

## **1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

APTIVUS 250 mg pehmeät kapselit

## **2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT**

Yksi pehmeä kapseli sisältää 250 mg tipranaviiria.

Apuaineet (kapselia kohti): 100,0 mg etanolia, 455,0 mg makrogoliglyserolirisiiniioleaatia ja 12,6 mg sorbitolia ('erityisen sorbitoli-glyseriinisekoituksen' aineosa)

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## **3. LÄÄKEMUOTO**

Kapseli, pehmeä.

Kapseli on vaaleanpunainen, ja siinä on painatus 'TPV 250'.

## **4. KLIINiset TIEDOT**

### **4.1 Käyttöaiheet**

APTIVUS-valmiste yhdessä pieniannoksen ritonaviirin kanssa on tarkoitettu HIV-1-infektion antiretroviraaliseen yhdistelmähoitoon aiemmin monia lääkkeitä saaneille aikuisille ja vähintään 12-vuotiaille nuorille, joilla on useille proteaasineistäjille resistentti virus. APTIVUS-valmistetta täytyy käyttää ainoastaan osana aktiivista antiretroviraalisyhdistelmähoitoa potilaille, joilla ei ole muita terapeuttisia vaihtoehtoja.

Tämä käyttöaihe perustuu kahdesta vaiheen III tutkimuksesta saatuihin tuloksiin koskien aiemmin monia lääkkeitä saaneita aikuispotilaita (mediaanisesti 12 aiempaa antiretroviruslääkettä), joilla oli proteaasineistäjille resistentti virus sekä yhdestä vaiheen II tutkimuksesta saatuihin tuloksiin. Tässä tutkimuksessa selvitettiin APTIVUS-valmisteen farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja tehoa etupäässä aiemmin hoitoa saaneilla 12-18 -vuotiailla nuorilla potilailla (ks. kohta 5.1).

Päätettäessä APTIVUS-hoidon aloittamisesta pieniannoksen ritonaviirin kanssa tulee potilaan yksilölliseen hoitotaustaan ja eri lääkeaineisiin liittyviin mutaatiomalleihin kiinnittää erityistä huomiota. Genotyypin tai fenotyypin testauksen (mikäli mahdollista) ja hoitohistorian tulisi ohjata APTIVUS-hoitoa. Hoitoa aloitettaessa tulee huomioida mutaatioyhdistelmät, jotka voivat vaikuttaa haitallisesti APTIVUS-hoidon virologiseen vasteeseen yhdessä pieniannoksen ritonaviirin kanssa (ks. kohta 5.1).

## 4.2 Annostus ja antotapa

APTIVUS on aina annettava farmakokineettisenä tehostimena pieniannoksisen ritonaviirin kanssa ja muihin antiretroviruslääkkeisiin yhdistettynä. Ritonaviirin valmisteyhteenvedoon onkin sen vuoksi perehdyttävä ennen APTIVUS-hoidon aloittamista (erityisesti vasta-aiheisiin, varoituksiin ja haittavaikutuksiin).

APTIVUS-valmistetta saa määrätä lääkäri, joka on perehtynyt HIV-1-infektion hoitoon.

APTIVUS pehmeät kapselit yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa otetaan ruoan kanssa (ks. kohta 5.2).

APTIVUS/ritonaviiria ei pidä käyttää potilaille, jotka eivät ole aiemmin saaneet lääkehoitoa.

Potilaille tulee kertoa, miten tärkeää on, että APTIVUS ja ritonaviiri otetaan joka päivä lääkärin määräämään tapaan. Jos annos myöhästyy yli 5 tuntia, potilasta tulee neuvoa odottamaan ja ottamaan seuraava APTIVUS- ja ritonaviiriannos tavanomaiseen aikaan. Jos annos myöhästyy alle 5 tuntia, potilasta tulee neuvoa ottamaan myöhästynyt annos välittömästi ja ottamaan tämän jälkeen seuraava APTIVUS- ja ritonaviiriannos tavanomaiseen aikaan.

### Aikuiset ja vähintään 12-vuotiaat nuoret

APTIVUS-valmisteen suositusannos on 500 mg yhdessä 200 mg:n ritonaviiriannoksen (pieniannoksinen ritonaviiri) kanssa kahdesti vuorokaudessa (ks. kohdasta 4.4 varotoimenpiteet nuorille).

Alle 200 mg:n ritonaviiriannoksia kahdesti vuorokaudessa ei pidä käyttää, koska ne voivat muuttaa yhdistelmän tehokkuusprofiilia.

Koska tällä hetkellä on vain rajoitetusti tietoa tehosta ja turvallisuudesta nuorille (ks. kohta 5.1) virologista vastetta ja siedettävyyttä on seurattava erityisen tarkasti tässä potilasryhmässä.

### Alle 12-vuotiaat lapset:

APTIVUS kapselien tehosta ja turvallisuudesta alle 12-vuotiaille lapsille ei ole tietoa. APTIVUS-kapseleilla ei myöskään saada sopivaa annosta alle 12-vuotiaille lapsille. APTIVUS oraaliliuosta on saatavana 2-12-vuotiaille (ks. tarkemmat tiedot tämän tuotteen valmisteyhteenvedosta).

APTIVUS-valmistetta ei suositella alle 2-vuotiaille lapsille, koska tiedot turvallisuudesta ja tehosta ovat riittämättömät.

### Iäkkäät potilaat

APTIVUS-valmisteella tehtyihin kliinisiin tutkimuksiin ei osallistunut riittävästi 65-vuotiaita tai vanhempia henkilöitä, jotta voitaisiin päätellä, vastaavatko he hoitoon eri tavalla kuin nuoremmat henkilöt (ks. kohta 5.2).

### Maksan vajaatoiminta

Tipranaviiri metaboloituu maksassa. Siksi maksan vajaatoiminta voi lisätä tipranaviirialtistusta ja vähentää turvallisuutta. Siksi APTIVUS-valmistetta tulee käyttää varoen ja tiheästi seuraten

potilaille, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka A). APTIVUS on vasta-aiheista potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea (Child-Pugh luokka B tai C) maksan vajaatoiminta (ks. kohdat 4.3, 4.4 ja 5.2).

#### Munuaisten vajaatoiminta:

Munuaisten vajaatoiminta ei vaadi annostuksen muuttamista (ks. kohdat 4.4 ja 5.2).

### **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai jollekin apuaineelle.

Potilaat, joilla on kohtalainen tai vaikea (Child-Pugh B tai C) maksan vajaatoiminta.

Rifampisiin käyttö yhdessä APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.5).

Mäkikuismaa (*Hypericum perforatum*) sisältäviä rohdosvalmisteita ei saa käyttää APTIVUS-hoidon aikana, sillä plasman tipranaviiripitoisuudet voivat pienentyä ja tipranaviirin kliiniset vaikutukset heikentyä (ks. kohta 4.5).

APTIVUS-valmistetta yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa ei saa käyttää samanaikaisesti sellaisten lääkeaineiden kanssa, joiden puhdistuma riippuu suuresta määrin CYP3A-entsyymistä ja joiden pitoisuuksien nousu plasmassa voi aiheuttaa vakavia ja/tai hengenvaarallisia tapahtumia. Näitä lääkeaineita ovat esimerkiksi rytmihäiriölääkkeet (amiodaroni, bepridiili, kinidiini), antihistamiinit (astemitsoli, terfenadiini), ergotjohdokset (dihydroergotamiini, ergonoviini, ergotamiini, metyyliergonoviini), ruoansulatuskanavan motiliteettiin vaikuttavat lääkkeet (sisapridi), neuroleptit (pimotsidi, sertindoli), rauhoittavat lääkkeet/unilääkkeet (suun kautta otettava midatsolaami ja triatsolaami. Varovaisuutta on noudatettava annettaessa midatsolaamia parenteraalisesti katso kohta 4.5) ja HMG-CoA-reduktaasin estäjät (simvastatiini ja lovastatiini). Lisäksi APTIVUS-valmistetta yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa ei saa käyttää samanaikaisesti sellaisten lääkevalmisteiden kanssa, joiden puhdistuma riippuu suuresta määrin CYP2D6-entsyymistä, kuten rytmihäiriölääkkeet flekainidi, propafenoni ja sydämen vajaatoiminnassa annettava metoprololi (ks. kohta 4.5).

### **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

APTIVUS on otettava pieniannoksisen ritonaviirin kanssa sen terapeuttisen vaikutuksen varmistamiseksi (ks. kohta 4.2). Jos tipranaviiria ei oteta asianmukaisesti ritonaviirin kanssa, tipranaviirin pitoisuudet plasmassa jäävät niin pieniksi, että toivottu antiviraalinen vaikutus voi jäädä saavuttamatta. Potilaille tulee kertoa tästä.

APTIVUS ei paranna HIV-1-infektiota eikä AIDS:ia. APTIVUS-valmistetta tai mitä tahansa muuta antiretroviraalista hoitoa saaville potilaille voi edelleen kehittyä opportunistisia infektiota ja muita HIV-1-infektion komplikaatioita.

Potilaille tulee kertoa, että nykyisen antiretroviraalisen hoidon ei ole osoitettu poistavan HI-viruksen tarttumisriskiä veren tai sukupuoliyhteyksien kautta. Tarkoituksenmukaisia varokeinoja tulee edelleen käyttää.

Vaihto APTIVUS kapseleista oraaliliuokseen: APTIVUS kapselit eivät ole vaihtokelpoisia oraaliliuoksen kanssa. Kapseleihin verrattuna tipranaviirialtistus on suurempi annosteltaessa sama annos oraaliliuoksena. Oraaliliuoksen koostumus on myös erilainen verrattuna kapseleihin. Huomionarvoista on etenkin oraaliliuoksen korkea E-vitamiinipitoisuus. Nämä molemmat seikat saattavat osaltaan lisätä haittavaikutusriskiä (tyyppi, esiintymistiheys ja/tai vaikeusaste). Sen vuoksi potilaiden ei pidä vaihtaa APTIVUS kapseleista APTIVUS oraaliliuokseen (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Vaihto APTIVUS oraaliliuoksesta kapseleihin: APTIVUS oraaliliuos ei ole vaihtokelpoinen kapseleiden kanssa. Oraaliliuokseen verrattuna tipranaviirialtistus on pienempi annosteltaessa sama annos kapseleina. Lasten, joita on aiemmin hoidettu APTIVUS oraaliliuoksella ja jotka ovat täyttämässä 12 vuotta, pitää kuitenkin vaihtaa kapseleihin, etenkin kapseleiden paremman turvallisuusprofiilin takia. On huomioitava, että vaihto APTIVUS oraaliliuoksesta kapselimuotoon saattaa vähentää altistumista. Sen vuoksi suositellaan, että antiretroviraalihoidon virologista vastetta seurataan tarkasti niillä lapsilla, jotka vaihtavat APTIVUS oraaliliuoksesta kapseleihin 12-vuotiaana (ks. kohdat 5.1 ja 5.2).

Iäkkäät potilaat: Yleisesti ottaen APTIVUS-valmisteen annossa ja hoidon seurannassa tulee noudattaa varovaisuutta iäkkäillä potilailla, sillä heillä on useammin maksan, munuaisten tai sydämen vajaatoimintaa, muita samanaikaisia sairauksia tai samanaikaisia hoitoja.

Maksasairaus: APTIVUS-valmistetta ei saa antaa potilaille, joilla on kohtalainen tai vaikea (Child-Pugh luokka B tai C) maksan toimintahäiriö. Tällä hetkellä on rajoitetusti tietoa APTIVUS-valmisteen käytöstä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa potilailla, joilla on myös B- tai C-hepatiitti. Potilailla, joilla on krooninen B- tai C-hepatiitti ja jotka saavat antiretroviraalista yhdistelmähoitoa, on suurentunut vaikeiden ja mahdollisesti fataalien maksaan kohdistuvien haittatapahtumien riski. APTIVUS-valmistetta tulee käyttää tässä potilasryhmässä vain jos mahdollinen hyöty on mahdollista riskiä suurempi, ja kliinistä ja laboratorioarvojen seuranta on lisättävä. Jos potilas saa samanaikaisesti viruslääkitystä B- tai C-hepatiittiin, ks. myös näiden lääkevalmisteiden valmisteyhteenvedot.

Potilaita, joilla on lievä maksan vajaatoiminta (Child-Pugh luokka A), tulee seurata tarkasti.

Potilailla, joilla on entuudestaan maksan toimintahäiriö, mukaan lukien krooninen aktiivinen hepatiitti, esiintyy yhdistelmähoiton aikana useammin poikkeavaa maksan toimintaa, joten heitä tulee seurata tavanomaisen käytännön mukaisesti. APTIVUS/ritonaviirihoito tulisi lopettaa, jos entuudestaan maksasairaudesta kärsivälle potilaalle tulee merkkejä maksan toiminnan huononemisesta.

APTIVUS-valmisteseen yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa on ilmoitettu liittyneen kliinistä hepatiittia ja maksan dekompensoitua mukaan lukien joitakin kuolemantapauksia. Näitä on yleensä esiintynyt HIV-potilailla, joilla oli pitkälle edennyt tauti ja jotka saivat monia lääkevalmisteita samanaikaisesti. Varovaisuutta tulee noudattaa annettaessa APTIVUS/ritonaviirihoitoa potilaille, joilla on poikkeavat maksaentsyymiarvot tai aikaisempi hepatiitti. Näiden potilaiden ALAT- ja ASAT-arvojen tavallista tiiviimpää seuranta tulee harkita.

APTIVUS-hoitoa ei tule aloittaa potilailla, joiden ASAT- tai ALAT-arvo on ennen hoitoa yli viisinkertainen normaalin ylärajaan (UNL) nähden, ennen kuin lähtötason ASAT/ALAT vakiintuu alle 5 x UNL, ellei mahdollinen hyöty oikeuta mahdollisen riskin ottamista.

APTIVUS-hoito tulee lopettaa jos potilaan ASAT tai ALAT kohoaa yli 10-kertaiseksi normaalin ylärajaan nähden, tai hoidon aikana kehittyy kliinisen hepatiitin merkkejä tai oireita. –Jos muu syy löydetään (esimerkiksi akuutti A-, B- tai C-hepatiitti, sappirakkosairaus, muut lääkevalmisteet), APTIVUS –hoidon uudelleen aloittamista voidaan harkita, kun ASAT/ALAT ovat palautuneet lähtötasolle.

#### Maksa-arvojen seuranta

Maksan toimintakokeet tulee tehdä ennen hoidon aloittamista, kahden ja neljän viikon kuluttua, sitten neljän viikon välein 24. viikkoon saakka ja sen jälkeen aina 8-12 viikon välein. Tiheämpi seuranta (eli ennen hoidon aloitusta, kahden viikon välein ensimmäiset kolme kuukautta, sitten kuukausittain 48. viikkoon asti ja sen jälkeen 8-12 viikon välein) on tarpeen kun APTIVUS-valmistetta ja pieniannoksista ritonaviiria annetaan potilaille, joiden ASAT- ja ALAT-arvot ovat koholla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, krooninen B- tai C-hepatiitti tai jokin maksan perussairaus.

#### Potilaat, jotka eivät aikaisemmin olleet saaneet lääkettä

Tutkimuksessa, joka tehtiin sellaisille aikuispotilaille, jotka eivät olleet aikaisemmin saaneet antiretroviraalista lääkettä, APTIVUS/ritonaviiri 500 mg/200 mg kahdesti päivässä hoitoonliittyi useammin merkittäviä (asteen 3 ja 4) transaminaasiarvojen nousua ilman hyötyä tehokkuuden kannalta (trendi alempaan tehokkuuteen) verrattuna lopinaviiri/ritonaviiri hoitoon. Tämän vuoksi tutkimus keskeytettiin enenaikaisesti 60 viikon jälkeen.

#### Munuaisten vajaatoiminta

Tipranaviirin munuaispuhdistuma on mitättömän pieni, joten plasman tipranaviiripitoisuuden nousua ei ole odotettavissa munuaisten vajaatoimintapotilailla.

#### Hemofilia

Proteaasinestäjiä saavilla A- tai B-hemofiliapotilailla on ilmoitettu verenvuotojen lisääntymistä, esim. spontaaneja ihohematomia ja hemartrooseja. Joillekin potilaille annettiin ylimääräisesti hyytymistekijä VIII:aa. Yli puolessa ilmoitetuista tapauksista proteaasinestäjähoitoa jatkettiin tai se aloitettiin keskeyttämisen jälkeen uudelleen. Syy-yhteys on osoitettu, vaikka vaikutusmekanismia ei tunneta. Siksi hemofiliapotilaille tulee kertoa lisääntyneestä verenvuodon mahdollisuudesta.

#### Verenvuoto

RESIST-tutkimuspotilailla, jotka olivat APTIVUS/ritonaviiri ryhmässä vaikutti olevan suurentunut vuototaipumus. Viikon 24 kohdalla suhteellinen riski oli 1,98 (95 % CI =1,03, 3,80). 48-viikon kohdalla suhteellinen riski laski 1,27:ään (95 % CI=0,76, 2,12). Vuototapahtumat eivät noudattaneet mitään kaavaa eikä hoitoryhmien kesken ollut eroa hyytymisparametreissa. Tämän havainnon merkitystä selvitetään edelleen.

Kuolemaan johtaneita ja ei-kuolemaan johtaneita kallonsisäisiä verenvuotoja (ICH) on raportoitu APTIVUS-hoitoa saaneilla potilailla, joista monilla oli muu sairaus tai jotka saivat samanaikaisesti muita lääkevalmisteita, jotka ovat saattaneet aiheuttaa tai olla osallisena näihin tapahtumiin. Kuitenkaan APTIVUS-valmisteen osuutta joihinkin tapauksiin ei voida poissulkea. Hematologiset tai hyytymisparametrit eivät ole noudattaneet mitään kaavaa ICH:n kehittymistä edeltävästi kuten eivät muutenkaan. Sen vuoksi APTIVUS-potilaiden hyytymisparametrien rutiiniseuranta ei tällä hetkellä pidetä tarpeellisena.

Aiemmin on havaittu lisääntynyt ICH-riski potilailla, joilla on edennyt HIV-sairaus/AIDS, kuten APTIVUS tutkimuksissa hoidetut potilaat.

*In vitro* kokeissa tripanaviirin todettiin estävän ihmisen verihytaleiden aggregaatiota samanlaisilla pitoisuuksilla kuin APTIVUS/ritonaviiria saavilla potilailla on todettu.

Rotilla samanaikainen E-vitamiinin anto lisäsi tipranaviirin verenvuotovaikutusta (ks. 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta).

APTIVUS-kapseleita yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa tulee käyttää varoen potilailla, joilla saattaa olla suurentunut verenvuotoriski vamman, leikkauksen tai muun sairauden vuoksi tai potilailla, jotka saavat lääkevalmisteita, joiden tiedetään lisäävän verenvuotoriskiä, kuten verihytaleiden toimintaan vaikuttavat ja veren hyytymistä ehkäisevät lääkkeet tai potilailla, jotka käyttävät E-vitamiinilisää. Kliinisissä tutkimuksissa tehtyjen altistumisrajoja koskevien havaintojen perusteella suositellaan, että potilaat eivät käyttäisi samanaikaisesti yli 1200 IU:n E-vitamiiniannosta päivässä.

#### Diabetes mellitus/hyperglykemia

Diabetes mellituksen puhkeamista, hyperglykemiaa tai diabetes mellituksen pahenemista on ilmoitettu antiretroviraalista hoitoa, myös proteaasineestäjiä, saavilla potilailla. Joissakin tapauksissa hyperglykemia oli vaikea ja joskus siihen liittyi myös ketoasidoosia. Monilla potilailla oli muita sairauksia, jotka joissakin tapauksissa vaativat hoitoa lääkkeillä, joiden käyttöön tiedetään liittyneen diabetes mellituksen tai hyperglykemian kehittymistä.

#### Rasva-arvojen nousu

APTIVUS annettuna yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin ja muiden antiretroviruslääkkeiden kanssa on aiheuttanut plasman kokonaistriglyseridi- ja kolesteroliarvojen nousua. Triglyseridi- ja kolesterolimääritykset tulee tehdä ennen tipranaviirihoidon aloittamista ja sen aikana. Hoitoon liittyvä lipidiarvojen nousu tulee hoitaa kliinisesti asianmukaisella tavalla.

#### Rasvan uudelleenjakautuminen

Antiretroviraaliseen hoitoon on HIV-potilailla liittynyt kehon rasvakudoksen uudelleenjakautumista (lipodystrofia). Näiden tapahtumien pitkäaikaisvaikutuksia ei tällä hetkellä tunneta. Ilmiön mekanisme ei ole vielä täysin selvitetty. Viskeraalisen lipomatoosin ja proteaasineestäjien sekä lipoatrofian ja nukleosidirakenteisten käänteiskopioijaentsyymien estäjien välillä on mahdollisesti yhteys. Lipodystrofiariskin suurenemiseen vaikuttavat niin yksilölliset tekijät, mm. korkea ikä, kuin vaikuttavaan aineeseen liittyvät tekijät, mm. pitkäkestoinen antiretroviraalinen hoito ja siihen liittyvät aineenvaihduntahäiriöt. Lääkärintarkastuksessa tulee tarkkailla rasvakudoksen uudelleenjakautumiseen viittaavia fyysisiä merkkejä. Seerumin lipidien ja verensokerin paastoarvojen mittausta on syytä harkita. Rasva-aineenvaihdunnan häiriöt tulee hoitaa kliinisesti asianmukaisella tavalla (ks. kohta 4.8).

#### Immuunireaktivaatio-oireyhtymä

Vaikeaa immuunikatoa sairastaville HIV-infektioituneille potilaille voi antiretroviraalista yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa puhjeta tulehdusreaktio oireettomille tai piileville opportunistisille patogeeneille. Seurauksena voi olla vakava kliininen sairaus tai oireiden paheneminen. Tyypillisesti reaktioita on havaittu yhdistelmähoidon ensimmäisinä viikkoina tai kuukausina. Esimerkkejä reaktioista ovat sytomegaloviruksen aiheuttama retiniitti, yleinen ja/tai

paikallinen mykobakteeri-infektio ja Pneumocystis-keuhkokuume. Kaikkia tulehdusoireita tulee seurata ja tarvittaessa aloittaa niiden hoito. Lisäksi herpes simplexin ja herpes zosterin uudelleenaktivoitumista on havaittu kliinisissä tutkimuksissa, joissa APTIVUS-valmistetta annettiin yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa.

APTIVUS sisältää makrogoliglyserolirisiiniolia, joka voi aiheuttaa vatsavaivoja ja ripulia.

APTIVUS pehmeät kapselit sisältävät pienen määrän alkoholia (7 % etanolia, eli 100 mg kapselia ja 200 mg annosta kohti).

### Ihottuma

Lievää tai kohtalaista ihottumaa kuten nokkosihottumaa, makulopapulaarista ihottumaa ja valoyliherkkyyttä on ilmoitettu henkilöillä, jotka ovat saaneet APTIVUS-valmistetta yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa. 48. viikon kohdalla vaiheen III tutkimuksissa erityyppistä ihottumaa todettiin 15,5 prosentilla miehistä ja 20,5 prosentilla naisista, jotka saivat APTIVUS-valmistetta yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa. Lisäksi yhdessä yhteisvaikutuksia tutkineessa kliinisessä tutkimuksessa terveet naispuoliset vapaaehtoiset saivat kerta-annoksena etinyyliestradiolia ja sen jälkeen APTIVUS-valmistetta yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa, ja 33 prosentille ilmaantui ihottumaa. Ihottumaan liittyvää nivelkipua tai jäykkyyttä, kurkun karheutta tai yleistä kutinaa on raportoitu sekä miehillä että naisilla, jotka saavat APTIVUS:ta yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa. Kliinisessä tutkimuksessa lapsipotilaille ihottumaa (kaikki vaikeusasteet, kaikki syy-yhteydet) esiintyi 48 viikon hoidon aikana yleisemmin kuin aikuispotilailla.

### Osteonekroosi

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti pitkälle edenneen HIV-infektion ja/tai pitkäaikaisen antiretroviraalisen yhdistelmähoidon (CART) yhteydessä, vaikkakin syytä tapauksille on ollut useita (mukaan lukien kortikosteroidihoito, alkoholin käyttö, vaikea immuunisuppressio, korkea painoindeksi). Potilaita tulee neuvoa ottamaan yhteyttä lääkäriin, jos heillä esiintyy nivelsärkyä ja -kipua, nivelten jäykkyyttä tai liikkumisvaikeuksia.

### Yhteisvaikutukset

Yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annetun APTIVUS-valmisteen yhteisvaikutukset ovat moninaiset. Yhteisvaikutusmekanismien kuvaus ja APTIVUS-valmisteen yhteisvaikutuksiin mahdollisesti myötävaikuttavat mekanismit ks. kohta 4.5.

*Abakaviiri ja tsidovudiini:* Pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annetun APTIVUS-valmisteen samanaikainen käyttö tsidovudiinin tai abakaviirin kanssa aiheuttaa näiden nukleosidisten käänteiskopioijaentsyymien (NRTIs) pitoisuuden huomattavaa alenemistä plasmassa. Siksi tsidovudiinin tai abakaviirin samanaikaista käyttöä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettavan APTIVUS-valmisteen kanssa ei suositella, paitsi jos potilaan hoitoon ole mitään muuta sopivaa NRTI-valmistetta (ks. kohta 4.5).

*Proteaasinestäjät:* APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin käyttö samanaikaisesti proteaasinestäjien amprenaviirin, lopinaviirin tai sakinaviirin (kukin pieniannoksisen ritonaviirin kanssa käytettynä) kanssa kaksoistehostetussa hoidossa aiheuttaa näiden proteaasinestäjien pitoisuuksien merkittävästi pienentymistä plasmassa. Atatsanaviirin pitoisuuksien merkittävästi pienentymistä plasmassa ja tipranaviirin ja ritonaviirin pitoisuuksien selvää nousua havaittiin, kun APTIVUS-valmistetta ja pieniannoksista ritonaviiria käytettiin yhtäaikaan atatsanaviirin kanssa.

(ks. kohta 4.5). Tällä hetkellä APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhteisvaikutuksista muiden kuin yllämainittujen proteaasineestäjien kanssa ei ole tietoa. Siksi ei suositella pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettavan APTIVUS-valmisteen samanaikaista antoa proteaasineestäjien kanssa.

*Ehkäisytabletit ja estrogeenit:* Etinyyliestradiolin pitoisuudet pienenevät, joten APTIVUS/ritonaviiri-yhdistelmän samanaikaista käyttöä ei suositella. Vaihtoehtoisista ehkäisyä tai lisäehkäisyä tulee käyttää, jos estrogeenipohjaisia ehkäisytabletteja käytetään samanaikaisesti APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa. (ks. kohta 4.5). Estrogeeneja hormonikorvaushoitona käyttävien potilaiden kliininen seuranta on tarpeen estrogeeninpuutoksen merkkien varalta. Estrogeeneja käyttävillä naisilla voi olla suurentunut lievän ihottuman riski.

*Antikonvulsantit:* Varovaisuutta tulee noudattaa määrättäessä karbamatsepiinia, fenobarbitaalia ja fenytoiinia. APTIVUS-valmisteen teho saattaa heikentyä plasman pienentyneiden tipranaviiripitoisuuksien vuoksi potilailla, jotka käyttävät näitä lääkkeitä yhtä aikaa.

*Halofantriini, lumefantriini:* Halofantriinin ja lumefantriinin käyttöä yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettavan APTIVUS-valmisteen kanssa ei suositella johtuen niiden metabolisesta profiilista ja niihin liittyvästä riskistä saada kääntyvien kärkien takykardia.

*Disulfiraami/metronidatsoli:* APTIVUS pehmeät kapselit sisältävät alkoholia (7 % etanolia eli 100 mg kapselia tai jopa 200 mg annosta kohti), joka voi aiheuttaa disulfiraamin kaltaisia reaktioita, jos samanaikaisesti käytetään disulfiraamia tai muita tällaisia reaktioita aiheuttavia lääkkeitä (esim. metronidatsoli).

*Flutikasoni:* Pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettavan APTIVUS-valmisteen antamista samanaikaisesti flutikasonin tai muiden CYP3A4-entsyymien kautta metaboloituvien glukokortikoidien kanssa ei suositella, ellei hoidon mahdollinen hyöty ole suurempi kuin systeemisten kortikosteroidivaikutusten kuten Cushingin oireyhtymän ja lisämunuaisen suppression riski (ks. kohta 4.5).

*Atorvastatiini:* Pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettava APTIVUS suurentaa atorvastatiinin pitoisuutta plasmassa (ks. kohta 4.5). Samanaikaista käyttöä ei suositella. Muita HMG-CoA-reduktaasin estäjiä kuten pravastatiinia, fluvastatiinia tai rosuvastatiinia tulee harkita (ks. kohta 4.5). Jos potilaan hoito kuitenkin vaatii nimenomaan atorvastatiinia, se pitää aloittaa pienimmällä annoksella ja huolellinen seuranta on tarpeen.

*Omepratsoli ja muut protonipumpun estäjät:* APTIVUS/ritonaviirin samanaikaista käyttöä omepratsolin, esomepratsolin tai muiden protonipumpun estäjien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.5).

APTIVUS sisältää pieniä määriä sorbitolia. Potilaiden, joilla on harvinainen perinnöllinen fruktoosi-intoleranssi, ei pidä käyttää tätä valmistetta.

#### 4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettavan APTIVUS-valmisteen yhteisvaikutusprofiili on moninainen ja vaatii erityishuomiota etenkin, jos se yhdistetään muihin antiretroviraalisiin lääkeaineisiin.

Yhteisvaikutuksia on tutkittu vain aikuisille tehdyissä tutkimuksissa.

##### Tipranaviirin metabolinen profiili:

Tipranaviiri on sytokromi P450 CYP3A:n substraatti, induktori ja estäjä. Annettuna yhdessä ritonaviirin kanssa suositusannoksina (ks. kohta 4.2) se on P450 CYP3A:n estäjä. APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän ja ensisijaisesti CYP3A:n vaikutuksesta metaboloituvien lääkeaineiden samanaikainen käyttö saattaa muuttaa tipranaviirin tai muiden lääkeaineiden pitoisuuksia plasmassa, mikä saattaa puolestaan aiheuttaa muutoksia lääkeaineiden terapeuttisissa vaikutuksissa ja haittavaikutuksissa (ks. ko. lääkeaineiden lista ja tarkemmat tiedot alla). Lääkeaineet, joiden käyttö on erityisesti vasta-aiheista yhteisvaikutusten odotettavissa olevan voimakkuuden ja vakavien haittavaikutusten mahdollisuuden takia, on esitetty yksityiskohtaisesti tässä kohdassa ja lueteltu kohdassa 4.3.

Yhdistelmätutkimus (cocktail study) tehtiin 16 terveellä vapaaehtoisella ja heille annettiin kahdesti vuorokaudessa APTIVUS/ritonaviiri 500 mg/200 mg kapselia 10 vuorokauden ajan, jotta voitiin arvioida nettovaikutusta maksan CYP 1A2:n (kofeiini), 2C9:n (varfariini), 2D6:n (dekstrometorfaani), sekä suolen että maksan CYP 3A4:n (midatsolaami) ja P-glykoproteiinin (Pgp) (digoksiini) aktiivisuuteen. Vakaassa tilassa CYP 1A2:n induktio oli merkittävä ja CYP 2C9:n vähäinen. CYP 2D6:n ja sekä maksan että suolen CYP 3A4:n voimakasta estoa havaittiin. Pgp:n aktiivisuus estyi merkittävästi ensimmäisen annoksen jälkeen, mutta vakaassa tilassa tapahtui vähäinen induktio. Tästä tutkimuksesta saadut käytännön suositukset on esitetty alla.

Ihmisen maksan mikrosomitutkimuksissa on todettu, että tipranaviiri on CYP1A2:n, CYP2C9:n, CYP2C19:n ja CYP2D6:n estäjä. Tipranaviirin/ritonaviirin mahdollinen nettovaikutus on CYP2D6:n on esto, koska ritonaviiri on myös CYP2D6-inhibiittori. Tipranaviirin/ritonaviirin nettovaikutusta CYP1A2:een, CYP2C9:ään ja CYP2C19:ään *in vivo* osoittaa alustavan tutkimuksen perusteella APTIVUS/ritonaviirin indusoivan CYP1A2:ta ja vähäisemmässä määrin CYP2C9:ää ja P-gp:tä usean päivän hoidon jälkeen. Ei tiedetä, estääkö vai indusoiko tipranaviiri glukuronosyyli transferaaseja.

*In vitro*-tutkimukset osoittavat, että tipranaviiri on Pgp-substraatti ja myös Pgp:n estäjä.

On vaikea ennustaa pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettavan APTIVUS-valmisteen nettovaikutusta sellaisten aineiden oraaliseen hyötyosuuteen ja pitoisuuteen plasmassa, jotka ovat CYP3A:n ja Pgp:n kaksoissubstraatteja. Nettovaikutus vaihtelee riippuen samaan aikaan annettavien lääkeaineiden suhteellisesta affiniteetista CYP3A:han ja Pgp:hen sekä ensikierron metabolian/effluksin laajuudesta suolistossa.

APTIVUS-valmisteen ja CYP3A:n ja/tai Pgp:n induktorien samanaikainen käyttö saattaa pienentää tipranaviirin pitoisuuksia ja heikentää sen terapeuttista vaikutusta (ks. ko. lääkeaineiden luettelo ja tarkemmat tiedot jäljempänä). APTIVUS-valmisteen ja Pgp:tä estävien lääkevalmisteiden samanaikainen anto voi suurentaa tipranaviirin pitoisuutta plasmassa.

Tunnetut ja teoreettiset yhteisvaikutukset tiettyjen antiretroviraalilääkkeiden ja muiden lääkkeiden kanssa luetellaan alla olevassa taulukossa.

### **Yhteisvaikutustaulukko**

APTIVUS-valmisteen ja samanaikaisesti sen kanssa käytettävien lääkevalmisteiden väliset yhteisvaikutukset luetellaan alla olevassa taulukossa (jossa suureneminen on merkitty “↑”, pieneneminen “↓”, ei muutosta “↔”, kerran vuorokaudessa “x 1”, kahdesti vuorokaudessa “x 2”). Ellei toisin mainita, taulukossa mainittavissa tutkimuksissa on käytetty APTIVUS-valmisteen ja ritonaviirin yhdistelmän suositusannostusta (500/200 mg x 2). Tietyissä farmakokineettisten yhteisvaikutusten tutkimuksissa ei kuitenkaan käytetty tätä suositusannostusta. Monissa tapauksissa näiden yhteisvaikutustutkimusten tulokset voidaan kuitenkin ekstrapoloida suositusannostuksia vastaaviksi, sillä käytetyt annokset (esim. TPV/r [tipranaviiri/ritonaviiri] 500/100 mg, TPV/r 750/200 mg) edustivat maksaentsyymien induktion ja inhibition ääripäitä, ja suositeltava APTIVUS-/ritonaviiriannostus sijoittui niiden välille.

<b>Lääkkeet terapia-alueittain</b>	<b>Yhteisvaikutus Geometrisen keskiarvon muutos (%)</b>	<b>Samanaikaista käyttöä koskevat suositukset</b>
<b>Infektiolääkkeet</b>		
<b>Antiretroviraalilääkkeet</b>		
<b>Nukleosidi- ja nukleotidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NRTI-lääkkeet)</b>		
Nukleosidi- ja nukleotidianalogit eivät vaikuta merkittävästi P450-entsyymijärjestelmän toimintaan, joten APTIVUS-annostusta ei tarvitse muuttaa, kun APTIVUS-hoitoa käytetään yhdessä näiden lääkkeiden kanssa.		
<b>Abakaviiri</b> 300 mg x 2 (TPV/r 750/100 mg x 2)	Abakaviirin C <sub>max</sub> ↓ 46 % Abakaviirin AUC ↓ 36 %  Pitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty, mutta se saattaa heikentää abakaviirin tehoa.  Mekanismi ei tiedossa.	APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin käyttöä yhdessä abakaviirin kanssa ei suositella muulloin kuin tilanteissa, joissa muita potilaan hoitoon soveltuvia NRTI-lääkkeitä ei ole saatavilla. Näissä tapauksissa ei voida suositella mitään tiettyä abakaviiriannostuksen muutosta (ks. kohta 4.4).
<b>Didanosiiini</b> ≥ 60 kg: 200 mg x 2; < 60 kg: 125 mg x 2 (TPV/r 250/200 mg x 2)  (TPV/r 750/100 mg x 2)	Didanosiiinin C <sub>max</sub> ↓ 43 % Didanosiiinin AUC ↓ 33 %  Didanosiiinin C <sub>max</sub> ↓ 24 % Didanosiiinin AUC ↔  Didanosiiinipitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty.  Mekanismi ei tiedossa.	Enteropäällysteiset didanosiiinivalmisteet sekä pehmeiden APTIVUS-kapseleiden ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmä tulee ottaa niin, että niiden välille jää vähintään 2 tunnin tauko, jotta valmisteiden yhteensopimattomuuden aiheuttamilta vaikutuksilta vältyttäisiin.

<b>Lamivudiini</b> 150 mg x 2 (TPV/r 750/100 mg x 2)	Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.	Annostusta ei tarvitse muuttaa.
<b>Stavudiini</b> ≥ 60 kg: 40 mg x 2 < 60 kg: 30 mg x 2 (TPV/r 750/100 mg x 2)	Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.	Annostusta ei tarvitse muuttaa.
<b>Tsidovudiini</b> 300 mg x 2 (TPV/r 750/100 mg x 2)	Tsidovudiinin C <sub>max</sub> ↓ 49 % Tsidovudiinin AUC ↓ 36 %  Pitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty, mutta se saattaa heikentää tsidovudiinin tehoa.  Mekanismi ei tiedossa.	APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin käyttöä yhdessä tsidovudiinin kanssa ei suositella muulloin kuin tilanteissa, joissa muita potilaan hoitoon soveltuvia NRTI-lääkkeitä ei ole saatavilla. Näissä tapauksissa ei voida suositella mitään tiettyä tsidovudiiniannostuksen muutosta (ks. kohta 4.4).
<b>Tenofoviiri</b> 300 mg x 1 (TPV/r 750/200 mg x 2)	Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.	Annostusta ei tarvitse muuttaa.
<b>Muut kuin nukleosidirakenteiset käänteiskopioijaentsyymien estäjät (NNRTI-lääkkeet)</b>		
<b>Efavirentsi</b> 600 mg x 1	Kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia ei ole havaittu.	Annostusta ei tarvitse muuttaa.
<b>Nevirapiini</b> Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	HIV-positiivisilla potilailla tehdystä vaiheen IIa tutkimuksesta saadut rajalliset tiedot viittaavat siihen, että nevirapiinin ja TPV/r-yhdistelmän välillä ei todennäköisesti ole merkitseviä yhteisvaikutuksia. TPV/r-yhdistelmällä ja toisella NNRTI-lääkkeellä (efavirentsi) tehdyssä tutkimuksessa ei myöskään havaittu kliinisesti merkitseviä yhteisvaikutuksia (ks. edellä).	Annostusta ei tarvitse muuttaa.

<b>Proteaasinestäjät</b>		
<u>Nykyisten hoito-ohjeiden mukaan kahden proteaasinestäjän käyttöä ei yleisesti suositella.</u>		
<p><b>Amprenaviiri/ritonaviiri</b> 600/100 mg x 2</p>	<p>Amprenaviirin <math>C_{max}</math> ↓ 39 % Amprenaviirin AUC ↓ 44 % Amprenaviirin <math>C_{min}</math> ↓ 55 %</p> <p>Amprenaviiripitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty.</p> <p>Mekanismi ei tiedossa.</p>	<p>APTIVUS-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä amprenaviirin/ritonaviirin kanssa ei suositella. Jos yhdistelmän käyttö katsotaan kuitenkin tarpeelliseksi, plasman amprenaviiripitoisuuksien seuranta on erittäin suotavaa (ks. kohta 4.4).</p>
<p><b>Atatsanaviiri/ritonaviiri</b> 300/100 mg x 1 (TPV/r 500/100 mg x 2)</p>	<p>Atatsanaviirin <math>C_{max}</math> ↓ 57 % Atatsanaviirin AUC ↓ 68 % Atatsanaviirin <math>C_{min}</math> ↓ 81 %</p> <p>Mekanismi ei tiedossa.</p> <p>Tipranaviirin <math>C_{max}</math> ↑ 8 % Tipranaviirin AUC ↑ 20 % Tipranaviirin <math>C_{min}</math> ↑ 75 %</p> <p>Atatsanaviiri/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa ja APTIVUS/ritonaviiri indusoi sitä.</p>	<p>APTIVUS-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä atatsanaviirin/ritonaviirin kanssa ei suositella. Jos yhdistelmän käyttö katsotaan kuitenkin tarpeelliseksi, tipranaviirihoidon turvallisuuden ja plasman atatsanaviiripitoisuuksien seuranta on erittäin suotavaa (ks. kohta 4.4).</p>
<p><b>Lopinaviiri/ritonaviiri</b> 400/100 mg x 2</p>	<p>Lopinaviirin <math>C_{max}</math> ↓ 47 % Lopinaviirin AUC ↓ 55 % Lopinaviirin <math>C_{min}</math> ↓ 70 %</p> <p>Lopinaviiripitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty.</p> <p>Mekanismi ei tiedossa.</p>	<p>APTIVUS-valmisteeseen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä lopinaviirin/ritonaviirin kanssa ei suositella. Jos yhdistelmän käyttö katsotaan kuitenkin tarpeelliseksi, plasman lopinaviiripitoisuuksien seuranta on erittäin suotavaa (ks. kohta 4.4).</p>

<p><b>Sakinaviiri/ritonaviiri</b> 600/100 mg x 1</p>	<p>Sakinaviirin <math>C_{max}</math> ↓ 70 % Sakinaviirin AUC ↓ 76 % Sakinaviirin <math>C_{min}</math> ↓ 82 %</p> <p>Sakinaviiripitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei ole selvitetty.</p> <p>Mekanismi ei tiedossa.</p>	<p>APTIVUS-valmisteiden ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä sakinaviirin/ritonaviirin kanssa ei suositella.</p> <p>Jos yhdistelmän käyttöä katsotaan kuitenkin tarpeelliseksi, plasman sakinaviiripitoisuuksien seuranta on erittäin suotavaa (ks. kohta 4.4).</p>
<p><b>Muut kuin edellä luetellut proteaasineestäjät</b></p>	<p>APTIVUS-valmisteiden ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän yhteisvaikutuksista muiden kuin edellä lueteltujen proteaasineestäjien kanssa ei tällä hetkellä ole tietoa.</p>	<p>APTIVUS-valmisteiden ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä yhdessä näiden lääkkeiden kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4).</p>
<p><b>Fuusionestäjät</b></p>		
<p><b>Enfuvirtidi</b> Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Tutkimuksissa, joissa tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytettiin joko yhdessä enfuvirtidin kanssa tai ilman, todettiin, että tipranaviirin vakaan tilan minimipitoisuus plasmassa oli enfuvirtidia käytävillä 45 % suurempi kuin potilailla, jotka eivät käyttäneet enfuvirtidia. AUC- ja <math>C_{max}</math>-arvoista ei ole tietoa.</p> <p>Farmakokineettiset yhteisvaikutukset ovat mekanismien perusteella epätodennäköisiä, eikä yhteisvaikutuksen olemassaoloa ole vahvistettu kontrolloiduissa yhteisvaikutustutkimuksissa.</p>	<p>Havintojen ja etenkin tipranaviirin/ritonaviirin turvallisuusprofiilia koskevien tietojen merkitystä ei tunneta. RESIST-tutkimuksista saadut kliiniset tiedot eivät kuitenkaan viittaa siihen, että tipranaviirin/ritonaviirin turvallisuusprofiili muuttuisi merkittävästi, kun valmistetta käytetään enfuvirtidin kanssa.</p>
<p><b>Sienilääkkeet</b></p>		
<p><b>Flukonatsoli</b> 200 mg x 1 (päivä 1), sitten 100 mg x 1</p>	<p>Flukonatsoli ↔</p> <p>Tipranaviirin <math>C_{max}</math> ↑ 32 % Tipranaviirin AUC ↑ 50 % Tipranaviirin <math>C_{min}</math> ↑ 69 %</p> <p>Mekanismi ei tiedossa.</p>	<p>Annostuksen muuttamista ei suositella. Flukonatsoliannosten &gt; 200 mg/vrk käyttöä ei suositella.</p>

<p><b>Itrakonatsoli</b> <b>Ketokonatsoli</b> Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö suurentaa itrakonatsoli- ja ketokonatsolipitoisuuksia.</p> <p>Teoreettisesti ajatellen on mahdollista, että itrakonatsolin tai ketokonatsolin samanaikainen käyttö saattaa suurentaa tipranaviiri- tai ritonaviiripitoisuuksia.</p>	<p>Itrakonatsolin ja ketokonatsolin käytössä tulee noudattaa varovaisuutta (&gt; 200 mg/vrk annosten käyttöä ei suositella).</p>
<p><b>Vorikonatsoli</b> Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Vorikonatsolin metaboliaan osallistuu useita eri CYP-isoentsyymijärjestelmiä, joten mahdollisia yhteisvaikutuksia APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa on vaikea ennustaa.</p>	<p>Vorikonatsolilla tiedetään olevan yhteisvaikutuksia pieniannoksisen ritonaviirin kanssa (ks. vorikonatsolin valmisteyhteenveto). Tästä syystä tipranaviirin/ritonaviirin käyttöä samanaikaisesti vorikonatsolin kanssa tulee välttää, ellei vorikonatsolin käyttö ole potilaskohtaisen hyöty-riskiarvioinnin perusteella oikeutettua.</p>

<b>Antibiootit</b>		
<p><b>Klaritromysiini</b> 500 mg x 2</p>	<p>Klaritromysiinin <math>C_{max}</math> ↔  Klaritromysiinin AUC ↑ 19 %  Klaritromysiinin <math>C_{min}</math> ↑ 68 %</p> <p>14-OH-klaritromysiinin <math>C_{max}</math> ↓  97 %  14-OH-klaritromysiinin AUC ↓  97 %  14-OH-klaritromysiinin <math>C_{min}</math> ↓  95 %</p> <p>Tipranaviirin <math>C_{max}</math> ↑ 40 %  Tipranaviirin AUC ↑ 66 %  Tipranaviirin <math>C_{min}</math> ↑ 100 %</p> <p>APTIVUS/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa ja klaritromysiini estää P-gp:n (suoliston effluksitransportteri) toimintaa.</p>	<p>Klaritromysiiniarvoissa tapahtuvia muutoksia ei pidetä kliinisesti merkityksellisinä. Lääkkeen 14-OH-metaboliitin AUC-arvon pieneneminen tulee kuitenkin ottaa huomioon <i>Haemophilus influenzae</i> -infektioita hoidettaessa, sillä näiden infektioiden kohdalla 14-OH-metaboliitin teho on suurin. Tipranaviirin <math>C_{min}</math>-arvon suureneminen voi olla kliinisesti merkityksellistä. Jos potilas käyttää klaritromysiiniä yli 500 mg x 2 suuruisina annoksina, häntä tulee seurata tarkoin klaritromysiini- ja tipranaviiritoksisuuden varalta. Munuaisten vajaatoimitapotilailla klaritromysiiniannoksen pienentämistä on harkittava (<u>ks. klaritromysiinin ja ritonaviirin valmisteyhteenvedot</u>).</p>
<p><b>Rifabutiini</b> 150 mg x 1</p>	<p>Rifabutiinin <math>C_{max}</math> ↑ 70 %  Rifabutiinin AUC ↑ 190 %  Rifabutiinin <math>C_{min}</math> ↑ 114 %</p> <p>25-O-desasetyylirifabutiinin <math>C_{max}</math> ↑ 3,2-kertaiseksi  25-O- desasetyylirifabutiinin AUC ↑ 21-kertaiseksi  25-O- desasetyylirifabutiinin <math>C_{min}</math> ↑ 7.8-kertaiseksi</p> <p>APTIVUS/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa.</p> <p>Tipranaviirin farmakokinetiikassa ei ole havaittu kliinisesti merkitseviä muutoksia.</p>	<p>On suositeltavaa pienentää rifabutiiniannostusta vähintään 75 % tavanomaisesta 300 mg/vrk annostuksesta (ts. tasolle 150 mg joka toinen päivä tai kolmesti viikossa). Jos potilas käyttää rifabutiinia yhdessä APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa, hänen vointiaan tulee seurata tarkoin rifabutiinihoitoon liittyvien haittavaikutusten varalta. Annostusta tulee ehkä pienentää edelleen.</p>

<p><b>Rifampisiini</b></p>	<p>Rifampisiinin ja proteaasineestäjien samanaikainen käyttö pienentää proteaasineestäjien pitoisuuksia huomattavasti. Jos APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä rifampisiinin kanssa, tipranaviiripitoisuudet saattavat jäädä riittämättömiksi, jolloin virologinen teho saattaa heiketä ja tipranaviiriresistenssi voi päästä kehittymään.</p>	<p>APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin käyttö yhdessä rifampisiinin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3). Muiden mykobakteerilääkkeiden kuten rifabutiinin käyttöä rifampisiinin sijasta tulee harkita.</p>
<p><b>Malarialääkkeet</b></p>		
<p><b>Halofantriini</b> <b>Lumefantriini</b> Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että APTIVUS-valmiste yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää halofantriinin ja lumefantriinin pitoisuuksia.</p> <p>APTIVUS/ritonaviiri estää CYP 3A4-toimintaa</p>	<p>Halofantriinin ja lumefantriinin käyttöä yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettavan APTIVUS-valmisteen kanssa ei suositella johtuen niiden metabolisesta profiilista ja niihin liittyvästä riskistä saada kääntyvien kärkien takykardia (ks. kohta 4.4).</p>

<b>Epilepsialääkkeet</b>		
<p><b>Karbamatsepiini 200 mg x 2</b></p>	<p>Kokonaiskarbamatsepiiniin*  <math>C_{max}</math> ↑ 13 %  Kokonaiskarbamatsepiiniin*  AUC ↑ 16 %  Kokonaiskarbamatsepiiniin*  <math>C_{min}</math> ↑ 23 %</p> <p>* Kokonaiskarbamatsepiini =  karbamatsepiiniin ja epoksi-  karbamatsepiiniin summa  (molemmat ovat  farmakologisesti aktiivisia).</p> <p>Kokonaiskarbamatsepiiniin  farmakokineettisten arvojen  suurenemisella ei  todennäköisesti ole kliinistä  merkitystä.</p> <p>Tipranaviirin <math>C_{min}</math> ↓ 61 %  (vertaattuna historiallisiin  tietoihin)</p> <p>Tipranaviiripitoisuuksien  pieneminen voi johtaa tehon  heikkenemiseen.</p> <p>Karbamatsepiini indusoi  CYP3A4-toimintaa.</p>	<p>Karbamatsepiiniin käytössä  tulee noudattaa varovaisuutta,  jos potilas käyttää APTIVUS-  valmisteen ja pieniannoksisen  ritonaviirin yhdistelmää.  Suuremmat  karbamatsepiiniannokset  (&gt; 200 mg) saattavat pienentää  plasman tipranaviiripitoisuuksia  tätäkin enemmän (ks. kohta  4.4).</p>
<p><b>Fenobarbitaali</b>  <b>Fenytoiini</b>  Yhteisvaikutustutkimuksia ei  ole tehty</p>	<p>Fenobarbitaali ja fenytoiini  indusoivat CYP3A4-toimintaa.</p>	<p>Fenobarbitaalin ja fenytoiinin  käytössä tulee noudattaa  varovaisuutta, jos potilas  käyttää APTIVUS-valmisteen  ja pieniannoksisen ritonaviirin  yhdistelmää (ks. kohta 4.4).</p>
<b>Kouristuslääkkeet</b>		
<p><b>Tolterodiini</b>  Yhteisvaikutustutkimuksia ei  ole tehty</p>	<p>Teoreettisesti ajatellen on  todennäköistä, että APTIVUS-  valmiste yhdessä  pieniannoksisen ritonaviirin  kanssa lisää tolterodiinin  pitoisuuksia.</p> <p>APTIVUS/ritonaviiri estää  CYP3A4 ja CYP2D6 -toimintaa</p>	<p>Yhdistelmän käyttöä ei  suositella.</p>

<b>HMG-CoA-reduktaasin estäjät</b>		
<p><b>Atorvastatiini</b> 10 mg x 1</p>	<p>Atorvastatiinin <math>C_{max}</math> ↑ 8,6-kertaiseksi  Atorvastatiinin AUC ↑ 9,4-kertaiseksi  Atorvastatiinin <math>C_{min}</math> ↑ 5,2-kertaiseksi</p> <p>Tipranaviiri ↔</p> <p>APTIVUS/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa.</p>	<p>APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä yhdessä atorvastatiinin kanssa ei suositella. Sen sijaan tulee harkita muiden HMG-CoA-reduktaasin estäjien kuten pravastatiinin, fluvastatiinin tai rosuvastatiinin käyttöä (ks. myös kohta 4.4 ja rosuvastatiinia ja pravastatiinia koskevat suositukset). Jos atorvastatiinin käyttö potilaan hoidossa on kuitenkin nimenomaan tarpeen, hoito tulee aloittaa pienimmällä annoksella. Huolellinen seuranta on tarpeen (ks. kohta 4.4).</p>
<p><b>Rosuvastatiini</b> 10 mg x 1</p>	<p>Rosuvastatiinin <math>C_{max}</math> ↑ 123 %  Rosuvastatiinin AUC ↑ 37 %  Rosuvastatiinin <math>C_{min}</math> ↑ 6 %</p> <p>Tipranaviiri ↔</p> <p>Mekanismi ei tiedossa.</p>	<p>Jos APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä rosuvastatiinin kanssa, rosuvastatiinihoito tulee aloittaa pienimmällä annoksella (5 mg/vrk) ja annos tulee titrata tämän jälkeen hoitovasteen mukaan. Huolellinen kliininen seuranta rosuvastatiinin aiheuttamien oireiden varalta on tarpeen, ks. rosuvastatiinin valmisteyhteenveto.</p>
<p><b>Pravastatiini</b>  Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Pravastatiinin ja rosuvastatiinin eliminaatioprofiilit ovat samankaltaiset, joten TPV/r saattaa suurentaa plasman pravastatiinipitoisuuksia.</p> <p>Mekanismi ei tiedossa.</p>	<p>Jos APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä pravastatiinin kanssa, pravastatiinihoito tulee aloittaa pienimmällä annoksella (10 mg/vrk) ja annos tulee titrata tämän jälkeen hoitovasteen mukaan. Huolellinen kliininen seuranta pravastatiinin aiheuttamien oireiden varalta on tarpeen, ks. pravastatiinin valmisteyhteenveto.</p>

<p><b>Simvastatiini</b> <b>Lovastatiini</b> Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>HMG-CoA-reduktaasin estäjien simvastatiinin ja lovastatiinin metabolia riippuu suuresti CYP3A-toiminnasta.</p>	<p>APTIVUS-valmisteiden ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä simvastatiinin tai lovastatiinin kanssa on vasta-aiheista suurentuneen myopatia- ja rhabdomyolyytiriskin vuoksi (ks. kohta 4.3).</p>
<p><b>ROHDOSVALMISTEET</b></p>		
<p><b>Mäkikuisma (<i>Hypericum perforatum</i>)</b> Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Rohdosvalmiste mäkikuisman (<i>Hypericum perforatum</i>) samanaikainen käyttö saattaa pienentää plasman tipranaviiripitoisuuksia. Tämä johtuu mäkikuisman lääkeainemetabolian indusoivasta vaikutuksesta.</p>	<p>Mäkikuismaa sisältäviä rohdosvalmisteita ei saa käyttää APTIVUS-valmisteiden ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa. APTIVUS-/ritonaviirihoidon käyttö yhdessä mäkikuisman kanssa pienentää todennäköisesti huomattavasti tipranaviirin ja ritonaviirin pitoisuuksia. Tällöin tipranaviiripitoisuudet saattavat jäädä riittämättömiksi, jolloin virologinen teho saattaa heiketä ja APTIVUS-resistenssi voi päästä kehittymään.</p>
<p><b>Ehkäisytabletit/estrogenit</b></p>		
<p><b>Etinyyliestradioli</b> 0,035 mg / <b>noretindroni</b> 1,0 mg x 1 (TPV/r 750/200 mg x 2)</p>	<p>Etinyyliestradiolin <math>C_{max}</math> ↓ 52 % Etinyyliestradiolin AUC ↓ 43 %</p> <p>Mekanismi ei tiedossa.</p> <p>Noretindronin <math>C_{max}</math> ↔ Noretindronin AUC ↑ 27 %</p> <p>Tipranaviiri ↔</p>	<p>APTIVUS-valmisteiden ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä yhdessä ehkäisytablettien kanssa ei suositella. Potilaan on käytettävä jotakin vaihtoehtoista ehkäisy menetelmää tai lisäehkäisyä, jos hän käyttää estrogeenipohjaisia ehkäisytabletteja yhdessä APTIVUS-valmisteiden ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa. Jos potilas käyttää estrogeeneja hormonikorvaushoitoon, häntä tulee seurata kliinisesti estrogeenipuutoksen varalta (ks. kohdat 4.4 ja 4.6).</p>

<b>Fosfodiesterasi 5:n estäjät (PDE5-estäjät)</b>		
<b>Sildenafilii</b> <b>Vardenafili</b> Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmän käyttö suurentaa todennäköisesti PDE5-estäjäpitoisuuksia huomattavasti ja saattaa lisätä niihin liittyviä haittavaikutuksia kuten hypotensiota, näkömuutoksia ja priapismia.	Erityistä varovaisuutta tulee noudattaa, jos PDE5-estäjiä sildenafilia tai vardenafilia määrätään potilaalle, joka käyttää myös APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksen ritonaviirin yhdistelmää.
<b>Tadalafili</b> 10 mg x 1	Tadalafiilin 1. annoksen $C_{max}$ ↓ 22 % Tadalafiilin 1. annoksen AUC ↑ 133 %  APTIVUS/ritonaviiri estää ja indusoi CYP3A4-toimintaa.  Tadalafiilin vakaan tilan $C_{max}$ ↓ 30 % Tadalafiilin vakaan tilan AUC ↔  Tipranaviirin farmakokinetiikassa ei ole havaittu kliinisesti merkitseviä muutoksia.	On suositeltavaa, että tadalafilia määrätään vasta, kun APTIVUS-/ritonaviiriyhdistelmää on käytetty vähintään 7 päivän ajan.
<b>Euforisoivat analgeetit</b>		
<b>Metadoni</b> 5 mg x 1	Metadonin $C_{max}$ ↓ 55 % Metadonin AUC ↓ 53 % Metadonin $C_{min}$ ↓ 50 %  R-metadonin $C_{max}$ ↓ 46 % R-metadonin AUC ↓ 48 %  S-metadonin $C_{max}$ ↓ 62 % S-metadonin AUC ↓ 63 %  Mekanismi ei tiedossa.	Potilaita tulee seurata opiaattien vieroitusoireiden varalta. Metadoniannosta tulee ehkä suurentaa.

<p><b>Meperidiini</b> Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmä pienentää todennäköisesti meperidiinipitoisuuksia ja suurentaa meperidiinin metaboliitin, normeperidiinin, pitoisuuksia.</p>	<p>Jos potilas käyttää APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää, meperidiiniannostuksen suurentaminen tai meperidiinin pitkäaikainen käyttöä ei suositella, sillä lääkkeen metaboliitin, normeperidiinin, pitoisuudet saattavat suurentua. Normeperidiini on analgeettisesti aktiivinen ja stimuloi keskushermostoa (esim. kouristuskohtaukset).</p>
<p><b>Buprenorfiini/naloksoni</b></p>	<p>Buprenorfiini ↔  Norbuprenorfiini AUC ↓ 79% Norbuprenorfiini C<sub>max</sub> ↓ 80% Norbuprenorfiini C<sub>min</sub> ↓ 80%</p>	<p>Aktiivisen metaboliitin norbuprenorfiinin alentuneesta pitoisuudesta johtuen APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän ja buprenorfiini/naloksonin samanaikainen käyttö saattaa johtaa buprenorfiinin alentuneeseen kliiniseen tehoon. Tämän vuoksi potilaita täytyy tarkkailla opiaattivieroitusoireiden varalta.</p>
<p><b>Immunosuppressantit</b></p>		
<p><b>Siklosporiini</b> <b>Takrolimuusi</b> <b>Sirolimuusi</b> Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Siklosporiinin, takrolimuusin ja sirolimuusin pitoisuuksia ei voida ennustaa, jos potilas käyttää samanaikaisesti APTIVUS-valmistetta ja pieniannoksista ritonaviiria. APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmällä on nimittäin ristiriitainen vaikutus CYP3A- ja Pgp-toimintaan.</p>	<p>Näiden lääkevalmisteiden pitoisuuksia tulee seurata tavanomaista tiheämmin, kunnes veren lääkeainepitoisuudet ovat tasaantuneet.</p>

<b>Antikoagulantit</b>		
<b>Varfariini</b> 10 mg x 1	<p>Ensimmäinen APTIVUS/ritonaviiriannos: S-varfariinin <math>C_{max}</math> ↔ S-varfariinin AUC ↑ 18 %</p> <p>APTIVUS-/ritonaviirihoito vakaassa tilassa: S-varfariinin <math>C_{max}</math> ↓ 17 % S-varfariinin AUC ↓ 12 %</p> <p>Ensimmäinen APTIVUS/ritonaviiriannos estää CYP2C9-toimintaa. Vakaassa tilassa APTIVUS-/ritonaviirihoito taas indusoi CYP2C9-toimintaa.</p>	<p>Jos APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää käytetään yhdessä varfariinin kanssa, potilaan INR-arvot voivat muuttua, jolloin antikoagulanttiteho voi muuttua (trombogeeninen vaikutus) tai verenvuotoriski suurentua. Huolellinen kliininen ja biologinen (INR-mittauksiin perustuva) seuranta on suositeltavaa, jos APTIVUS-valmistetta ja varfariinia käytetään yhtä aikaa.</p>
<b>Antasidit</b>		
Alumiini- tai magnesiumipohjaiset nestemäiset antasidit, 20 ml x 1	<p>Tipranaviirin <math>C_{max}</math> ↓ 25 % Tipranaviirin AUC ↓ 27 %</p> <p>Mekanismi ei tiedossa</p>	<p>APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmä tulee ottaa niin, että sen ja antasidien käytön välille jää vähintään kahden tunnin tauko.</p>
<b>Protonipumpun estäjät (PPI:t)</b>		
<b>Omepratsoli</b> 40 mg x 1	<p>Omepratsolin <math>C_{max}</math> ↓ 73 % Omepratsolin AUC ↓ 70 %</p> <p>S-enantiomeeri esomepratsolin kohdalla havaittiin samankaltaisia vaikutuksia.</p> <p>APTIVUS/ritonaviiri indusoi CYP2C19-toimintaa.</p> <p>Tipranaviiri ↔</p>	<p>APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttöä yhdessä omepratsolin tai esomepratsolin kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos yhteiskäyttöä ei voida välttää, omepratsoli- tai esomepratsoliannoksen nostamista voidaan harkita kliinisen vasteen perusteella. Saatavilla olevat tiedot eivät viittaa siihen, että havaittu farmakokineettinen yhteisvaikutus voitaisiin ohittaa omepratsoli- tai esomepratsoliannosta muuttamalla. Omepratsolin tai esomepratsolin suurimpia suositusannoksia koskevat tiedot, ks. kyseisen valmisteen valmisteyhteenveto. Tipranaviiri-/ritonaviiriannosta ei tarvitse muuttaa.</p>

<p><b>Lansopratsoli</b> <b>Pantopratsoli</b> <b>Rabepratsoli</b></p> <p>Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Yhteisvaikutus on todennäköinen johtuen APTIVUS/ritonaviirin ja protonipumpun estäjien metabolisesta profiilista. APTIVUS/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa ja indusoi CYP2C19-toimintaa. Sen vuoksi lansopratsolin ja pantopratsolin plasman lansopratsoli- ja pantopratsolipitoisuuksia on vaikea ennustaa. Plasman rabepratsolipitoisuudet voivat pienentyä johtuen APTIVUS/ritonaviirin aiheuttamasta CYP2C19-toimintaa indusoivasta vaikutuksesta.</p>	<p><u>APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhteiskäyttöä protonipumpun estäjien kanssa ei suositella (ks. kohta 4.4). Jos yhteiskäyttöä pidetään välttämättömänä, tarkka kliininen seuranta on tarpeen.</u></p>
<p><b>H<sub>2</sub>-reseptorisalpaajat</b></p>		
<p>Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>H<sub>2</sub>-reseptorisalpaajien yhteiskäytöstä tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän kanssa ei ole tietoja.</p>	<p>H<sub>2</sub>-reseptorisalpaajahoidon aikaansaama mahan pH:n suureneminen ei todennäköisesti vaikuta plasman tipranaviiripitoisuuksiin.</p>
<p><b>Rytmihäiriölääkkeet</b></p>		
<p><b>Amiodaroni</b> <b>Bepridiili</b> <b>Kinidiini</b></p> <p>Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että APTIVUS yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää amiodaronin, bepridiilin ja kinidiinin pitoisuuksia.</p> <p>APTIVUS/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa</p>	<p>APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä amiodaronin, bepridiilin tai kinidiinin kanssa on vasta-aiheista mahdollisten vakavien ja/tai henkeä uhkaavien tapahtumien vuoksi (ks. kohta 4.3)</p>
<p><b>Flekainidi</b> <b>Propafenoni</b> <b>Metoprololi</b> (käytetään sydämen vajaatoiminnassa)</p> <p>Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty</p>	<p>Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että APTIVUS yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää flekainidin, propafenonin ja metoprololin pitoisuuksia.</p> <p>APTIVUS/ritonaviiri estää CYP2D6-toimintaa</p>	<p>APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä flekainidin, propafenonin tai metoprololin kanssa on vasta-aiheista (ks. kohta 4.3)</p>

<b>Antihistamiinit</b>		
<b>Astemitsoli</b> <b>Terfenadiini</b> Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että APTIVUS yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää astemitsolin ja terfenadiinin pitoisuuksia.  APTIVUS/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa	APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä astemitsolin tai terfenadiinin kanssa on vasta-aiheista mahdollisten vakavien ja/tai henkeä uhkaavien tapahtumien vuoksi (ks. kohta 4.3)
<b>Ergotjohdokset</b>		
<b>Dihydroergotamiini</b> <b>Ergonoviini</b> <b>Ergotamiini</b> <b>Metyyliergonoviini</b> Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että APTIVUS yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää dihydroergotamiinin, ergonoviinin, ergotamiinin ja metyyliergonoviinin pitoisuuksia  APTIVUS/ritonaviiri estää CYP 3A4-toimintaa	APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä dihydroergotamiinin, ergonoviinin, ergotamiinin ja metyyliergonoviinin kanssa on vasta-aiheista mahdollisten vakavien ja/tai henkeä uhkaavien tapahtumien vuoksi (ks. kohta 4.3)
<b>Maha-suolikanavan motiliteettiin vaikuttavat lääkkeaineet</b>		
<b>Sisapridi</b> Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että APTIVUS yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää sisapridin pitoisuuksia.  APTIVUS/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa	APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä sisapridin kanssa on vasta-aiheista mahdollisten vakavien ja/tai henkeä uhkaavien tapahtumien vuoksi (ks. kohta 4.3)
<b>Neuroleptit</b>		
<b>Pimotsidi</b> <b>Sertindoli</b> Yhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty	Teoreettisesti ajatellen on todennäköistä, että APTIVUS yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa lisää pimotsidin ja sertindolin pitoisuuksia.  APTIVUS/ritonaviiri estää CYP3A4-toimintaa	APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä pimotsidin tai sertindolin kanssa on vasta-aiheista mahdollisten vakavien ja/tai henkeä uhkaavien tapahtumien vuoksi (ks. kohta 4.3)





<p><b>Tratsodoni</b> Yhteisvaikutustutkimuksissa on käytetty vain ritonaviiria</p>	<p>Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmakokineettisessä tutkimuksessa pieniannoksisen ritonaviirin (200 mg x 2) käyttö yhdessä tratsodonikerta-annoksen kanssa suurensi plasman tratsodonipitoisuuksia (AUC suureni 2,4-kertaiseksi). Tutkimuksessa havaittiin, että tratsodonin ja ritonaviirin yhdistelmän käytön jälkeen esiintyi pahoinvointia, huimausta, hypotensiota ja synkopeeta. Ei kuitenkaan tiedetä, suurentaako tipranaviirin/ritonaviirin yhdistelmän käyttö tratsodonialtistusta tätä voimakkaammin.</p>	<p>Yhdistelmän käytössä tulee noudattaa varovaisuutta, ja tratsodoniannoksen pienentämistä tulee harkita.</p>
<p><b>Bupropioni</b> 150 mg x 2</p>	<p>Bupropionin <math>C_{max}</math> ↓ 51 % Bupropionin AUC ↓ 56 %</p> <p>Tipranaviiri ↔</p> <p>Plasman bupropionipitoisuuksien pieneneminen johtuu todennäköisesti ritonaviirin CYP2B6- ja UGT-toimintaa indusoivasta vaikutuksesta.</p>	<p>Jos bupropionin samanaikaista käyttöä pidetään välttämättömänä, sen tehon tarkka kliininen seuranta on tarpeen. Suositusannostusta ei saa ylittää havaitusta induktiosta huolimatta.</p>
<p><b>Loperamidi</b> 16 mg x 1</p>	<p>Loperamidin <math>C_{max}</math> ↓ 61 % Loperamidin AUC ↓ 51 %</p> <p>Mekanismi ei tiedossa</p> <p>Tipranaviirin <math>C_{max}</math> ↔ Tipranaviirin AUC ↔ Tipranaviirin <math>C_{min}</math> ↓ 26 %</p>	<p>Terveillä vapaaehtoisilla tehdyssä farmadynaamisessa yhteisvaikutustutkimuksessa todettiin, että APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän käyttö yhdessä loperamidin kanssa ei aiheuttanut mitään kliinisesti merkitsevää muutosta hengityksen hiilidioksidivasteeseen. Plasman loperamidipitoisuuksien pienenemisen kliinistä merkitystä ei tunneta.</p>

<p><b>Flutikasonipropionaatti</b> Yhteisvaikutustutkimuksissa on käytetty vain ritonaviiria</p>	<p>Kliinisessä tutkimuksessa, jossa terveet henkilöt käyttivät ritonaviirikapseleita (100 mg x 2) yhdessä intranasaalisen flutikasonipropionaatin kanssa (50 mikrog x 4) 7 päivän ajan, plasman flutikasonipropionaattipitoisuudet suurentivat merkittävästi. Endogeeniset kortisolipitoisuudet taas pienenevät noin 86 % (90 % luottamusväli 82–89 %). Vaikutus voi olla voimakkaampi, jos flutikasonipropionaatti inhaloidaan. Ritonaviiria ja inhalaationa tai intranasaalisesti käytettyä flutikasonipropionaattia käyttäneillä potilailla on ilmoitettu myös systeemisiä kortikosteroidivaikutuksia kuten Cushingin oireyhtymää ja lisämunuaiskuoren toiminnan lamaantumista. Samoin voi käydä myös muita P450 3A-välitteisesti metaboloituvia kortikosteroideja kuten budesonidia käytettäessä. Ei tiedetä, suurentaako tipranaviirin/ritonaviirin yhdistelmän käyttö flutikasonialtistusta tätä voimakkaammin.</p>	<p>APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin käyttöä yhdessä näiden glukokortikoidien kanssa ei suositella, ellei hoidon mahdollinen etu ylitä systeemisten kortikosteroidivaikutusten riskejä (ks. kohta 4.4). Glukokortikoidiannoksen pienentämistä tulee harkita, ja hoidon paikallisia ja systeemisiä vaikutuksia tulee seurata tarkoin. Voidaan myös harkita siirtymistä johonkin glukokortikoidiin, joka ei ole CYP3A4:n substraatti (esim. beklometasoni). Glukokortikoidihoitoa lopetettaessa annosta tulee mahdollisesti pienentää vähitellen pidemmän ajan kuluessa. Suuren systeemisen flutikasonialtistuksen vaikutusta plasman ritonaviiripitoisuuksiin ei toistaiseksi tunneta.</p>
---	---	--

#### 4.6 Raskaus ja imetys

Ei ole olemassa tarkkoja tietoja APTIVUS-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeet osoittavat reproduktiivista toksisuutta (ks. kohta 5.3). Mahdollista riskiä ihmiselle ei tunneta. Tipranaviiria ei tule käyttää raskauden aikana ellei hoidon mahdollinen hyöty oikeuta sikiöön mahdollisesti kohdistuvaa riskiä.

APTIVUS vaikuttaa haitallisesti suun kautta otettavien ehkäisyvalmisteiden kanssa. Sen vuoksi pitäisi käyttää vaihtoehtoista tehokasta ja turvallista ehkäisymenetelmää hoidon aikana.

HIV-tartunnan saaneiden äitien ei missään tapauksessa tulisi imettää lapsiaan postnataalisien HIV-tartunnan välttämiseksi, joten APTIVUS-valmistetta saavien äitien on lopetettava imettäminen.

#### 4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

Tutkimuksia vaikutuksesta ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn ei ole tehty.

Potilaille tulee kertoa, että APTIVUS pehmeät kapselit sisältävät pienen määrän alkoholia (7 % etanolia eli 100 mg kapselia tai 200 mg annosta kohti).

#### 4.8 Haittavaikutukset

Pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettavan APTIVUS-hoidon yhteydessä on ilmoitettu merkittävää maksatoksisuutta. Vaiheen III RESIST-tutkimuksissa transaminaasiarvojen nousu lisääntyi merkitsevästi APTIVUS/ritonaviiriryhmässä vertailuryhmään nähden. Siksi APTIVUS-hoitoa pieniannoksisen ritonaviirin kanssa saavien potilaiden huolellinen seuranta on tarpeen (ks. kohta 4.4).

APTIVUS-hoidosta pieniannoksisen ritonaviirin kanssa on vähän tietoa potilailla, joilla on sekä B- että C-hepatiitti. Siksi APTIVUS-valmistetta tulee antaa varoen potilaille, joilla on B- ja C-hepatiitti. APTIVUS-hoitoa tulee antaa tälle potilasryhmälle vain jos mahdollinen hyöty on mahdollista riskiä suurempi, ja kliinistä ja laboratorioarvojen seurantaa on tehostettava.

##### Aikuiset

Tipranaviirin (pehmeiden kapseleiden) ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää on tutkittu yhteensä 6308 HIV-positiivisella aikuisella yhdistelmähoidossa kliinisissä tutkimuksissa, erityislupatutkimukset mukaan lukien. Näistä potilaista 5219 sai lääkettä 500 mg/200 mg kahdesti vuorokaudessa. Kliinisissä tutkimuksissa on 909 aikuista, mukaan lukien 541 aikuista vaiheen III RESIST-1- ja RESIST-2-avaintutkimuksissa, saanut hoitoa annoksella 500 mg/200 mg kahdesti vuorokaudessa vähintään 48 viikon ajan.

Seuraavia kliiniseen turvallisuuteen liittyviä seikkoja (maksatoksisuus, hyperlipidemia, vuotoepisodit, ihottuma) tavattiin RESIST-tutkimuksissa enemmän APTIVUS/ritonaviiriryhmässä kuin vertailuryhmässä tai niitä on havaittu APTIVUS/ritonaviiri-hoidon aikana. Näiden havaintojen kliinistä merkitystä ei ole täysin selvitetty.

Maksatoksisuus: 48 viikon seurannan jälkeen voimakkuudeltaan asteen 3 tai 4 ALAT- ja/tai ASAT-poikkeavuudet olivat yleisempiä APTIVUS/ritonaviiriryhmässä (10 %) kuin vertailuryhmässä (3,4 %). Multivarianssianalyysit osoittivat, että lähtötilanteessa voimakkuudeltaan yli DAIDS-asteen 1 ALAT- tai ASAT-muutos ja B- tai C-hepatiitti olivat näiden arvojen kohoamisen riskitekijöitä. Useimmat potilaat pystyivät jatkamaan APTIVUS/ritonaviirihoitoa.

Hyperlipidemia: Asteen 3 tai 4 triglyseridiarvojen nousua oli enemmän APTIVUS/ritonaviiriryhmässä kuin vertailuryhmässä. 48 viikkoa hoidon alusta niitä oli APTIVUS/ritonaviiriryhmässä oli 25,2 % ja vertailuryhmässä 15,6 %.

Verenvuoto: RESIST-tutkimuspotilailla, jotka olivat APTIVUS/ritonaviiri ryhmässä vaikutti olevan suurentunut vuototaipumus. Viikon 24 kohdalla suhteellinen riski oli 1,98 (95 % CI=1,03,

3,80). Viikon 48 kohdalla suhteellinen riski laski 1,27:ään (95 % CI=0,76, 2,12). Vuototapahtumat eivät noudattaneet mitään kaavaa eikä hoitoryhmien kesken ollut eroa hyytymisparametreissa. Tämän havainnon merkitystä selvitetään edelleen.

Kuolemaan johtanutta ja ei-kuolemaan johtanutta kallonsisäistä verenvuotoa (ICH) on raportoitu APTIVUS-hoitoa saaneilla potilailla, joista monilla oli muu sairaus tai jotka saivat samanaikaisesti muita lääkevalmisteita, jotka ovat saattaneet aiheuttaa tai olla osallisena näihin tapahtumiin. Kuitenkaan APTIVUS-valmisteen osuutta joihinkin tapauksiin ei voida poissulkea. Hematologiset tai hyytymisparametrit eivät ole noudattaneet mitään kaavaa ICH:n kehittymistä edeltävästi kuten eivät muutenkaan. Sen vuoksi APTIVUS-potilaiden hyytymisparametrien rutiiniseurantaa ei tällä hetkellä pidetä tarpeellisena.

Aiemmin on havaittu lisääntynyt ICH-riski potilailla, joilla on edennyt HIV-sairaus/AIDS, kuten APTIVUS tutkimuksissa hoidetut potilaat.

Ihottuma: Yhteisvaikutuksia naisilla selvittäneessä tutkimuksessa, jossa annettiin APTIVUS-hoitoa pieniannoksisen ritonaviirin kanssa ja etinyyliestradiolia/noretindronia, ilmeni runsaasti vaaratonta ihottumaa. RESIST-tutkimuksissa ihottumariski oli samanlainen APTIVUS/ritonaviiriryhmässä (16,3 %) ja vertailuryhmässä (12,5 %) (ks. kohta 4.4). Yhtään Stevens-Johnsonin oireyhtymää tai toksista epidermaalista nekrolyysia ei ole ilmoitettu APTIVUS-valmisteen kliinisen tutkimusvaiheen aikana.

Vaiheen III kliinisissä tutkimuksissa ilmoitetut APTIVUS/ritonaviiriryhmien (n=749) yleisimmät haittatapahtumat voimakkuudesta (asteet 1-4) riippumatta on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmien ja esiintymistiheyden mukaan seuraavasti:

Erittäin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ )

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Yleinen: hypertriglyseridemia, hyperlipidemia, ruokahaluttomuus.

Hermosto:

Yleinen: päänsärky.

Ruoansulatuselimistö:

Erittäin yleinen: ripuli, pahoinvointi

Yleinen: oksentelu, ilmavaivat, vatsan turvotus, vatsakipu, löysät ulosteet, dyspepsia.

Iho ja ihonalainen kudosa:

Yleinen: ihottuma, kutina.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Yleinen: väsymys.

Kliinisesti merkittävät voimakkuudeltaan kohtalaiset tai vaikeat haittavaikutukset, joita esiintyi alle 1 %:lla ( $< 1/100$ ) tipranaviiria/ritonaviiria 500 mg/200 mg saaneista aikuispotilaista (n=1397) kaikissa vaiheen II ja III tutkimuksissa, on lueteltu seuraavassa elinjärjestelmän ja esiintymistiheyden perusteella seuraavasti:

Melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ )

Veri ja imukudos:

Melko harvinainen: anemia, neutropenia, trombosytopenia.

Immuunijärjestelmä:

Melko harvinainen: yliherkkyys.

Aineenvaihdunta ja ravitsemus:

Melko harvinainen: ruokahalun heikkeneminen, diabetes mellitus, seerumin amylaasin nousu, hyperkolesterolemia.

Harvinainen: kuivuminen, kasvojen kuihtuminen, hyperglykemia.

Psykkiset häiriöt:

Melko harvinainen: unettomuus, unihäiriö.

Hermosto:

Melko harvinainen: huimaus, perifeerinen neuropatia, uneliaisuus.

Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina:

Melko harvinainen: dyspnea.

Ruoansulatuselimistö:

Melko harvinainen: refluksitauti, haimatulehdus.

Maksa ja sappi:

Melko harvinainen: sytolyyttinen hepatiitti, maksan rasvoittuminen, hepatiitti, toksinen hepatiitti.

Harvinainen: maksan vajaatoiminta (myös kuolemaan johtanut), hyperbilirubinemia.

Iho ja ihonalainen kudos:

Melko harvinainen: eksanteema, lipoatrofia, hankinnainen lipodystrofia, lipohypertrofia.

Luusto, lihakset ja sidekudos:

Melko harvinainen: lihaskrampit, lihaskipu.

Munuaiset ja virtsatiet:

Melko harvinainen: munuaisten vajaatoiminta.

Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat:

Melko harvinainen: flunssankaltainen tila, huonovointisuus, kuumeilu.

Tutkimukset:

Melko harvinainen: maksaentsyymien (ALAT, ASAT) nousu, lipaasin nousu, poikkeavat maksan toimintakokeet (ALAT, ASAT), laihtuminen.

Poikkeavat laboratorioarvot:

Vähintään 2 prosentilla vaiheen III kliinisiin tutkimuksiin (RESIST-1 ja RESIST-2) osallistuneista APTIVUS/ritonaviiripotilaista ilmoitettuja huomattavia poikkeamia (aste 3 tai 4)

kliinisissä laboratorioarvoissa 48 viikon jälkeen olivat ASAT-arvojen nousu (6,1 %), ALAT-arvojen nousu (9,7 %), amylaasiarvojen nousu (6,0 %), kolesterolin nousu (4,2 %), triglyseridiarvojen nousu (24,9 %) ja veren valkosoluarvon lasku (5,7 %).

Antiretroviraaliseen yhdistelmähoitoon (mukaan lukien hoidot, joihin kuuluu proteaasineestäjä) on joillakin potilailla liittynyt kehon rasvakudosten uudelleenjakautumista. Siihen on kuulunut ihonalaisen rasvan vähenemistä ääreisosissa, rasvan kertymistä vatsaonteloon, rintojen hypertrofiaa ja rasvan kertymistä niskaan ("biisonikyhmy"). Proteaasineestäjiin on liittynyt myös aineenvaihduntahäiriöitä kuten hypertriglyseridemiaa, hyperkolesterolemiaa, insuliiniresistenssiä ja hyperglykemiaa.

Kreatiiniikinaasin (CK) nousua, myalgiaa, myosiittia ja harvoin rbdomyolyysia on ilmoitettu proteaasineestäjien yhteydessä, erityisesti jos samaan aikaan käytetään nukleosidirakenteista käänteiskopioijaentsyymien estäjä.

Vaikeaa immuunikatoa sairastaville HIV-infektioituneille potilaille voi antiretroviraalista yhdistelmähoitoa (CART) aloitettaessa puhjeta tulehdusreaktio oireettomille tai piileville opportunistisille patogeeneille (ks. kohta 4.4). RESIST –tutkimuksissa todettiin herpes simplex ja herpes zoster –virusinfektioiden uudelleenaktivoitumista.

Osteonekroositapauksia on esiintynyt erityisesti potilailla, joilla on yleisesti tunnettuja riskitekijöitä, edennyt HIV-infektio tai pitkäaikainen antiretroviraalinen yhdistelmähoito (CART). Tapausten esiintymistiheyttä ei tunneta (ks.kohta 4.4).

#### Lapset

Avoimessa, annosta määrittäneessä APTIVUS ja ritonaviiri –tutkimuksessa (tutkimus 1182.14), 28 vähintään 12-vuotiasta lasta sai APTIVUS-kapseleita. Yleisesti ottaen haittavaikutukset olivat samoja kuin aikuisilla, paitsi oksentelu, ihottuma ja kuume, joita raportoitiin yleisemmin lapsilla kuin aikuisilla. Yleisimmin ilmoitetut kohtalaiset tai vakavat haittavaikutukset 48 viikon analyysissä on esitetty alla.

#### **Yleisimmin ilmoitetut kohtalaiset tai vakavat haittavaikutukset 12-18-vuotiailla lapsipotilailla, jotka käyttivät Aptivus-kapseleita (raportoitu kahdella tai useammalla lapsella, tutkimus 1182.14, viikon 48 analyysit, täysianalyysi).**

<b>Hoidettujen potilaiden kokonaismäärä (N)</b>	<b>28</b>
<b>Haittatapahtumia [N(%)]</b>	
Oksentelu/ yökkäminen	3 (10,7)
Pahoinvointi	2 (7,1)
Vatsakipu <sup>1</sup>	2 (7,1)
Ihottuma <sup>2</sup>	3 (10,7)
Unettomuus	2 (7,1)
Kohonnut ALAT-arvo	4 (14,3)

1. Vatsakipu (N=1) ja ruoansulatushäiriö (N=1).

2. Ihottumalla viitataan yhteen tai useampaan yleisesti käytettyyn ihottumatermiin lääkeihottuma, täpläihottuma, näppyläihottuma, punoitus, täplä-näppyläihottuma, kutiava ihottuma ja nokkosihottuma

## 4.9 Yliannostus

APTIVUS-valmisteen yliannostukselle ei tunneta vastalääkettä. Yliannostuksen hoidon tulee olla oireenmukaista hoitoa, mukaan lukien vitaalitoimintojen seuranta ja potilaan kliinisen tilan tarkkailu. Imeytymätön tipranaviiri tulee tarvittaessa eliminoida oksennuttamalla tai mahahuuhtelulla. Myös lääkehiiltä voidaan antaa imeytymättömän lääkeaineen poistamiseksi. Tipranaviiri sitoutuu suuressa määrin proteiineihin, joten dialyysistä ei todennäköisesti ole merkittävää hyötyä tämän lääkeaineen poistamisessa.

## 5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

### 5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: proteaasineestäjät, ATC-koodi: J05AE09

#### Vaikutusmekanismi

Ihmisen immuunikatovirus (HIV-1) koodaa aspartyyliproteaasia, joka on välttämätön viruksen proteiiniesiasteiden pilkkoutumisen ja kypsymisen kannalta. Tipranaviiri on HIV-1-proteaasin ei-peptidirakenteinen estäjä, joka estää viruksen replikaatiota estämällä viruspartikkelien kypsymistä.

#### Antiviraalinen vaikutus *in vitro*

Tipranaviiri estää HIV-1-laboratoriokantojen ja kliinisten isolaattien replikaatiota akuuteissa T-soluinfektioimalleissa siten, että 50 % ja 90 % tehokas pitoisuus ( $EC_{50}$  ja  $EC_{90}$ ) on 0,03–0,07  $\mu$ M (18–42 ng/ml) ja 0,07–0,18  $\mu$ M (42–108 ng/ml), tässä järjestyksessä. Tipranaviirilla on antiviraalista vaikutusta *in vitro* lukuisiin HIV-1 ryhmän M ei-B-tyyppisiin isolaatteihin (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). O-ryhmällä ja HIV-2-isolaateilla on alentunut herkkyys tipranaviirille *in vitro*:  $EC_{50}$  -arvot vaihtelevat välillä 0,164 – 1  $\mu$ M ja 0,233 - 0,522  $\mu$ M, tässä järjestyksessä. Proteiiniin sitoutumista koskevat tutkimukset ovat osoittaneet, että tipranaviirin antiviraalinen vaikutus vähenee keskimäärin 3,75-kertaisesti ihmisen seerumin läsnäollessa.

#### Resistenssi

Tipranaviiriresistenssin kehittyminen *in vitro* on hidasta ja mutkikasta. Eräässä *in vitro* -resistenssikokeessa 9 kuukauden kuluttua valittiin HIV-1-isolaatti, joka oli 87-kertaisesti resistentti tipranaviirille, ja se sisälsi 10 proteaasimutaatiota: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V, sekä mutaation gag-polyproteiini CA/P2:n pilkkoutumiskohdassa. Käänteisgeneettiset kokeet osoittivat, että yli 10-kertaisen tipranaviiriresistenssin kehittymiseen tarvittiin 6 proteaasimutaatiota (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V), ja että täydet 10 mutaatiota sisältävä genotyyppi sai aikaan 69-kertaisen tipranaviiriresistenssin. *In vitro* on olemassa käänteinen korrelaatio tipranaviiriresistenssiasteen ja virusten replikaatiokapasiteetin välillä. Kun rekombinantivirusten tipranaviiriresistenssi on  $\geq$  3-kertainen, niiden monistumisnopeus on alle 1 % villin HIV-1-virustyyppin monistumisnopeudesta samoissa olosuhteissa. Tipranaviiriresistentit virukset, jotka kehittyvät villistä HIV-1-virustyyppistä *in vitro*, ovat vähemmän herkkiä proteaasineestäjille amprenaviirille, atatsanaviirille, indinaviirille, lopinaviirille, nelfinaviirille ja ritonaviirille, mutta ne ovat kuitenkin edelleen herkkiä sakinaviirille.

Kaikkien kliinisten tutkimusten lähtötilanne- ja hoidon aikaisista genotyypeistä tehdyissä useissa vaiheittaisissa regressioanalyysisarjoissa on 16 aminohapon todettu liittyvän tipranaviiriherkkyyden vähenemiseen ja/tai viruskuormavasteen heikentymiseen 48 viikon kohdalla. Kyseessä ovat 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D ja 84V. Kliinisissä isolaateissa, joissa havaittiin  $\geq 10$ -kertaista tipranaviiriherkkyyden heikentymistä, oli 8 tai useampia tipranaviiriin liittyvää mutaatiota. Vaiheen II ja III kliinisissä tutkimuksissa 276 potilaalla, joilla oli hoidon aikaisia genotyyppejä, havaittiin, että APTIVUS-hoidon aikana pääasiassa kehittyvät mutaatiot ovat L33F/I/V, V82T/L ja I84V. Yleensä herkkyyden heikkenemiseen tarvitaan nämä kaikki kolme. Kohdan 82 mutaatiot tapahtuvat kahden reitin kautta: olemassaoleva 82A-mutaatio voi valikoitua kohtaan 82T, tai villin tyyppin 82V-mutaatio voi valikoitua kohtaan 82L.

### Ristiresistenssi

Tipranaviirilla on merkitsevä antiviraalinen vaikutus (< 4-kertainen resistenssi) useimpiin sellaisiin kliinisiin HIV-1-isolaatteihin, joiden herkkyyden tällä hetkellä käytössä oleville proteaasimestäjille on havaittu heikentyneen hoidon jälkeen: näitä ovat amprenaviiri, atatsanaviiri, indinaviiri, lopinaviiri, ritonaviiri, nelfinaviiri ja sakinaviiri. Virusten yli 10-kertainen resistenssi tipranaviirille on epätavallista (< 2,5 %:ssa testatuista isolaateista) monia hoitoja läpikäyneillä potilailla, jotka ovat saaneet useita peptidirakenteisia proteaasimestäjiä.

### Kliiniset farmakodynaamiset tiedot

Seuraavat kliiniset tiedot on saatu meneillään olevien, plasman HIV RNA-tasoihin ja CD4-solumääriin kohdistuvia vaikutuksia arvioivien tutkimusten (RESIST-1 ja RESIST-2) 48 viikon kohdalla saatujen tietojen analyysistä. RESIST-1 ja RESIST-2 ovat meneillään olevia, satunnaistettuja, avoimia monikeskustutkimuksia HIV-positiivisilla, kolmoishoitoa saaneilla potilailla. Tutkimuksissa arvioidaan APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmää (500 mg/200 mg kahdesti vuorokaudessa) ja optimoitua peruslääkitystä (optimised background regimen, OBR), joka on mukautettu yksilöllisesti kullekin potilaalle genotyypiresistenssitestien ja potilastietojen perusteella. Vertailuhoito koostui ritonaviirilla tehostetusta proteaasimestäjästä (myös potilaskohtaisesti määritelty) ja optimoidusta peruslääkityksestä. Ritonaviirilla tehostettu proteaasimestäjä valittiin sakinaviiriin, amprenaviiriin, indinaviiriin tai lopinaviiriin/ritonaviiriin joukosta.

Kaikki potilaat olivat saaneet vähintään kaksi proteaasimestäjäpohjaista antiretroviraalista hoitoa, ja proteaasimestäjäpohjainen hoito oli heillä tutkimukseenottovaiheessa tehotonta.

Lähtötilanteessa oli oltava vähintään yksi primaarinen proteaasigeenimutaatio jossakin seuraavista: 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V tai 90M. Kodoneissa 33, 82, 84 ja 90 sai olla enintään kaksi mutaatiota.

Kahdeksan viikon kuluttua vertailuryhmän potilaat, jotka täyttivät tutkimussuunnitelmassa määritellyt alkuvaiheen virusvasteen puuttumista koskevat kriteerit, saivat päättää hoidon keskeyttämisestä ja siirtymisestä APTIVUS/ritonaviiriin erillisessä tutkimuksessa.

Primaariseen analyysiin otettujen 1483 potilaan iän mediaani oli 43 vuotta (vaihteluväli 17–80), ja heistä 86 % oli miehiä, 75 % valkoihaisia, 13 % mustaihaisia ja 1 % aasialaisia. APTIVUS- ja vertailuryhmissä lähtötilanteen CD4-solumäärän mediaanit olivat  $158/\text{mm}^3$  ja  $166/\text{mm}^3$  (vaihteluvälit  $1-1893/\text{mm}^3$  ja  $1-1184/\text{mm}^3$ ) tässä järjestyksessä. Lähtötilanteen HIV-1 RNA-pitoisuuksien mediaanit plasmassa olivat  $4,79 \log_{10}$  kopiota/ml ja  $4,80 \log_{10}$  kopiota/ml (vaihteluvälit  $2,34-6,52 \log_{10}$  kopiota/ml ja  $2,01-6,76 \log_{10}$  kopiota/ml) tässä järjestyksessä.

Potilaat olivat saaneet aiemmin keskimäärin kuutta NRTI-valmistetta, yhtä NNRTI-valmistetta ja neljää proteaasinestäjää. Molemmista tutkimuksissa kaikkiaan 67 % potilaiden viruksista oli resistenttejä ja 22 % mahdollisesti resistenttejä ennalta vertailuvalmisteeksi valitulle proteaasinestäjälle. Yhteensä 10 % potilaista oli käyttänyt aiemmin enfuvirtidiä. Potilailta otettiin lähtötilanteessa HIV-1-isolaatit, joissa oli mediaanisesti 16 HIV-1-proteaasigeenimutaatiota, ja mediaanisesti kolme primaarista proteaasigeenimutaatiota D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V ja L90M. Kodoneissa 33, 82, 84 ja 90 noin 4 prosentilla ei ollut mutaatioita, 24 prosentilla oli mutaatio kodoneissa 82 (alle 1 %:lla potilaista oli V82L-mutaatio) ja 90, 18 prosentilla oli mutaatiot kodoneissa 84 ja 90 ja 53 prosentilla oli vähintään yksi avainmutaatio kodonissa 90. Yhdellä APTIVUS-ryhmän potilaalla oli neljä mutaatiota. Lisäksi suurimmalla osalla osallistujista oli sekä NRTI- että NNRTI-resistenssiin liittyviä mutaatioita. Lähtötyypin fenotyypin alttius määritettiin 454 lähtötilanteen näytteestä. Herkkyys väheni keskimäärin kaksinkertaisesti villistä tyyppistä (WT) tipranaviirin, 12-kertaisesti amprenaviirin, 55-kertaisesti atatsanaviirin, 41-kertaisesti indinaviirin, 87-kertaisesti lopinaviirin, 41-kertaisesti nelfinaviirin, 195-kertaisesti ritonaviirin ja 20-kertaisesti sakinaviirin kohdalla.

Molempien tutkimusten yhdistetty 48 viikon hoitovaste (yhdistetty päätemuuttuja määriteltynä potilaiksi, joilla oli vahvistettu  $\geq 1$  log RNA-pudotus lähtötasosta ilman hoidon epäonnistumisen merkkejä) oli 34 % APTIVUS/ritonaviiriryhmässä ja 15 % vertailuryhmässä. Hoitovaste on esitetty koko ryhmästä (enfuvirtidin käytön kannalta) ja yksityiskohtainen stratifointi proteaasinestäjien mukaan potilaiden alaryhmässä, jossa oli genotyypisesti resistenttejä kantoja, on esitetty olevassa taulukossa.

**Hoitovaste\* viikon 48 kohdalla (yhdistetyt tutkimukset RESIST-1- ja RESIST-2-potilailla, jotka ovat saaneet aiemmin hoitoa)**

RESIST-tutkimus	APTIVUS/ritonaviiri		Vertailuproteaasi-estäjä/ritonaviiri**		p-arvo
	n (%)	N	n (%)	N	
<b>Koko materiaali</b>					
FAS	255 (34,2)	746	114 (15,5)	737	<0,0001
PP	171 (37,7)	454	74 (17,1)	432	<0,0001
- ENF (FAS)	85 (50,0)	170	28 (20,7)	135	<0,0001
- ei ENF (FAS)	170 (29,5)	576	86 (14,3)	602	<0,0001
<b>Genotyypisesti resistentti</b>					
<b>LPV/rtv</b>					
FAS	66 (28,9)	228	23 (9,5)	242	<0,0001
PP	47 (32,2)	146	13 (9,1)	143	<0,0001
<b>APV/rtv</b>					
FAS	50 (33,3)	150	22 (14,9)	148	<0,0001
PP	38 (39,2)	97	17 (18,3)	93	0,0010
<b>SQV/rtv</b>					
FAS	22 (30,6)	72	5 (7,0)	71	<0,0001
PP	11 (28,2)	39	2 (5,7)	35	0,0650
<b>IDV/rtv</b>					
FAS	6 (46,2)	13	1 (5,3)	19	0,0026
PP	3 (50,0)	6	1 (7,1)	14	0,0650

\* Yhdistetty lopputapahtuma määriteltiin potilaiksi, joilla vahvistettiin 1 log RNA -vähenemä lähtötilanteesta ja joilla ei ollut näyttöä hoidon epäonnistumisesta

\*\* Vertailuproteaasinestäjä/ritonaviiri: lopinaviiri/ritonaviiri 400 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa (n=358), indinaviiri/ritonaviiri 800 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa (n=23), sakinaviiri/ritonaviiri 1000 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa tai 800 mg/200 mg kahdesti vuorokaudessa (n=162), amprenaviiri/ritonaviiri 600 mg/100 mg kahdesti vuorokaudessa (n=194) ENF enfuvirtidi; FAS täysi analyysi; PP protokollan mukaan; APV/rtv amprenaviiri/ritonaviiri; IDV/rtv indinaviiri/ritonaviiri; LPV/rtv lopinaviiri/ritonaviiri; SQV/rtv sakinaviiri/ritonaviiri

Yhdistetty 48 viikon mediaaniaika hoidon epäonnistumiselle oli molemmissa tutkimuksissa 115 päivää APTIVUS/ritonaviiriryhmässä ja 0 päivää vertailuryhmässä (syynä oli hoitovasteen puuttuminen).

48 viikon hoidon aikana APTIVUS/ritonaviiriryhmän potilaista 30 %:lla oli HIV-1 RNA <400 kopiota/ml ja proteaasinestäjä/ritonaviiri-vertailuryhmässä 14 %:lla. Vastaavat luvut HIV-1 RNA <50 kopiota/ml kohdalla olivat 23 % ja 10 %. Kaikista satunnaistetuista ja hoidetuista potilaista mediaaninen muutos HIV-1 RNA -lähtötasosta viimeisessä määrittelyssä viikolla 48 oli -0,64 log<sub>10</sub> kopiota/ml APTIVUS/ritonaviiriryhmässä ja -0,22 log<sub>10</sub> kopiota/ml proteaasinestäjä/ritonaviiri-vertailuryhmässä.

Kaikista satunnaistetuista ja hoidetuista potilaista mediaaninen muutos lähtötason CD4+-arvossa viimeisessä määrittelyssä viikolla 48 oli +23 solua/mm<sup>3</sup> APTIVUS/ritonaviiriryhmässä (N=740) ja proteaasinestäjä/ritonaviirivertailuryhmässä +4 solua/mm<sup>3</sup> (N=727).

APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän ylivoimaisuus verrattuna vertailuproteaasinestäjä/ritonaviiriryhmään todettiin kaikkien tehokkuusparametrien osalta viikolla 48. APTIVUS-valmistetta ei ole todettu paremmaksi kuin vertailuvalmisteina käytetyt tehostetut proteaasinestäjät potilailla, joilla on näille proteaasinestäjille herkkiä kantoja. RESIST-tutkimustieto osoittaa myös, että APTIVUS-valmisteen ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmä antaa paremman hoitovasteen viikon 48 kohdalla, kun optimoitu peruslääkitys sisältää genotyyppisesti aktiivisia antiretroviruslääkkeitä (esim. enfuvirtidi).

Tällä hetkellä saatavilla ei ole tuloksia kontrolloidusta tutkimuksesta, joissa arvioidaan APTIVUS-valmisteen vaikutusta HIV:n kliiniseen etenemiseen.

### Lapsipotilaat

Satunnaistetussa avoimessa monikeskustutkimuksessa (tutkimus 1182.14) tutkittiin HIV-positiivisia 2-18-vuotiaita lapsipotilaita. Potilaiden HIV-1 RNA pitoisuuden oli oltava lähtötilanteessa vähintään 1500 kopiota/ml. Potilaat jaettiin ryhmiin iän perusteella (2-vuotiaista alle 6-vuotiaisiin, 6-vuotiaista alle 12-vuotiaisiin ja 12-18-vuotiaisiin) ja satunnaistettiin saamaan yksi kahdesta APTIVUS/ritonaviiri annoksesta: 375 mg/m<sup>2</sup>/150 mg/m<sup>2</sup> annos tai 290 mg/m<sup>2</sup>/115 mg/m<sup>2</sup> annos, sekä lisähoitona ainakin kahta ei-proteaasinestäjä antiretroviraalilääkevalmistetta, käyttäen hyväksi lähtötilanteen genotyypin resistenssitestausta. Kaikki potilaat saivat aluksi APTIVUS-oraaliliuosta. Lapsipotilaat, jotka olivat vähintään 12-vuotiaita ja saivat enimmäisannoksen 500 mg/200 mg kaksi kertaa päivässä, saivat vaihtaa APTIVUS-kapseleihin tutkimuspäivästä 28 eteenpäin. Tutkimuksessa arvioitiin farmakokinetiikkaa, turvallisuutta ja siedettävyyttä sekä virologista ja immunologista vastetta 48 viikon ajan.

APTIVUS kapseleiden tehosta ja turvallisuudesta alle 12-vuotiaille lapsille ei ole tietoa. Koska APTIVUS kapseleiden ja oraaliliuoksen hyötyosuudet eivät ole samanlaisia, oraaliliuoksella saatuja tuloksia ei voida ekstrapoloida kapseleille (ks. myös kohta 5.2). Potilaille, joiden kehon pinta-ala on alle 1,33 m<sup>2</sup> ei saada sopivaa annosta kapseleilla.

Lähtötilanteen tunnusmerkit ja keskeiset tulokset tehosta 48 viikon kohdalla APTIVUS-kapseleita saaneilla lapsipotilailla on esitetty alla olevissa taulukoissa. Tulokset 29 potilaasta, jotka vaihtoivat kapseleihin ensimmäisten 48 viikon aikana, on esitetty. Tutkimussuunnitelmassa olleiden rajoitteiden takia (esim. ei-satunnaistettu vaihto sallittiin potilaan/lääkärin päätöksellä) vertailut kapseleita saaneiden ja oraaliliuosta saaneiden potilaiden välillä, eivät ole mielekkäitä.

### Lähtötilanteen tunnusmerkit 12-18-vuotiailla kapselin saaneilla potilailla

<b>Muuttuja</b>		<b>Arvo</b>
<u>Potilaiden lukumäärä</u>		<u>29</u>
<u>Iän mediaani (vuosina)</u>		<u>15,1</u>
<u>Sukupuoli</u>	<u>% mies</u>	<u>48,3 %</u>
<u>Rotu</u>	<u>% valkoinen</u>	<u>69,0 %</u>
	<u>% musta</u>	<u>31,0 %</u>
	<u>% aasialainen</u>	<u>0,0 %</u>
<u>Lähtötilanteen HIV-1 RNA (log<sub>10</sub> kopiota/ml)</u>	<u>mediaani (min – max)</u>	<u>4,6 (3,0 – 6,8)</u>
	<u>virustaso &gt; 100,000 kopiota/ml (%)</u>	<u>27,6 %</u>
<u>Lähtötilanteen CD4+ (solua/mm<sup>3</sup>)</u>	<u>mediaani (min – max)</u>	<u>330 (12 – 593)</u>
	<u>% ≤ 200</u>	<u>27,6 %</u>
<u>Lähtötilanteen CD4+ solujen %-osuus</u>	<u>mediaani (min – max)</u>	<u>18,5 % (3,1 % – 37,4 %)</u>
<u>Aikaisempi ADI*</u>	<u>% kategoria C</u>	<u>29,2 %</u>
<u>Aikaisempi hoito</u>	<u>% mikä tahansa antiretroviruslääke</u>	<u>96,6 %</u>
	<u>aiempi NRTI, lukumäärän mediaani</u>	<u>5</u>
	<u>aiempi NNRTI, lukumäärän mediaani</u>	<u>1</u>
	<u>aiempi proteaasimestäjä, lukumäärän mediaani</u>	<u>3</u>

\* AIDS defining illness (AIDS-diagnoosin aiheuttava tila)

## Keskeiset tulokset tehosta viikolla 48 kapselin saaneilla 12-18-vuotiailla potilailla

Päätetapahtuma	Tulos
Potilaiden lukumäärä	29
Tehon ensisijainen päätetapahtuma: virustaso < 400 (%)	31,0 %
Mediaani muutos lähtötasosta log <sub>10</sub> HIV-1 RNA:ssa (kopiota/ml)	-0,79
Mediaani muutos lähtötasosta CD4+ solujen lukumäärässä (solua/mm <sup>3</sup> )	39
Mediaani muutos lähtötasosta CD4+ solujen lukumäärässä (%)	3 %

### Tipranaviiriresistenssin analyysit potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin hoitoa

APTIVUS/ritonaviiri-hoidolle vastanneiden osuutta RESIST-tutkimuksissa arvioitiin tipranaviiriin lähtötilanteen genotyypin ja fenotyypin mukaan. Lähtötason fenotyypin tipranaviiriherkkyyden, proteaasimestäjien primaarimutaatioiden, proteaasimutaatioiden kodoneissa 33, 82, 84 ja 90, tipranaviiriresistenssiin liittyvien mutaatioiden ja APTIVUS/ritonaviiri-hoidon vasteen suhdetta arvioitiin.

Merkittävää on, että RESIST-tutkimusten potilailla oli erityinen mutaatiokaava lähtötilanteessa ainakin yhdessä primaarisessa proteaasimestäjämutaatiossa kodoneissa 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V tai 90M ja korkeintaan 2 mutaatioita kodoneissa 33, 82, 84 tai 90.

Tehdyt havainnot olivat seuraavat:

#### - Proteaasimestäjien primaarimutaatiot:

Virologista tulosta arvioitiin laskemalla proteaasimestäjän primaarimutaatioiden määrä (mikä tahansa muutos proteaasikodoneissa 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 ja 90) lähtötilanteessa. Vasteprosentit olivat suuremmat APTIVUS/ritonaviiripotilailla kuin vertailuryhmässä potilailla, jotka saivat ritonaviirilla tehostettua proteaasimestäjää ja uutena enfuvirtidia tai potilailla, jotka eivät saaneet uutena enfuvirtidia. Kuitenkin potilailla, jotka eivät saaneet uutena enfuvirtidia, antiviraalinen aktiivisuus alkoi heikentyä viikkojen 4 ja 8 välillä.

#### - Mutaatiot proteaasikodoneissa 33, 82, 84 ja 90:

Potilailla, joiden viruskannoissa oli kaksi tai useampia mutaatioita HIV:n proteaasikodoneissa 33, 82, 84 ja 90 ja jotka eivät saaneet uutena enfuvirtidia, havaittiin virologisen vasteen heikentymistä.

#### - Tipranaviiriresistenssiin liittyvät mutaatiot:

Virologista vastetta APTIVUS/ritonaviirihoitoon on arvioitu käyttämällä tipranaviiriin liittyvien mutaatioiden pisteytystä lähtötilanteen genotyypin perusteella RESIST-1- ja RESIST-2-tutkimuksiin osallistuneilla potilailla. Tätä pisteytystä (johon laskettiin mukaan tipranaviiriherkkyyden vähenemiseen ja/tai viruskuormavasteen heikentymiseen liittyvät 16 aminohappoa: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D ja 84V) sovellettiin lähtötilanteen virusproteaasisekvensseihin. Tipranaviiriin mutaatiopisteytyksen ja APTIVUS/ritonaviirihoitovasteen välillä 48 viikon kohdalla on vahvistettu korrelaatio.

Tämä pisteytys on määritelty tietyssä RESIST-potilasjoukossa, jossa erityinen mutaatio oli tutkimuksen sisäänottokriteerinä, joten sen ekstrapolointi laajempaan väestöön vaatii varovaisuutta.

APTIVUS-hoidolla todettiin viikolla 48 parempi hoitovaste kuin vertailuvalmisteena olleella proteaasineestäjän ja ritonaviirin yhdistelmällä lähes kaikkien genotyypillisesti resistenssien mutaatioyhdistelmien osalta (ks. alla oleva taulukko).

**Osuus potilaista, jotka saavuttivat hoitovasteen viikon 48 kodalla (vahvistettu  $\geq 1 \log_{10}$  kopiota/ml väheneminen virusmäärässä lähtötasoon verrattuna) RESIST-potilaiden tipranaviirin lähtötason mutaatiopisteytyksen ja enfuvirtidin käytön mukaan**

	Uutena ENF	Ei uutena ENF*
TPV mutaatiopisteytys**	TPV/r	TPV/r
0,1	73 %	53 %
2	61 %	33 %
3	75 %	27 %
4	59 %	23 %
$\geq 5$	47 %	13 %
Kaikki potilaat	61 %	29 %

\* Sisältää potilaat, jotka eivät saaneet enfuvirtidia sekä potilaat, joita oli aiemmin hoidettu enfuvirtidilla ja joiden hoito jatkui

\*\* Mutaatiot HIV proteaaseissa kohdissa L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D tai I84V  
ENF Enfuvirtidi; TPV/r Tipranaviiri/ritonaviiri

Jatkuvaa HIV-1 RNA:n laskua viikkoon 48 asti havaittiin pääasiassa potilailla, jotka saivat APTIVUS/ritonaviiria ja uutena enfuvirtidia. Jos potilaat eivät saaneet APTIVUS/ritonaviiria ja uutena enfuvirtidia, havaittiin heikentyneet hoitovasteet viikon 48 kohdalla verrattuna enfuvirtidin käyttöön uutena (ks. taulukko alla).

**Keskimääräinen virusmäärän väheneminen lähtötasosta viikkoon 48 RESIST-potilaiden tipranaviirin lähtötason mutaatiopisteytyksen ja enfuvirtidin käytön mukaan**

	Uutena ENF	Ei uutena ENF*
TPV mutaatiopisteytys**	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
$\geq 5$	-1.9	-0.6
Kaikki potilaat	-2.0	-1.0

\* Sisältää potilaat, jotka eivät saaneet enfuvirtidia sekä potilaat, joita oli aiemmin hoidettu enfuvirtidilla ja joiden hoito jatkui

\*\* Mutaatiot HIV proteaaseissa kohdissa L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D tai I84V  
ENF Enfuvirtidi; TPV/r Tipranaviiri/ritonaviiri

- Tipranaviirin fenotyypinen resistenssi:

Isolaattien kasvavat lähtötason tipranaviirifenotyypin muutokset korreloivat alentuneeseen virologiseen vasteeseen. Isolaatteja, joissa muutokset lähtötilanteeseen verrattuna olivat > 0-3 – kertaisia, pidetään herkkinä; isolaateilla, joissa muutokset ovat > 3-10-kertaisia, on alentunut herkkyys; isolaatit, joissa muutokset ovat > 10-kertaisia ovat resistenttejä. Johtopäätökset koskien tiettyjen mutaatioiden tai mutaatiokaavojen merkitystä voivat muuttua, kun tietoa saadaan lisää. Resistenssititulosten analysoinnissa suositellaan aina käyttämään voimassaolevia tulkintoja.

## 5.2 Farmakokinetiikka

Tipranaviirin anto yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa on välttämätöntä tehokkaiden tipranaviiripitoisuuksien saavuttamiseksi plasmassa ja kahdesti vuorokaudessa tapahtuvan annostelun mahdollistamiseksi (ks. kohta 4.2). Ritonaviiri vaikuttaa estämällä maksan sytokromi P450 CYP3A-isoentsyymiä, suoliston P-glykoproteiinin (Pgp) ulosvirtauspumpua sekä mahdollisesti myös suoliston sytokromi P450 CYP3A-isoentsyymiä. Kuten useissa annoksen määrittämiseksi tehdyissä arvioinneissa 113 HIV-negatiivisilla terveillä vapaaehtoisilla miehillä ja naisilla on osoitettu, ritonaviiri suurentaa tipranaviirin  $AUC_{0-12h}$ ,  $C_{max}$ - ja  $C_{min}$ -arvoja ja pienentää sen puhdistumaa. Kun tipranaviiri annettiin samanaikaisesti pieniannoksisen ritonaviirin kanssa (500 mg/200 mg kahdesti vuorokaudessa), tipranaviirin (500 mg kahdesti vuorokaudessa) aamulla mitattu pienin geometrinen vakaan tilan pitoisuuskeskiarvo plasmassa suureni 29-kertaiseksi siihen, kun tipranaviiria annetaan 500 mg kahdesti vuorokaudessa ilman ritonaviiria.

### Imeytyminen

Tipranaviirin imeytyminen on ihmisellä rajallista, mutta absoluuttisia imeytymislukuja ei ole saatavilla. Tipranaviiri on Pgp-substraatti, heikko Pgp:n estäjä, ja myös vahva Pgp-indusoija. Tiedot viittaavat siihen, että vaikka ritonaviiri on Pgp:n estäjä, APTIVUS-valmiste pieniannoksisen ritonaviirin kanssa annettuna saa nettovaikutuksena aikaan Pgp-induktion annossuosituksia käytettäessä ja vakaassa tilassa. Huippupitoisuudet plasmassa saavutetaan 1–5 tunnissa lääkkeenannon jälkeen riippuen käytetystä annoksesta. Toistuvassa annostelussa tipranaviirin pitoisuudet plasmassa ovat pienemmät kuin kerta-annostiedoista voitaisiin päätellä, mikä johtuu todennäköisesti maksaentsyymien induktiosta. Vakaa tila saavutetaan useimmilla potilailla 7 vuorokauden kuluttua. Tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän farmakokinetiikka on lineaarinen vakaassa tilassa.

APTIVUS 500 mg:n kapselin kahdesti vuorokaudessa samanaikainen annostelu 200 mg:n ritonaviiriannoksen kanssa kahdesti vuorokaudessa 2–4 viikon ajan ilman aterioita koskevia rajoituksia aiheutti noin 3 tunnin kuluttua lääkkeen annosta keskimääräisen tipranaviirin huippupitoisuuden plasmassa ( $C_{max}$ ), joka oli naispotilailla (n=14)  $94,8 \pm 22,8 \mu M$  ja miespotilailla (n=106)  $77,6 \pm 16,6 \mu M$ . Keskimääräinen alin pitoisuus vakaassa tilassa ennen aamuannosta oli naispotilailla  $41,6 \pm 24,3 \mu M$  ja miespotilailla  $35,6 \pm 16,7 \mu M$ . Tipranaviirin AUC-arvo yli 12 tunnin annostusvälillä oli naispotilailla keskimäärin  $851 \pm 309 \mu M \cdot h$  (puhdistuma=1,15 l/h) ja miespotilailla  $710 \pm 207 \mu M \cdot h$  (puhdistuma=1,27 l/h). Plasman puoliintumisaikakeskiarvo oli 5,5 tuntia (naiset) tai 6,0 tuntia (miehet).

### Ruoan vaikutus suun kautta otettavan lääkkeen imeytymiseen

Ruoka parantaa tipranaviirin/ritonaviirin siedettävyyttä. Siksi APTIVUS pehmeät kapselit yhdessä pieniannoksisen ritonaviirin kanssa otetaan aterian yhteydessä.

Tipranaviirin ja pieniannoksisen ritonaviirin yhdistelmän imeytyminen vähenee, jos samanaikaisesti käytetään antasideja (ks.kohta 4.5).

### Jakautuminen

Tipranaviiri sitoutuu plasman proteiineihin suuressa määrin (> 99,9 %). Pelkkää tipranaviiria saaneilta terveiltä vapaaehtoisilta ja HIV-1-positiivisilta tutkimushenkilöiltä saatujen kliinisten näytteiden perusteella plamassa sitoutumattomana olevan tipranaviirin keskimääräinen osuus oli samankaltainen molemmissa ryhmissä (terveet vapaaehtoiset 0,015 % ± 0,006 %; HIV-positiiviset tutkimushenkilöt 0,019 % ± 0,076 %). Tipranaviirin kokonaispitoisuudet plasmassa olivat näissä näytteissä 9–82 µM. Sitoutumattoman tipranaviirin määrä näytti olevan riippumaton kokonaispitoisuudesta tällä pitoisuusalueella.

Tipranaviirin jakautumista ihmisen aivo-selkäydinnesteeseen tai siemennesteeseen ei ole tutkittu.

### Metabolia

*In vitro* -metaboliatutkimukset ihmisen maksan mikrosomeilla viittaavat siihen, että CYP3A4 on pääasiallinen tipranaviirin metaboliaan osallistuva CYP-isoentsyymi.

Tipranaviirin oraalinen puhdistuma pieneni, kun hoitoon lisättiin ritonaviiri. Tämä saattaa olla osoitus lääkeaineen ensikierron puhdistuman pienenemisestä ruoansulatuskanavassa ja maksassa.

Tipranaviirin metabolia on minimaalista, kun samanaikaisesti käytetään pieniannoksista ritonaviiria. Ihmisellä tehdyssä tutkimuksessa, jossa tutkittiin <sup>14</sup>C-tipranaviiria (<sup>14</sup>C-tipranaviiri/ritonaviiri, 500 mg/200 mg kahdesti vuorokaudessa), muuttumattomassa muodossa oleva tipranaviiri oli pääasiallinen muoto ja vastasi vähintään 98,4 %:sta verenkierrossa olevan plasman kokonaisradioaktiivisuudesta 3, 8 ja 12 tuntia lääkkeenannon jälkeen. Plasmasta löydettiin vain muutama metaboliitti, ja kaikkien pitoisuudet olivat häviävän pieniä (enintään 0,2 % plasman radioaktiivisuudesta). Ulosteeassa muuttumattomassa muodossa oleva tipranaviiri vastasi suurimmaksi osaksi (79,9 %) ulosteen radioaktiivisuudesta. Ulosteeassa määrällisesti suurin metaboliitti, 4,9 % ulosteen radioaktiivisuudesta, (3,2 % annoksesta) oli tipranaviirin hydroksyyli metaboliitti. Virtsaassa muuttumattomassa muodossa olevaa tipranaviiria todettiin vain häviävän pieniä määriä (0,5 % virtsan radioaktiivisuudesta). Virtsaassa määrällisesti suurin metaboliitti, 11,0 % virtsan radioaktiivisuudesta, (0,5 % annoksesta) oli tipranaviirin glukuronidikonjugaatti.

### Eliminaatio

<sup>14</sup>C-tipranaviirin antaminen tutkimushenkilöille (n=8), jotka saivat tipranaviiria/ritonaviiria 500 mg/200 mg kahdesti vuorokaudessa ja jotka olivat saavuttaneet vakaan tilan, osoitti, että radioaktiivisuudesta suurin osa (mediaani 82,3 %) erittyi ulosteeseen, kun taas virtsaan erittyi vain 4,4 % (mediaani) radioaktiivisuudesta. Lisäksi suurin osa radioaktiivisuudesta (56 %) erittyi 24–96 tunnin kuluttua annostelusta. Tipranaviirin/ritonaviirin keskimääräinen efektiivinen eliminaation puoliintumisaika oli terveillä vapaaehtoisilla (n=67) noin 4,8 tuntia ja HIV-infektoituneilla aikuispotilailla (n=120) noin 6,0 tuntia vakaassa tilassa, kun annos oli 500 mg/200 mg kahdesti vuorokaudessa kevyen aterian yhteydessä.

### Erityisryhmät

Tällä hetkellä käytettävissä oleva tieto on rajallista eikä lopullista arviota voida tehdä, mutta farmakokineettinen profiili näyttää säilyvän muuttumattomana iän myötä ja vastaavanlaisena eri roduilla. RESIST-1- JA RESIST-2-tutkimuksissa arvioitiin plasman pienimpiä tipranaviiripitoisuuksia vakaassa tilassa 10-14 tuntia lääkkeenannon jälkeen ja todettiin, että naisilla tipranaviiripitoisuudet olivat yleensä suuremmat kuin miehillä. Kun tutkimushenkilöt saivat tipranaviiria/ritonaviiria 500 mg/200 mg kahdesti vuorokaudessa 4 viikon ajan, plasman alimman tipranaviiripitoisuuden mediaani oli naisilla 43,9 µM ja miehillä 31,1 µM. Tämä pitoisuusero ei vaadi annoksen muuttamista.

*Munuaisten toimintahäiriö:* Tipranaviirin farmakokinetiikkaa ei ole tutkittu potilailla, joilla on munuaisten toimintahäiriö. Tipranaviirin munuaispuhdistuma on häviävän pieni, joten kokonaispuhdistuman laskua ei ole odotettavissa munuaisten vajaatoiminta potilailla.

*Maksan toimintahäiriö:* Tutkimuksessa, jossa verrattiin 9 verrokkia ja 9 potilasta, joilla oli lievä (Child-Pugh A) maksan vajaatoiminta, tipranaviirin ja ritonaviirin kerta-annosten ja toistuvien annosten aikaansaama altistus suureni maksan vajaatoimintapotilailla mutta pysyi silti kliinisissä tutkimuksissa havaitun alueen sisällä. Annoksen muuttaminen ei ole tarpeen potilailla, joilla on lievä maksan vajaatoiminta, mutta potilaita tulee seurata tarkasti (ks. kohdat 4.2 ja 4.4).

Kohtalaisen (Child-Pugh B) tai vaikean (Child-Pugh C) maksan vajaatoiminnan vaikutusta tipranaviirin tai ritonaviirin usean annoksen farmakokinetiikkaan ei ole toistaiseksi arvioitu. APTIVUS on vasta-aiheinen kohtalaisessa tai vaikeassa maksan vajaatoiminnassa (ks. kohdat 4.2 ja 4.3).

*Lapsipotilaat:* Oraaliliuoksen hyötyosuuden on todettu olevan suurempi kuin pehmeiden kapseleiden.

### **5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta**

Eläimillä on tehty toksikologisia tutkimuksia pelkällä tipranaviirilla hiirellä, rotalla ja koiralla, sekä tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä (3,75:1 w/w suhde) rotalla ja koiralla. Tipranaviirin ja ritonaviirin yhdistelmällä tehdyt tutkimukset eivät paljastaneet ylimääräisiä toksikologisia vaikutuksia verrattuna pelkällä tipranaviirilla tehtyihin toksikologisuustutkimuksiin.

Kaikilla toksikologisesti testatuilla lajeilla tipranaviirin toistuvan annostelun merkittävimmät vaikutukset kohdistuivat ruoansulatuskanavaan (oksentelu, löysät ulosteet, ripuli) ja maksaan (hypertrofia). Vaikutukset korjaantuivat, kun hoito lopetettiin. Muita muutoksia olivat verenvuodot suurina annoksina saaneilla rotilla (jyrsijäspesifinen). Rotilla havaittuihin verenvuotoihin liittyi protrombiiniajan (PT) ja APTT-ajan (aktivoitu partiaallinen tromboplastiiniaika) pitenemistä sekä tiettyjen K-vitamiinista riippuvaisten tekijöiden vähenemistä. Tipranaviirin anto rotille samanaikaisesti TPGS-muotoisen E-vitamiinin (d-alfatokoferoli-polyetyleeniglykoli-1000-sukkinaatti) kanssa annoksilla 2 322 IU/m<sup>2</sup>:stä ylöspäin aiheutti huomattavan lisäyksen vaikutuksessa hyytymisparametreihin, vuototapahtumiin ja kuolemiin. Prekliinisissä tipranaviiritutkimuksissa koirilla ei havaittu vaikutusta hyytymisparametreihin. Tipranaviirin ja E-vitamiinin samanaikaista käyttöä koirilla ei ole tutkittu.

Suurin osa toistuvilla annoksilla tehdyissä tutkimuksissa todetuista vaikutuksista ilmeni systeemisillä altistustasoilla, jotka ovat vastaavia tai jopa alle ihmisen altistustason kliinistä suositusannosta käytettäessä.

In vitro – tutkimuksissa tipranaviirin havaittiin estävän verihiutaleiden aggregaatiota käytettäessä ihmisen verihiutaleita (ks. kohta 4.4) ja tromboksaani A2-sitoutumista in vitro solumallissa. Annokset olivat yhdenmukaiset APTIVUS/ritonaviiripotilailla havaitun altistuksen kanssa. Näiden löydösten kliinistä merkitystä ei tunneta.

Rotalla tehdyssä tutkimuksessa käytettiin tipranaviirin altistustasoja (AUC), jotka vastasivat ihmisen altistusta kliinistä annossuositusta käytettäessä, eikä haittavaikutuksia paritteluun eikä hedelmällisyyteen havaittu. Emojen annoksilla joilla systeemiset altistustasot olivat samanlaiset tai pienemmät kuin hoidollisella annossuosituksella, ei tipranaviiri aiheuttanut teratogeenisiä vaikutuksia. Kun rotan tipranaviirialtistus oli 0,8-kertainen ihmisen altistukseen nähden hoitoannosta käytettäessä, havaittiin sikiötoksisuutta (kylkiluiden heikentynyt luutuminen rintalastaan ja pieni ruumiinpaino). Pre- ja postnataalista kehitystä koskevissa tutkimuksissa tipranaviiria saavilla rotilla havaittiin poikasten kasvun estymistä, silloin kun emon annokset vastasivat ihmisen altistusta noin 0,8-kertaisesti.

Tipranaviirin karsinogeenisuustutkimuksissa hiirillä ja rotilla ilmeni näille lajeille ominainen tuumorigeeninen potentiaali, jolla ei katsota olevan kliinistä merkitystä. Näyttöä tipranaviirin genotoksisuudesta ei saatu *in vitro*- ja *in vivo* -testeissä.

## **6. FARMASEUTTISET TIEDOT**

### **6.1 Apuaineet**

#### Kapselin sisältö:

Makrogoliglyserolirisiiniioleaatti  
Etanoli  
Kapryyli/kapriinihapon mono/diglyseridit  
Propyleeniglykoli  
Puhdistettu vesi  
Trometamoli  
Propyyliigallaatti.

#### Kapselin kuori:

Liivate  
Punainen rautaoksidi (E172)  
Propyleeniglykoli  
Puhdistettu vesi  
'Eriytyinen sorbitoli-glyseriinisekoitus' (d-sorbitoli, 1,4-sorbitaani, mannitoli ja glyseriini)  
Titaanidioksidi (E171).

#### Musta painomuste:

Propyleeniglykoli  
Musta rautaoksidi (E172)  
Polyvinyliasetaatiftalaatti

Makrogoli  
Ammoniumhydroksidi.

## **6.2 Yhteensopimattomuudet**

Ei oleellinen.

## **6.3 Kesto aika**

3 vuotta.

Käytönaikainen säilyvyys: 60 vuorokautta (alle 25 °C) purkin avaamisen jälkeen. Potilaan kannattaa merkitä purkin avaamispäivämäärä etikettiin ja/tai lääkepakkaukseen.

## **6.4 Säilytys**

Säilytä jääkaapissa (2°C - 8°C).

## **6.5 Pakkaustyyppi ja pakkaus koot**

HDPE-purkit, joissa kaksiosainen lapsiturvallinen suljin (ulkokuori HDPE:tä, sisempi kuori polypropyleeniä, jossa pahvi/alumiinivuoraus). Yksi purkki sisältää 120 pehmeää kapselia.

## **6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle**

Ei erityisvaatimuksia.

## **7. MYYNTILUVAN HALTIJA**

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

## **8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/05/315/001

## **9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

25.10.2005

## **10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston (EMA) kotisivuilta <http://www.emea.europa.eu/>.