 50 mg to ganger daglig når gitt samtidig med tipranavir/ritonavir. Ved integrase klasseresistens bør denne kombinasjonen unngås (se preparatomtalen for dolutegravir).
Farmakokinetiske enhancere		
Kobicistat og produkter som inneholder kobicistat	Når administrert samtidig er eksponeringen av tipranavir og kobicistat markant lavere enn eksponeringen av tipranavir forsterket med lavdose ritonavir.	Aptivus/ritonavir bør ikke administreres samtidig med kobicistat eller produkter som inneholder kobicistat.
Antimykotika		
Flukonazol 200 mg QD (dag 1) deretter 100 mg QD	Flukonazol ↔ Tipranavir C _{max} ↑ 32 % Tipranavir AUC ↑ 50 % Tipranavir C _{min} ↑ 69 % Ukjent mekanisme.	Det anbefales ingen dosejustering. Flukonazol i doser >200 mg/dag anbefales ikke.
Itrakonazol Ketokonazol Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av itrakonazol eller ketokonazol. Basert på teoretiske betraktninger kan konsentrasjonene av tipranavir eller ritonavir øke når de gis sammen med itrakonazol eller ketokonazol.	Itrakonazol eller ketokonazol bør brukes med forsiktighet (doser >200 mg/dag anbefales ikke).
Vorikonazol Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Siden flere CYP-isoenzymsystemer er involvert i metabolismen av vorikonazol, er det vanskelig å forutse interaksjonen med tipranavir i kombinasjon med lavdose ritonavir.	Basert på kjente interaksjoner med vorikonazol med lavdose ritonavir (se SPC for vorikonazol) bør samtidig administrering av tipranavir/r og vorikonazol unngås dersom ikke en vurdering av nytte/risiko for pasienten taler for bruk av vorikonazol.
Giktmidler		
Kolkisin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Basert på teoretiske betraktninger, kan konsentrasjonene av kolkisin øke når det gis sammen med tipranavir og lavdose ritonavir, på grunn av tipranavirs/ritonavirs hemming av CYP3A og P-gp. En reduksjon i konsentrasjonene av kolkisin kan imidlertid ikke utelukkes siden både tipranavir og ritonavir har potensiale til å indusere CYP3A4 og P-gp. Kolkisin er et substrat av CYP 3A4 og P-gp (en intestinal effluks transportør)	En reduksjon av kolkisindose eller avbrudd i kolkisinbehandling anbefales hos pasienter med normal nyre- eller leverfunksjon hvis behandling med Aptivus/ritonavir er nødvendig (se pkt. 4.4). Samtidig administrering av kolkisin og Aptivus/ritonavir er kontraindisert hos pasienter med nedsatt nyre- eller leverfunksjon (se pkt. 4.3).

Antibiotika		
Klaritromycin 500 mg BID	<p>Klaritromycin C_{max} ↔ Klaritromycin AUC ↑ 19 % Klaritromycin C_{min} ↑ 68 %</p> <p>14-OH-klaritromycin C_{max} ↓ 97 % 14-OH-klaritromycin AUC ↓ 97 % 14-OH-klaritromycin C_{min} ↓ 95 %</p> <p>Tipranavir C_{max} ↑ 40 % Tipranavir AUC ↑ 66 % Tipranavir C_{min} ↑ 100 %</p> <p>Hemming av CYP 3A4 med tipranavir/r og hemming av P-gp (en intestinal effluks transportør) med klaritromycin</p>	<p>Mens forandringene i klaritromycin-parametre ikke anses som klinisk relevante, bør reduksjonen i AUC for 14-OH-metabolitten vurderes ved behandling av infeksjoner forårsaket av <i>Haemophilus influenzae</i>, der 14-OH-metabolitten er mest aktiv. Økningen i tipranavir C_{min} kan være klinisk relevant. Pasienter som bruker klaritromycin i doser høyere enn 500 mg to ganger daglig bør overvåkes nøye for tegn på toksisitet av klaritromycin og tipranavir. Hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon bør reduksjon av klaritromycindosen vurderes (se produktinformasjonen for klaritromycin og ritonavir).</p>
Rifabutin 150 mg QD	<p>Rifabutin C_{max} ↑ 70 % Rifabutin AUC ↑ 190 % Rifabutin C_{min} ↑ 114 %</p> <p>25-O-desacetylriofabutin C_{max} ↑ 3,2 ganger 25-O-desacetylriofabutin AUC ↑ 21 ganger 25-O-desacetylriofabutin C_{min} ↑ 7,8 ganger</p> <p>Hemming av CYP 3A4 med tipranavir/r</p> <p>Ingen klinisk signifikante endringer av farmakokinetiske parametre av tipranavir er observert.</p>	<p>Det anbefales å redusere dosen av rifabutin med minst 75 % av den vanlige dosen på 300 mg/dag (dvs. 150 mg annenhver dag eller 3 ganger i uken). Pasienter som får rifabutin sammen med Aptivus med lavdose ritonavir må følges nøye med tanke på fremkomst av bivirkninger forbundet med rifabutinbehandlingen. Ytterligere dosereduksjon kan være nødvendig.</p>
Rifampicin	<p>Samtidig administrering av proteasehemmere med rifampicin medfører betydelig reduksjon av konsentrasjonene av proteasehemmere. I tilfellet med tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, forventes samtidig bruk med rifampicin å gi suboptimale nivåer av tipranavir, som kan resultere i tap av virologisk respons og mulig resistens mot tipranavir.</p>	<p>Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og rifampicin er kontraindisert (se pkt. 4.3). Alternative antimykobakterielle legemidler slik som rifabutin bør vurderes.</p>
Antimalariamidler		
Halofantrin Lumefantrin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	<p>Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av halofantrin og lumefantrin.</p> <p>Hemming av CYP 3A4 med tipranavir/r</p>	<p>På grunn av deres metabolske profil og iboende risiko for å indusere torsades de pointes anbefales ikke samtidig bruk av halofantrin og lumefantrin med Aptivus i kombinasjon med lavdose ritonavir (se pkt. 4.4)</p>

Antiepileptika		
Karbamazepin 200 mg BID	<p>Karbamazepin total* C_{max} ↑ 13 % Karbamazepin total* AUC ↑ 16 % Karbamazepin total* C_{min} ↑ 23 %</p> <p>*Karbamazepin total = summen av karbamazepin og epoksy-karbamazepin (begge er farmakologisk aktive enheter).</p> <p>Økningen i totale farmakokinetiske parametre for karbamazepin forventes ikke å ha kliniske konsekvenser.</p> <p>Tipranavir C_{min} ↓ 61 % (sammenlignet med historiske data)</p> <p>Reduksjonen i tipranavirkonsentrasjoner kan gi nedsatt effekt.</p> <p>Karbamazepin inducerer CYP3A4.</p>	<p>Karbamazepin må brukes med forsiktighet i kombinasjon med Aptivus og lavdose ritonavir. Høyere doser karbamazepin (> 200 mg) kan medføre enda større reduksjon i plasmakonsentrasjonene av tipranavir (se pkt. 4.4).</p>
Fenobarbital Fenytoin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Fenobarbital og fenytoin inducerer CYP3A4.	Fenobarbital og fenytoin må brukes med forsiktighet i kombinasjon med Aptivus og lavdose ritonavir (se pkt. 4.4).
Spasmolytika		
Tolterodin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	<p>Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av tolterodin.</p> <p>Hemming av CYP 3A4 og CYP 2D6 med tipranavir/r</p>	Samtidig bruk anbefales ikke.
Endotelinreseptorantagonister		
Bosentan	<p>Basert på teoretiske betraktninger, kan konsentrasjonene av bosentan øke når de gis samtidig med tipranavir og lavdose ritonavir.</p> <p>Hemming av CYP 3A4 med tipranavir/r</p>	Samtidig bruk av bosentan og Aptivus med lavdose ritonavir anbefales ikke (se pkt. 4.4).
HMG-CoA-reduktasehemmere		
Atorvastatin 10 mg QD	<p>Atorvastatin C_{max} ↑ 8,6 ganger Atorvastatin AUC ↑ 9,4 ganger Atorvastatin C_{min} ↑ 5,2 ganger</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Hemming av CYP 3A4 med tipranavir/r</p>	<p>Samtidig administrering av atorvastatin og Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, anbefales ikke. Andre HMG-CoA-reduktasehemmere som pravastatin, fluvastatin eller rosuvastatin bør vurderes (se også pkt. 4.4, samt anbefalinger for rosuvastatin og pravastatin). I tilfeller hvor samtidig administrering er nødvendig, bør den daglige dosen på 10 mg atorvastatin ikke overskrides. Det anbefales å starte med laveste dose, og nøye klinisk overvåkning er nødvendig (se pkt. 4.4).</p>

Rosuvastatin 10 mg QD	Rosuvastatin C_{max} ↑ 123 % Rosuvastatin AUC ↑ 37 % Rosuvastatin C_{min} ↑ 6 % Tipranavir ↔ Ukjent mekanisme.	Samtidig administrering av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og rosuvastatin bør initieres med laveste dose rosuvastatin (5 mg/dag), som titreres til behandlingsrespons, og ledsages av nøye overvåking av symptomer assosiert med rosuvastatinbehandlingen, som er beskrevet i produktinformasjonen for rosuvastatin.
Pravastatin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Basert på likheter i eliminasjonen av pravastatin og rosuvastatin kan TPV/r øke plasmanivået av pravastatin. Ukjent mekanisme.	Samtidig administrering av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og pravastatin bør initieres med laveste dose pravastatin (10 mg/dag), som titreres til behandlingsrespons, og ledsages av nøye overvåking av symptomer assosiert med pravastatinbehandlingen, som er beskrevet i produktinformasjonen for pravastatin.
Simvastatin Lovastatin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	HMG-CoA-reduktasehemmerne simvastatin og lovastatin er i høy grad avhengig av CYP3A for å metaboliseres.	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og simvastatin eller lovastatin er kontraindisert på grunn av økt risiko for myopati, inkludert rabdomyolyse (se pkt. 4.3).
Naturlegemidler		
Johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>) Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Plasmakonsentrasjonene av tipranavir kan reduseres ved samtidig bruk av naturlegemidlet johannesurt (<i>Hypericum perforatum</i>). Dette skyldes at johannesurt induserer legemiddel-metaboliserende enzymer.	Naturlegemidler som inneholder johannesurt skal ikke brukes samtidig med Aptivus i kombinasjon med lavdose ritonavir. Samtidig administrering av Aptivus med ritonavir med johannesurt forventes å redusere konsentrasjonene av tipranavir og ritonavir betydelig og gi suboptimale nivåer av tipranavir og dermed resultere i tap av virologisk respons og mulig resistens mot tipranavir.
Inhalerte beta-agonister		
Salmeterol	Samtidig bruk av tipranavir og lavdose ritonavir kan resultere i økt risiko for kardiovaskulære bivirkninger assosiert med salmeterol, som forlengelse av QT, palpitasjoner og sinus takykardi. Hemming av CYP 3A4 med tipranavir/r	Samtidig bruk av Aptivus med lavdose ritonavir anbefales ikke.

Orale antikonsepsjonsmidler/østrogener		
<p>Etinyløstradiol 0,035 mg / Noretindron 1,0 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)</p>	<p>Etinyløstradiol C_{max} ↓ 52 % Etinyløstradiol AUC ↓ 43 %</p> <p>Ukjent mekanisme</p> <p>Noretindron C_{max} ↔ Noretindron AUC ↑ 27 %</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>Samtidig administrering med Aptivus i kombinasjon med lavdose ritonavir anbefales ikke. Alternative eller ytterligere antikonsepsjonsmetoder bør anvendes når østrogenbaserte orale antikonseptiva gis samtidig med Aptivus med lavdose ritonavir. Pasienter som bruker østrogener som hormonsubstitusjon bør følges klinisk for tegn på østrogenmangel (se pkt. 4.4 og 4.6).</p>
Fosfodiesterase-5 (PDE5)-hemmere		
<p>Sildenafil Vardenafil Ingen interaksjonsstudier gjennomført</p>	<p>Samtidig bruk av tipranavir med lavdose ritonavir og PDE5-hemmere forventes å øke PDE5-konsentrasjonene betydelig og kan resultere i en økning av bivirkninger assosiert med PDE5-hemmere, som hypotensjon, synsforyrrelser og priapisme.</p> <p>Hemming av CYP 3A4 med tipranavir/r</p>	<p>Særlig forsiktighet må utvises når fosfodiesterase (PDE5)-hemmerne sildenafil eller vardenafil forskrives til pasienter som behandles med Aptivus i kombinasjon med lavdose ritonavir. Det er ikke blitt fastsatt en sikker og effektiv dose med Aptivus og samtidig bruk med lavdose ritonavir. Det er en økt risiko for bivirkninger assosiert med PDE5-hemmere (som synsforstyrrelser, hypotensjon, langvarig ereksjon og synkope). Samtidig administrering av Aptivus/ritonavir med sildenafil, når det gis for behandling av pulmonal arteriell hypertensjon, er kontraindisert.</p>
<p>Tadalafil 10 mg QD</p>	<p>Tadalafil første dose C_{max} ↓ 22 % Tadalafil første dose AUC ↑ 133 %</p> <p>CYP 3A4-hemming og induksjon med tipranavir/r</p> <p>Tadalafil steady-state C_{max} ↓ 30 % Tadalafil steady-state AUC ↔</p> <p>Ingen klinisk signifikante endringer i farmakokinetiske parametre av tipranavir er observert.</p>	<p>Det anbefales å forskrive tadalafil etter minst 7 dager med Aptivus med ritonavir dosering. Det er ikke blitt fastsatt en sikker og effektiv dose med Aptivus og samtidig bruk med lavdose ritonavir. Det er en økt risiko for bivirkninger assosiert med PDE5-hemmere (som synsforstyrrelser, hypotensjon, langvarig ereksjon og synkope).</p>

Narkotiske analgetika		
Metadon 5 mg QD	<p>Metadon C_{max} ↓ 55 % Metadon AUC ↓ 53 % Metadon C_{min} ↓ 50 %</p> <p>R-metadon C_{max} ↓ 46 % R-metadon AUC ↓ 48 %</p> <p>S-metadon C_{max} ↓ 62 % S-metadon AUC ↓ 63 %</p> <p>Ukjent mekanisme.</p>	Pasientene må følges opp med hensyn på seponeringssymptomer for opiater. Det kan være nødvendig å øke metadondosen.
Meperidin (Petidin) Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, antas å redusere meperidinkonsentrasjonene og øke konsentrasjonene av metabolitten normeperidin.	Doseøkning og langvarig bruk av meperidin sammen med Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, anbefales ikke pga de økte konsentrasjonene av metabolitten normeperidin, som både har analgetisk og CNS-stimulerende aktivitet (for eksempel kramper).
Buprenorfin/nalokson	<p>Buprenorfin ↔</p> <p>Norbuprenorfin C_{max} ↓ 79 % Norbuprenorfin AUC ↓ 80 % Norbuprenorfin C_{min} ↓ 80 %</p>	På grunn av reduksjon i nivåene av den aktive metabolitten norbuprenorfin kan samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og buprenorfin/nalokson resultere i nedsatt klinisk effekt av buprenorfin. Pasientene må derfor følges opp med hensyn på seponeringssymptomer for opiater.
Immunosuppressive midler		
Ciklosporin Tacrolimus Sirolimus Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Konsentrasjonene av ciklosporin, tacrolimus eller sirolimus kan ikke forutsis ved samtidig administrering av tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, på grunn av motstridende effekter av tipranavir med lavdose ritonavir, på CYP3A og P-gp.	Hyppigere konsentrasjonsmåling av disse legemidlene anbefales inntil blodnivåene er stabilisert.
Antikoagulantia		
Warfarin 10 mg QD	<p>Første dose tipranavir/r: S-warfarin C_{max} ↔ S-warfarin AUC ↑ 18 %</p> <p>Steady-state tipranavir/r: S-warfarin C_{max} ↓ 17 % S-warfarin AUC ↓ 12 %</p> <p>Hemming av CYP 2C9 med første dose tipranavir/r, deretter induksjon av CYP 2C9 med steady-state tipranavir/r</p>	Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, kan assosieres med endringer i INR (International Normalised Ratio)-verdier og kan påvirke antikoagulasjonen (trombogen effekt) eller øke risikoen for blødning når det gis sammen med warfarin. Nøye klinisk og biologisk (INR-måling) overvåking anbefales når warfarin og tipranavir kombineres.
Antacida		
aluminium- og magnesium-basert antacidum QD	<p>Tipranavir C_{max} ↓ 25 % Tipranavir AUC ↓ 27 %</p> <p>Ukjent mekanisme</p>	Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og antacida bør doseres med minst 2 timers tidsintervall.

Protonpumpehemmere (PPIer)		
Omeprazol 40 mg QD	<p>Omeprazol C_{max} ↓ 73 % Omeprazol AUC ↓ 70 %</p> <p>Tilsvarende effekter ble observert for S-enantiomeren, esomeprazol.</p> <p>Induksjon av CYP 2C19 med tipranavir/r</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, med enten omeprazol eller esomeprazol anbefales ikke (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen ikke kan unngås, kan det vurderes å øke dosen av enten omeprazol eller esomeprazol på bakgrunn av klinisk respons på behandlingen. Det finnes ingen tilgjengelige data som tilsier at dosejustering av omeprazol eller esomeprazol vil overvinne den observerte farmakokinetiske interaksjonen. Anbefalinger vedrørende høyeste dosering av omeprazol eller esomeprazol finnes i de respektive produktinformasjoner. Dosejustering av tipranavir med ritonavir er ikke nødvendig.</p>
Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol Ingen interaksjonsstudier gjennomført	<p>Basert på de metabolske profilene for tipranavir/r og protonpumpehemmere kan en interaksjon forventes. Som et resultat av CYP3A4-hemming og CYP2C19-induksjon med tipranavir/r er det vanskelig å forutsi plasmakonsentrasjonene for lansoprazol og pantoprazol. Plasmakonsentrasjonene for rabeprozol kan bli redusert som et resultat av at tipranavir/r induserer CYP2C19.</p>	<p>Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og protonpumpehemmere anbefales ikke (se pkt. 4.4). Hvis kombinasjonen vurderes som uungåelig, må dette gis med tett klinisk oppfølging.</p>
H2-reseptorantagonister		
Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Data for H2-reseptorantagonister i kombinasjon med tipranavir og lavdose ritonavir er ikke tilgjengelig.	En økning av gastrisk pH, som kan forekomme ved behandling med H ₂ -reseptorantagonister, forventes ikke å påvirke plasmakonsentrasjonene av tipranavir.
Antiarytmika		
Amiodaron Bepriidil Kinidin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	<p>Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av amiodaron, bepridil og kinidin.</p> <p>Hemming av CYP3A4 med tipranavir/r</p>	<p>Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og amiodaron, bepridil eller kinidin er kontraindisert på grunn av potensielle alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.3).</p>
Flekainid Propafenon Metoprolol (gitt ved hjertesvikt) Ingen interaksjonsstudier er gjennomført.	<p>Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av flekainid, propafenon og metoprolol.</p> <p>Hemming av CYP2D6 med tipranavir/r</p>	<p>Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og flekainid, propafenon eller metoprolol er kontraindisert (se pkt. 4.3).</p>

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

Triazolam Ingen interaksjonsstudier gjennomført	Basert på teoretiske betraktninger forventes tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, å øke konsentrasjonene av triazolam. Hemming av CYP3A4 med tipranavir/r	Samtidig bruk av Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og triazolam er kontraindisert på grunn av potensielle alvorlige og/eller livstruende bivirkninger (se pkt. 4.3).
Nukleosid analoge DNA polymerasehemmere		
Valaciclovir 500 mg enkelt dose	Samtidig administrering av valaciclovir, tipranavir og lavdose ritonavir var ikke assosiert med klinisk relevant farmakokinetisk effekt. Tipranavir: ↔ Valaciclovir: ↔	Valaciclovir og Aptivus med lavdose ritonavir kan administreres samtidig uten dosejusteringer.
Alfablokkere		
Alfuzosin	Basert på teoretiske betraktninger, øker konsentrasjonene av alfuzosin ved samtidig bruk av tipranavir, lavdose ritonavir og alfuzosin og hypotensjon kan oppstå. Hemming av CYP 3A4 med tipranavir/r	Samtidig administrering av Aptivus med lavdose ritonavir og alfuzosin er kontraindisert.
Andre		
Teofyllin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	På bakgrunn av data fra "cocktail"-studien hvor AUC for koffein (CYP1A2 substrat) ble redusert med 43 %, forventes tipranavir med ritonavir å redusere konsentrasjonene av teofyllin. Induksjon av CYP1A2 med tipranavir/r	Plasmakonsentrasjonene av teofyllin bør overvåkes de første to ukene ved samtidig behandling med Aptivus i kombinasjon med ritonavir, og teofyllindosen bør økes ved behov.
Desipramin Ingen interaksjonsstudier gjennomført	tipranavir, i kombinasjon med lavdose ritonavir, forventes å øke desipramin-konsentrasjonene. Hemming av CYP2D6 med tipranavir/r	Dosereduksjon og overvåkning av desipramin-konsentrasjonene anbefales.
Digoksin 0,25 mg QD iv	Første dose tipranavir/r Digoksin C _{max} ↔ Digoksin AUC ↔ Steady-state tipranavir/r Digoksin C _{max} ↓ 20 % Digoksin AUC ↔	Overvåkning av serumkonsentrasjonene av digoksin anbefales inntil steady state er nådd.
Digoksin 0,25 mg QD po	Første dose tipranavir/r Digoksin C _{max} ↑ 93 % Digoksin AUC ↑ 91 % Forbigående hemming av P-gp med tipranavir/r, etterfulgt av induksjon av P-gp med tipranavir/r ved steady-state Steady-state tipranavir/r Digoksin C _{max} ↓ 38 % Digoksin AUC ↔	

<p>Trazodon Interaksjonsstudie gjennomført kun med ritonavir</p>	<p>I en farmakokinetikkstudie med friske frivillige forsøkspersoner førte samtidig bruk av lavdose ritonavir (200 mg to ganger daglig) og en enkeltdose trazodon til økte plasmakonsentrasjoner av trazodon (AUC økte 2,4 ganger). Bivirkninger som kvalme, svimmelhet, hypotensjon og synkope har vært observert etter samtidig administrering av trazodon og ritonavir i denne studien. Det er imidlertid ukjent om kombinasjonen tipranavir med ritonavir kan forårsake en større økning i eksponeringen for trazodon.</p>	<p>Kombinasjonen bør brukes med forsiktighet og en lavere dose trazodon bør vurderes.</p>
<p>Bupropion 150 mg BID</p>	<p>Bupropion C_{max} ↓ 51 % Bupropion AUC ↓ 56 %</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Reduksjonen i plasmanivåer av bupropion skyldes sannsynligvis induksjon av CYP2B6- og UGT-aktivitet med RTV</p>	<p>Dersom samtidig administrering med bupropion vurderes som uunnngåelig, bør dette gjøres under tett klinisk monitorering av bupropions effekt uten at anbefalt dosering overskrides til tross for den observerte induksjonen.</p>
<p>Loperamid 16 mg QD</p>	<p>Loperamid C_{max} ↓ 61 % Loperamid AUC ↓ 51 %</p> <p>Ukjent mekanisme</p> <p>Tipranavir C_{max} ↔ Tipranavir AUC ↔ Tipranavir C_{min} ↓ 26 %</p>	<p>En farmakodynamisk interaksjonsstudie med friske frivillige viste at administrering av loperamid og Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, ikke gir klinisk relevant forandring i den respiratoriske responsen på karbondioksid. Den kliniske relevansen av den reduserte plasmakonsentrasjonen for loperamid er ikke kjent.</p>
<p>Flutikasonpropionat Interaksjonsstudie gjennomført kun med ritonavir</p>	<p>I en klinisk studie hvor ritonavir 100 mg kapsler 2 ganger daglig ble administrert sammen med 50 µg flutikasonpropionat intranasalt (4 ganger daglig) i 7 dager til friske personer, økte plasmakonsentrasjonene av flutikasonpropionat signifikant, mens de reelle kortisolnivåene falt med ca. 86 % (90 % konfidensintervall 82-89 %). Større effekter kan forventes når flutikasonpropionat inhaleres. Systemiske kortikosteroideffekter, inkludert Cushings syndrom og binyresuppresjon, er rapportert hos pasienter som har fått ritonavir og intranasalt eller inhalert flutikasonpropionat. Dette kan også forekomme med andre kortikosteroider som metaboliseres via P450 3A, f. eks. budesonid. Det er ukjent om kombinasjonen tipranavir med ritonavir kan forårsake</p>	<p>Samtidig behandling med Aptivus, i kombinasjon med lavdose ritonavir, og disse glukokortikoidene anbefales ikke, hvis ikke den mulige behandlingseffekten oppveier risikoen for systemiske kortikosteroideffekter (se pkt. 4.4). Dosereduksjon av glukokortikoidet bør vurderes, med nøye overvåkning av lokale og systemiske effekter, eller bytte til et glukokortikoid som ikke er substrat for CYP3A4 (f. eks. beklometason). Dessuten kan progressiv dosereduksjon ved seponering av glukokortikoider måtte gjøres over en lengre periode. Effektene av høy systemisk flutikasoneksponering</p>

	en større økning i flutikasoneksponering.	på plasmanivåene for ritonavir er foreløpig ukjent.
--	-------------------------------------------	-----------------------------------------------------

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Prevensjon hos menn og kvinner

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

Graviditet

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

Amming

For å unngå at spedbarnet smittes av hiv anbefales det at hiv-smittede kvinner ikke ammer.

Fertilitet

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

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

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

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofil

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

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

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

Tabellarisk sammendrag av bivirkninger

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

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

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

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

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

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

Levertoksisitet

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

Metabolske parametre

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

Hyperlipidemi

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

Blødning

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

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

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

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

Hudutslett

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

Avvikende laboratoriefunn

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

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

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

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

Pediatrik populasjon

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

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

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

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

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

Melding av mistenkte bivirkninger

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

4.9 Overdosering

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

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

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

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

Virkningsmekanisme

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

Antiviral aktivitet *in vitro*

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

Resistens

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

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

Kryssresistens

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

EKG evaluering

Effekt på QTcF intervallet av tipranavir med lavdose ritonavir ble evaluert i en studie der 81 friske personer fikk følgende behandlinger to ganger daglig i 2.5 dager:

tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir i over-terapeutisk dose (750/200 mg) og placebo/ritonavir (-/200 mg). Etter baseline og placebo justeringer var maksimal gjennomsnittlig QTcF endring 3.2 ms (1-sidig 95% Øvre CI: 5.6 ms) for 500/200 mg dosen og 8.3 ms (1-sidig 95% Øvre CI: 10.8 ms) for den over-terapeutiske 750/200 mg dosen. Terapeutisk dose tipranavir med lavdose ritonavir forlenger derfor ikke QTc intervallet, men over-terapeutisk dose kan derimot gjøre det.

Kliniske farmakodynamiske data

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrik populasjon

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

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

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

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

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

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

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

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

Analyser av tipranavir resistens hos behandlingserfarne pasienter

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

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

Følgende observasjoner ble gjort:

– *Primære PI-mutasjoner*

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

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

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

– *Tipranavir resistens-assosierte mutasjoner*

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

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

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

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

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

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

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

ENF Enfuvirtid; TPV/r Tipranavir med ritonavir

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

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

	Nytt ENF	Ikke nytt ENF*
Antall TPV score mutasjoner**	TPV/r	TPV/r
0,1	-2,3	-1,6
2	-2,1	-1,1
3	-2,4	-0,9
4	-1,7	-0,8
≥ 5	-1,9	-0,6
Alle pasienter	-2,0	-1,0

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

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

ENF Enfuvirtid; TPV/r Tipranavir med ritonavir

– *Tipranavir fenotypisk resistens*

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

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

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

For å oppnå effektive plasmakonsentrasjoner av tipranavir og et doseringsregime på 2 ganger daglig, er det nødvendig å administrere tipranavir sammen med lav dose ritonavir 2 ganger daglig (se pkt.

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

Absorpsjon

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

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

Effektene av mat på oral absorpsjon

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

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

Distribusjon

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

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

Biotransformasjon

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

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

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

radioaktiviteten (79,9 % av fekal radioaktivitet). Hovedmetabolitten i feces, 4,9 % av fekal radioaktivitet (3,2 % av dosen), var en hydroksylmetabolitt av tipranavir. Kun spor av uforandret tipranavir (0,5 % av radioaktiviteten i urin) ble funnet i urin. Hovedmetabolitten i urin, 11 % av radioaktiviteten i urin (0,5 % av dosen) var et glukuronidkonjugat av tipranavir.

Eliminasjon

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

Spesielle populasjoner

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

Nedsatt nyrefunksjon

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

Nedsatt leverfunksjon

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

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

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

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

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

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

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

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

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

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Hjelpstoffer

Kapselinnhold

Makrogolglyserolricinoleat

Etanol

Mono-/diglyserider av kapryl-/ kaprinsyre

Propylenglykol

Vann, rensset

Trometamol

Propylgallat

Kapselskall

Gelatin

Jernoksid, rødt (E172)

Propylenglykol

Vann, rensset

”Sorbitol spesial-glyserin blanding” (d-sorbitol, 1,4 sorbitan, mannitol og glyserin)

Titandioksid (E171)

Sort blekk

Propylenglykol

Jernoksid, sort (E172)

Polyvinylacetatftalat

Makrogol

Ammoniumhydroksid

6.2 Uforlikeligheter

Ikke relevant.

6.3 Holdbarhet

3 år

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

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C).

6.5 Emballasje (type og innhold)

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

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon

Ingen spesielle forholdsregler.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/315/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE/SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. oktober 2005

Dato for siste fornyelse: 19. juni 2015

10. OPPDATERINGSDATO

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

VEDLEGG II

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

A. TILVIRKER(E) ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker(e) ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

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

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR-er)**

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

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

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

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

En oppdatert RMP skal sendes inn:

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

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ YTRE EMBALLASJE

KARTONG/YTRE EMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aptivus 250 mg myke kapsler
tipranavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver myke kapsel inneholder 250 mg tipranavir

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 myke kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/315/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

Aptivus 250 mg

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet

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

PC
SN
NN

OPPLYSNINGER, SOM SKAL ANGIS PÅ INDRE EMBALLASJE

BOKS/INDRE EMBALLASJE

1. LEGEMIDLETS NAVN

Aptivus 250 mg myke kapsler
tipranavir

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hver myk kapsel inneholder 250 mg tipranavir

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

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

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

120 myke kapsler

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG -VEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Oral bruk

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

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

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

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

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

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/05/315/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

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

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Aptivus 250 mg myke kapsler

tipranavir

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

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

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

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

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

1. Hva Aptivus er og hva det brukes mot

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

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

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

Aptivus myke kapsler er indisert for:

- ungdom fra 12 år og eldre som har en kroppsoverflate (BSA) på $\geq 1,3 \text{ m}^2$ eller veier $\geq 36 \text{ kg}$
- voksne

2. Hva du må vite før du bruker Aptivus

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

Bruk ikke Aptivus

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

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

Advarsler og forsiktighetsregler

Snakk med lege eller apotek før du bruker Aptivus.

Informér legen din dersom du har:

- hemofili type A eller B
- diabetes
- leversykdom

Dersom du har:

- forhøyede leverfunksjonstester
- hepatitt B- eller C-infeksjon

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

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

- gulsott (gul farge i huden eller øyeeplet)

Hudutslett:

Milde til moderate hudutslett, inkludert:

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

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

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

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

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

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

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

Barn

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

Eldre

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

Andre legemidler og Aptivus

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

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

Interaksjon med andre legemidler mot HIV:

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

Andre legemidler som kan reagere med Aptivus inkluderer:

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

Følgende legemidler anbefales ikke:

- flutikason (brukes til å behandle astma)
- atorvastatin (brukes til å redusere kolesterol i blodet)
- salmeterol (brukes for å oppnå langsiktig astmakontroll, forebygging av bronkospasme med KOLS).
- bosentan (brukes til å behandle høyt blodtrykk i lungearterien)
- halofantrin eller lumefantrin (brukes til å behandle malaria)

- tolterodin (brukes til å behandle overaktiv blære (med symptomer som urineringshyppighet, -trang eller urgeinkontinens))
- kobicistat og produkter som inneholder kobicistat (brukes til å øke effektiviteten av legemidler mot HIV).

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

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

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

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

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

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

Graviditet, amming og fertilitet

Snakk med lege eller apotek før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid. Det er ukjent hvorvidt det er sikkert å bruke Aptivus under graviditet.

Kvinner som er hiv-smittet **anbefales å ikke** amme, da hiv-infeksjonen kan overføres til barnet via morsmelk. Hvis du ammer eller vurderer å amme, **bør du snakke med legen så snart som mulig**. Se også pkt. 2 vedrørende p-piller/østrogenpreparater.

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

Kjøring og bruk av maskiner

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

Aptivus kapsler inneholder etanol, makroglyserolricinoleat og sorbitol (E420)

Aptivus inneholder 100 mg alkohol (etanol) i hver kapsel. Mengden per 250 mg av dette legemidlet (dvs. én kapsel) tilsvarer mindre enn 3 ml øl eller 1 ml vin. Mengden alkohol i dette legemidlet er lav og vil ikke gi merkbare effekter.

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

Dette legemidlet inneholder 12,6 mg sorbitol i hver kapsel.

3. Hvordan du bruker Aptivus

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

Den anbefalte dosen for voksne og ungdom fra 12 år og oppover, som har en kroppsoverflate (BSA) på $\geq 1,3 \text{ m}^2$ eller veier $\geq 36 \text{ kg}$, er:

- 500 mg (2 kapsler à 250 mg) Aptivus sammen med
 - 200 mg (2 kapsler à 100 mg) ritonavir
- 2 ganger daglig sammen med mat.

Til oral bruk.

Aptivus kapsler skal tas sammen med mat, svelges hele og skal ikke åpnes eller tygges.

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

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

Dersom du tar for mye av Aptivus

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

Dersom du har glemt å ta Aptivus

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

Du skal ikke ta dobbel dose som erstatning for en glemt dose.

Dersom du avbryter behandling med Aptivus:

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

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

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

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

4. Mulige bivirkninger

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

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

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

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

Alvorlige bivirkninger assosiert med Aptivus:

- Unormal leverfunksjon
 - Hepatitt og fettlever
 - Leversvikt. Dette kan medføre død.

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

Mulige bivirkninger:

Svært vanlige: kan påvirke flere enn 1 av 10 personer

- Diaré
- Kvalme (urolig mage)

Vanlige: kan påvirke opptil 1 av 10 personer

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

Mindre vanlige: kan påvirke opptil 1 av 100 personer

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

Sjeldne: kan påvirke opptil 1 av 1000 personer

- Leversvikt (inkludert dødelig utgang)
- Hepatitt

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

Ytterligere informasjon om mulige bivirkninger relatert til antiretroviral kombinasjonsbehandling:

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

Muskelsykdommer

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

Bivirkninger som kan forekomme hos barn og ungdom

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

Melding av bivirkninger

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

5. Hvordan du oppbevarer Aptivus

Oppbevares utilgjengelig for barn.

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

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

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

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Aptivus

- Virkestoff er tipranavir. Hver kapsel inneholder 250 mg tipranavir.
- Andre innholdsstoffer er makrogolglyserolricinoleat, etanol (alkohol), mono-/diglyserider av kapryl-/ kaprinsyre, propylenglykol, renset vann, trometamol og propylgallat. Kapselskallet inneholder gelatin, rødt jernoksid, propylenglykol, renset vann, "sorbitol spesial-glyserin blanding" (d-sorbitol, 1,4 sorbitan, mannitol og glyserin) og titandioksid. Det sorte blekket inneholder propylenglykol, sort jernoksid, polyvinylacetatftalat, makrogol og ammoniumhydroksid.

Hvordan Aptivus ser ut og innholdet i pakningen

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

Innehaver av markedsføringstillatelsen

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

Tilvirker

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

eller

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

Ta kontakt med den lokale representanten for innehaveren av markedsføringstillatelsen for ytterligere informasjon om dette legemidlet:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert: {dato}

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