

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Aptivus 250 mg меки капсули

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка мека капсула съдържа 250 mg типранавир (tipranavir).

Помощни вещества с известно действие: всяка мека капсула съдържа 100,0 mg етанол, 455,0 mg макроголглицерол рицинолеат и 12,6 mg сорбитол.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Меки капсули.

Розови, продълговати меки желатинови капсули с напечатан код с черно "TPV 250".

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, е показан за комбинирано антиретровирусно лечение на HIV-1 инфекция при интензивно лекувани преди това възрастни и юноши на възраст 12 и повече години с площ на телесната повърхност (Body Surface Area, BSA) $\geq 1,3 \text{ m}^2$ или тегло $\geq 36 \text{ kg}$ и с вирус, резистентен към множество протеазни инхибитори. Aptivus трябва да се използва само като част от комбинирано антиретровирусно лечение при пациенти без възможности за друго лечение.

При вземане на решение за започване на едновременно лечение с Aptivus и ниска доза ритонавир, трябва да се разгледа внимателно предшестващото лечение на конкретния пациент и типа на мутациите при различните лекарствени средства. Употребата на Aptivus трябва да се ръководи от генотипните и фенотипни тестове (при наличност на такива), както и от проведеното преди това лечение. В началото на лечението трябва да се вземе под внимание комбинацията от мутации, която може да повлияе негативно на вирусологичния отговор към Aptivus, приложен едновременно с ниска доза ритонавир (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

Aptivus трябва да бъде даван винаги с ниска доза ритонавир като фармакокинетичен стимулатор и в комбинация с други антиретровирусни лекарствени продукти. Следователно, преди започване на лечение с Aptivus трябва да се има предвид Кратката характеристика на продукта ритонавир (особено разделите, отнасящи се до противопоказанията, предупрежденията и нежеланите лекарствени ефекти).

Aptivus трябва да бъде предписван от лекари с опит в лечението на HIV-1 инфекция.

Дозировка

Възрастни и юноши (от 12 до 18-годишна възраст с BSA $\geq 1,3 \text{ m}^2$ или тегло $\geq 36 \text{ kg}$)

Препоръчителната доза Aptivus е 500 mg, приложени заедно с 200 mg ритонавир (ниска доза ритонавир), два пъти дневно (вж. точка 4.4 за предпазни мерки при юноши).

Площта на телесната повърхност (BSA) може да се изчисли по следния начин:

$$\text{Формула на Mosteller: } BSA(m)^2 = \sqrt{\frac{\text{Ръст (cm)} \times \text{Тегло (kg)}}{3600}}$$

Ритонавир не трябва да бъде използван в дози по-ниски от 200 mg два пъти дневно, тъй като те могат да нарушат профила на ефикасност на комбинацията.

Тъй като понастоящем съществуват само ограничени данни за ефикасността и безопасността при юноши (вж. точка 5.1) се изисква внимателно проследяване на вирусологичния отговор и толеранса в тази група пациенти.

Пропусната доза

Пациентите трябва да бъдат информирани за необходимостта да приемат Artivus и ритонавир всеки ден, както е предписано. Ако дозата е пропусната с повече от 5 часа, пациентът трябва да бъде инструктиран да изчака и да приеме следващата доза Artivus и ритонавир в обичайното предвидено за това време. Ако дозата е пропусната с по-малко от 5 часа, пациентът трябва да бъде инструктиран да приеме пропуснатата доза незабавно и да приеме следващата доза Artivus и ритонавир в обичайното предвидено за това време.

Старческа възраст

Клиничните проучвания с Artivus не включват достатъчен брой лица на възраст 65 или повече години, за да бъде определено дали терапевтичният отговор при тях е по-различен от този при по-млади лица (вж. точка 5.2). В общия случай прилагането и проследяването на лечение с типранавир при хора в старческа възраст трябва да става с повишено внимание, поради по-голямата честота на намалена чернодробната, бъбречната и сърдечната функция, както и на съпътстващи заболявания или друга терапия (вж. точка 4.4).

Чернодробно увреждане

Типранавир се метаболизира от чернодробната система. По тази причина, чернодробното увреждане може да доведе до повишена експонация на типранавир и влошаване на профила му на безопасност. Следователно, при пациенти с леко чернодробно увреждане (клас А по Child-Pugh) Artivus трябва да бъде използван с повишено внимание и при по-често мониториране. Artivus е противопоказан при пациенти с умерено или тежко (клас В или С по Child-Pugh) чернодробно увреждане (вж. точка 4.3, 4.4 и 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с бъбречно увреждане не се налага корекция на дозата (вж. точка 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на Artivus капсули при деца на възраст от 2 до 12 години не са установени.

Наличните понастоящем данни са описани в точки 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

Също така, с Artivus капсули не може да се постигне подходящо коригиране на дозата за деца под 12 години.

Artivus капсули не трябва да се използва при педиатрични пациенти на възраст под 12 години, тъй като няма клинични данни, подкрепящи употребата на капсулите в тази педиатрична подгрупа.

Начин на приложение

Перорално приложение.

Artivus меки капсули, прилаган едновременно с ниска доза ритонавир, трябва да бъде приеман с храна (вж. точка 5.2).

Artivus меки капсули трябва да се гълтат цели и не трябва да се отварят или дъвчат.

4.3 Противопоказания

Свърхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Пациенти с умерено или тежко (Child-Pugh B или C) чернодробно нарушение.

Комбинирането на рифампицин с Artivus, който се прилага с ниска доза ритонавир е противопоказано (вж. точка 4.5).

Билкови продукти, съдържащи жълт кантарион (*Hypericum perforatum*), поради риск от понижение на плазмените концентрации и намаление на клиничните ефекти на типранавир (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на Artivus и ниска доза ритонавир с активни вещества, чийто клирънс е силно зависим от CYP3A и при които повишените плазмени концентрации са свързани със сериозни и/или животозастрашаващи инциденти. Тези активни вещества включват антиаритмични средства (като амиодарон, бепридил, хинидин), антихистамини (като астемизол, терфенадин), производни на ерготамин (като дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин, метилергоновин), средства повлияващи стомашно-чревния мотилитет (като цизаприд), антипсихотични средства (като пимозид, сертиндол, кветиапин, луразидон), седативи/хипнотици (като перорално приложен мидазолам и триазолам) и инхибитори на HMG-CoA редуктаза (като симвастатин и ловастатин) (вж. точка 4.5). Употребата на алфа -1 адренорецепторния антагонист алфузосин, както и силденафил, когато се прилагат за лечение на белодробна артериална хипертония. Допълнително, едновременното приложение на Artivus и ниска доза ритонавир с лекарствени продукти, чийто клирънс е силно зависим от CYP2D6, като антиаритмичите флекаинид, пропафенон и метопролол, прилаган при сърдечна недостатъчност (вж. точка 4.5).

Едновременното приложение на Artivus/ритонавир и колхицин при пациенти с нарушена бъбречна или чернодробна функция (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Artivus трябва да бъде прилаган с ниска доза ритонавир за осигуряване на терапевтичния му ефект (вж. точка 4.2). Неправилното приложение на типранавир с ритонавир води до понижени плазмени нива на типранавир, които могат да бъдат недостатъчни за постигане на желаня антивирусен ефект. Пациентите трябва да бъдат инструктирани по този въпрос.

Artivus не води до излекуване на инфекцията с HIV-1 или на СПИН. Пациенти, получаващи Artivus или всяко друго антиретровирусно лечение могат да продължат да развиват опортюнистични инфекции и други усложнения на инфекцията с HIV-1.

Чернодробна недостатъчност

Artivus е противопоказан при пациенти с умерена или тежка (Child-Pugh клас B или C) чернодробна недостатъчност. Понастоящем има ограничени данни за употребата на Artivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, при пациенти с придружаваща инфекция с хепатит B или C. Пациенти с хроничен хепатит B или C, лекувани с комбинирано антиретровирусно лечение са с повишен риск от тежки и потенциално фатални чернодробни нежелани лекарствени реакции. Artivus трябва да бъде прилаган в тази популация, само ако потенциалната полза надхвърля потенциалния риск и при по-строга клинично и лабораторно мониториране. В случаите на едновременна антивирусна терапия за хепатит B или C е

необходимо да се отнесете до съответните Кратки характеристики на тези лекарствени продукти.

Пациенти с леко чернодробно увреждане (Child-Pugh клас A) трябва да бъдат внимателно мониторирани.

Пациенти с предшестваща чернодробна дисфункция, включително хроничен активен хепатит, показват повишена честота на чернодробни функционални отклонения по време на комбинирано лечение и трябва да бъдат мониторирани в съответствие със стандартната практика. При пациенти с предшестващо чернодробно заболяване трябва да се прекъсне употребата на Artivus заедно с ритонавир веднага след поява на признаци на влошаване на чернодробната функция.

Artivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, е свързан със съобщения за клиничен хепатит и чернодробна декомпенсация, включително и известен брой фатални случаи. Те са настъпвали обикновено при пациенти с напреднало HIV заболяване, приемащи множество придружаващи лекарствени продукти. Необходимо е повишено внимание, когато Artivus се прилага при пациенти с отклонения в чернодробните ензими или с анамнеза за прекаран хепатит. При тези пациенти трябва да се има предвид по-често проследяване на ASAT/ALAT.

Лечение с Artivus не трябва да се започва при предварителни стойности на ASAT или ALAT над 5 пъти по-високи от горната граница на нормата (Upper Limit Normal, ULN), докато базалните стойности на ASAT/ALAT се стабилизират на ниво по-ниско от 5X UNL, освен ако потенциалната полза оправдава потенциалния риск.

Лечението с Artivus трябва да бъде прекратено при пациенти, имащи стойности на ASAT/ALAT над 10X ULN или развиващи признаци или симптоми на клиничен хепатит по време на лечението. Ако се установи друга причина (например остър вирусен хепатит А, В или С, жлъчна болест, други лекарствени продукти), тогава може да се обсъди подновяване на лечението с Artivus, когато стойностите на ASAT/ALAT се възстановят до изходните нива на пациента.

Чернодробно мониториране

Проверка на чернодробните проби трябва да бъде направена преди започване на лечението, след две, четири и след това на всеки четири седмици до 24-та седмица, а след това на всеки осем до дванадесет седмици. По-често мониториране (например преди започване на лечението, на две седмици по време на първите три месеца на лечение, след това ежесечно до 48-та седмица и после на всеки осем до дванадесет седмици) се налага, когато Artivus и ниска доза ритонавир се прилагат при пациенти с повишени нива на ASAT и ALAT, леко чернодробно увреждане, хроничен хепатит В или С или друго тежко чернодробно заболяване.

Нелекувани преди това пациенти

В проучване, проведено при възрастни пациенти, на които досега не е прилагано антретровирусно лечение, 500 mg типранавир, заедно с ритонавир 200 mg, два пъти дневно, в сравнение с лопинавир/ритонавир се свързва с по-голяма честота на възникване на значимо (степен 3 и 4) повишение на трансаминазите, без каквото и да е предимство по отношение на ефикасността (тенединия към по-ниска ефикасност). То тази причина, това проучване е преждевременно прекратено след 60 седмици.

Затова типранавир заедно с ритонавир не трябва да се прилагат при пациенти, на които досега не е било прилагано лечение (вж. точка 4.2).

Бъбречно увреждане

Тъй като бъбречният клирънс на типранавир е пренебрежимо малък, при пациенти с бъбречно нарушение не се очакват повишени плазмени концентрации.

Хемофилия

Има съобщения за повишено кървене, включително спонтанни кожни хематоми и хемартроза, при пациенти с хемофилия тип А и В, лекувани с протеазни инхибитори. При някои пациенти е даван допълнително фактор VIII. При над половината от съобщените случаи лечението с протеазни инхибитори е продължено или възобновено, в случай, че е преустановявано. Предположена е каузална зависимост, въпреки че механизмът на действие не е изяснен. Следователно, пациентите с хемофилия трябва да бъдат предупреждавани за възможно нарастване на кръвоизливите.

Кървене

Сред участниците в RESIST, получаващи Aptivus заедно с ритонавир е наблюдавана тенденция към повишен риск от кървене. След 24 седмици, относителния риск е 1,98 (95% CI=1,03; 3,80). След 48 седмици, относителния риск е намален до 1,27 (95% CI=0,76; 2,12). Няма данни относно механизма на хеморагичните инциденти, като не е наблюдавана разлика в коагулационните параметри между терапевтичните групи. Значимостта на тази находка продължава да се проследява.

Съобщава се за фатални и нефатални интракраниални хеморагии при пациенти, приемащи Aptivus, повечето от които имат други заболявания или приемат едновременно лекарствени продукти, които могат да причинят или да допринесат за възникването на тези събития. Въпреки това, в някои случаи, ролята на Aptivus не може да се изключи. Не е установен механизма на абнормните кръвни или коагулационни параметри при пациентите като цяло или в периода преди развитието на интракраниалната хеморагия. По тази причина, за сега не се налага редовно измерване на коагулационните параметри при лечението на пациенти с Aptivus.

Наблюдаван е предшестваш повишен риск от възникване на интракраниална хеморагия при пациенти с напреднало HIV заболяване/СПИН, както този при лекуваните в клиничните проучвания с Aptivus.

В *in vitro* проучвания е установено, че типранавир инхибира агрегацията на човешките тромбоцити при нива, съпоставими с експозициите, наблюдавани при пациенти, приемащи Aptivus с ритонавир.

Едновременното прилагане с витамин Е при плъхове засилва ефектите на кървене на типранавир (вж. точка 5.3).

Aptivus, приложен едновременно с ниска доза ритонавир, трябва да се прилага с особено внимание при пациенти, които могат да бъдат с повишен риск от възникване на кървене, вследствие на травма, хирургична операция или други медицински състояния, или които приемат лекарствени продукти, за които е известно, че повишават риска от кървене като антиомбоцитни средства и антикоагуланти, или които приемат допълнително витамин Е. Въз основа на границите на експозиция, наблюдавани при клинични проучвания, не се препоръчва едновременно прилагане на пациенти на повече от 1200 IU витамин Е на ден.

Тегло и метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Такива промени до известна степен могат да бъдат свързани с контрола на заболяването и начина на живот. Относно липидите, в някои случаи има доказателства за ефект на лечението, докато относно увеличаването на теглото, няма твърди доказателства, които да свързват това с някакво конкретно лечение. При приложение на типранавир/ритонавир в клинични проучвания се наблюдава по-голямо увеличение на липидите в кръвта, в сравнение с други лекарствени продукти (други протеазни инхибитори). За проследяване на липидите и глюкозата в кръвта се прави справка с установените насоки за лечение на HIV. Липидните нарушения трябва да се лекуват по клинично подходящ начин.

Синдром на имунно реактивиране

При инфектирани с HIV пациенти с тежък имунен дефицит към момента на започване на комбинирана антиретровирусна терапия (CART) може да възникне възпалителна реакция към безсимптомни или резидуални опортюнистични патогени, което да доведе до сериозно клинично състояние или до влошаване на симптоматиката. Такива реакции се наблюдават типично през първите седмици или месеци след започване на CART. Съответни примери са цитомегалувирусният ретинит, генерализираните и/или локални микобактериални инфекции и пневмоцистната пневмония. Всяка възпалителна симптоматика трябва да бъде подложена на оценка и при нужда трябва да се назначи лечение. Допълнително, в клинични проучвания с Atrivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, е наблюдавано реактивиране на херпес симплекс и херпес зостер.

Съобщавани са и автоимунни заболявания (като базедова болест и автоимунен хепатит), които възникват в хода на имунното реактивиране; въпреки това, времето до тяхното възникване варира и тези събития може да настъпят много месеци след започване на лечението.

Обрив

Съобщава се за леки до умерено изразени обриви, включително уртикариален обрив, макуло-папулозен обрив и фоточувствителност при лица получаващи Atrivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир. В проучване от фаза III, след 48 седмици е наблюдаван обрив от различен тип при 15,5% от мъжете и 20,5% от жените, получаващи Atrivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир. Освен това, в едно проучване за взаимодействие при здрави доброволци от женски пол, в което е приложена еднократна доза етинил-1-естрадиол, последвана от Atrivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, 33% от участниците са развили обрив. При мъже и жени, получаващи Atrivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, се съобщава за обрив, придружен от болки или скованост на ставите, стягане в гърлото или генерализиран сърбеж. В педиатричното клинично проучване честотата на възникване на обрив (от всяка степен, по всяка причина) през 48-те седмици на лечение е по-висока от тази при възрастни пациенти.

Остеонекроза

Въпреки че етиологията се приема за многофакторна (включваща приложение на кортикостероиди, консумация на алкохол, тежка имуносупресия, по-висок индекс на телесна маса), са съобщавани случаи на остеонекроза, особено при пациенти с напреднало HIV заболяване и/или с продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Пациентите трябва да бъдат посъветвани да потърсят консултация с лекар, ако получат болки в ставите, скованост на ставите или затруднение в движенията.

Взаимодействия

Профилът на взаимодействие на типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, е сложен. Механизмите и потенциалните механизми, допринасящи за профила на взаимодействие на типранавир са описани (вж. точка 4.5).

Абакавир и зидовудин

Едновременната употреба на Atrivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, със зидовудин или абакавир води до значимо понижение на плазмената концентрация на тези нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs). Следователно, едновременната употреба на зидовудин или абакавир и Atrivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, не се препоръчва, освен ако липсват други NRTIs подходящи за лечение на пациента (вж. точка 4.5).

Протеазни инхибитори

Едновременната употреба на Atrivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, със протеазните инхибитори ампренавир, лопинавир или саквинавир (всеки приложен заедно с ниска доза ритонавир) в двойно-усилен терапевтичен режим, води до значимо понижение на плазмените концентрации на тези протеазни инхибитори. Наблюдава се значимо понижаване на плазмените концентрации на атазанавир и забележимо покачване на концентрациите на типранавир и ритонавир, когато Atrivus, съчетан с ниска доза ритонавир се прилага едновременно с атазанавир (вж. точка 4.5). Засега липсват данни за взаимодействията на

типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, с други, освен изброените по-горе, протеазни инхибитори. Следователно, не се препоръчва едновременно приложение на типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, и протеазни инхибитори.

Перорални контрацептиви и естрогени

Заради понижението на нивата на етинил-1-естрадиол, едновременното приложение на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, не се препоръчва. При едновременно приложение на естроген-съдържащи перорални контрацептиви и Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, трябва да се използват алтернативни или допълнителни контрацептивни мерки (вж. точка 4.5). Пациенти, използващи естрогени като хормонално заместително лечение трябва да бъдат клинично мониториран за признаци на естрогенен дефицит. Жени, употребяващи естрогени са с повишен риск от нетежък обрив.

Антиконвулсанти

Необходимо е повишено внимание, когато се предписват карбамазепин, фенobarбитал и фенитоин. Aptivus може да бъде по-малко ефективен поради понижените плазмените концентрации на типранавир при пациенти, приемащи едновременно тези средства (вж. точка 4.5).

Халофантрин, лумефантрин

Поради метаболитния им профил и присъщия им риск от предизвикване на *torsades de pointes*, приложението на халофантрин и лумефантрин с Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Дисулфирам/метронидазол

Aptivus меки капсули съдържа алкохол (7% етанол, т.е., 100 mg за една капсула или до 200 mg за една доза), който може да предизвика дисулфирам-подобни реакции, ако се приложи едновременно с дисулфирам или други лекарствени продукти, които предизвикват тази реакция (например метронидазол).

Флутиказон

Едновременната употреба на типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, и флутиказон или други глюкокортикоиди, които се метаболизират от CYP3A4, не се препоръчва, освен ако потенциалната терапевтична полза надхвърля риска от системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и надбъбречна супресия (вж. точка 4.5).

Аторвастатин

Типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, повишава плазмените концентрации на аторвастатин (вж. точка 4.5). Комбинацията не се препоръчва. Трябва да бъдат взети предвид други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, като правастатин, флувастатин или розувастатин (вж. точка 4.5). Все пак, ако аторвастатин е специфично необходим за лечение на пациента, трябва да се започне с ниска доза и да се проведе внимателно мониториране.

Омепразол и други инхибитори на протонната помпа

Едновременната употреба на Aptivus заедно с ритонавир с омепразол, езомепразол или други инхибитори на протонната помпа не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Колхицин

При пациенти с нормална бъбречна и чернодробна функция, се препоръчва намаляване на дозировката или прекъсване на лечението с колхицин, при едновременно приложение (вж. точка 4.5).

Салметерол

Едновременната употреба на салметерол и Aptivus, заедно с ниска доза ритонавир не се препоръчва (вж. точка 4.5).

Бозентан

Поради значителната хепатотоксичност на бозентан и потенциалът за повишаване на хепатотоксичността, свързан с Aptivus, приложен едновременно с ниска доза ритонавир, тази комбинация не е препоръчителна.

Предупреждения, свързани с някои помощни вещества

Aptivus съдържа макроглицерол рицинолеат, който може да причини стомашно разстройство и диария.

Това лекарство съдържа 100 mg алкохол (етанол) във всяка капсула. Количеството в 250 mg от това лекарство (т.е. в една капсула) е еквивалентно на по-малко от 3 ml бира или 1 ml вино. Малкото количество алкохол в това лекарство няма да има никакви забележими ефекти.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Профилът на взаимодействие на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, е сложен и изисква специално внимание, особено в комбинация с други антиретровирусни средства.

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

Метаболитен профил на типранавир

Типранавир е субстрат, индуктор и инхибитор на цитохром P450 CYP3A. При приложение заедно с ритонавир в препоръчаната дозировка (вж точка 4.2) крайният резултат е инхибиция на P450 CYP3A. Едновременното приложение на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, и средства метаболизиращи се главно от CYP3A може да доведе до промяна на плазмените концентрации на типранавир или другите средства, което би могло да промени техните терапевтични и нежелани ефекти (вж. по-долу списъка на съответните средства и подробности за тях). Средствата, които са противопоказани именно поради очакваната величина на взаимодействие и възможността за сериозни нежелани реакции, са детайлизирани в тази точка и посочени в точка 4.3).

При 16 здрави доброволци е проведено проучване на комбинирано лечение с 500 mg типранавир и 200 mg ритонавир капсули, приложени два пъти дневно, в продължение на 10 дни, за да се оцени крайния ефект върху действието на чернодробен CYP 1A2 (кофеин), 2C9 (варфарин), 2D6 (декстрометорфан), на интестинален/чернодробен CYP 3A4 (мидазолам) и P-гликопротеин (P-gr) (дигоксин). При стационарно състояние е налице значима индукция на CYP 1A2 и слаба индукция на CYP 2C9. Наблюдава се мощно инхибиране на действието на CYP 2D6 и на действието на интестинален и чернодробен CYP 3A4. Действието на P-gr е значително инхибирано след първата доза, но е налице слаба индукция при стационарно състояние. Практическите препоръки, извлечени от това проучване са изложени по-долу.

Проучвания върху човешки чернодробни микrozоми показват, че типранавир е инхибитор на CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 и CYP 2D6. Потенциалният краен ефект на типранавир заедно с ритонавир върху CYP 2D6 е инхибиция, тъй като ритонавир е също и CYP 2D6 инхибитор. Крайният *in vivo* ефект на типранавир заедно с ритонавир върху CYP 1A2, CYP 2C9 и CYP 2C19, в предварително проучване, показва индуциращ потенциал на APTIVUS с ритонавир спрямо CYP 1A2 и в по-малка степен спрямо CYP 2C9 и P-gr след няколко дни на лечение. Липсват данни, сочещи дали типранавир инхибира или индуцира глюкуронозил трансферазите.

In vitro проучвания показват, че типранавир е субстрат и също инхибитор на P-gr.

Трудно е да бъде предвиден крайният ефект на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, върху пероралната бионаличност и плазмените концентрации на средства, които са субстрати едновременно на CYP3A и P-gr. Крайният ефект варира в зависимост от относителния афинитет на едновременно приложеното вещество към CYP3A и P-gr и степента на метаболизма/първото преминаване през червата.

Едновременното приложение на Aptivus и средства, индуциращи CYP3A и/или Pgp може да понижи концентрациите на типранавир и да намали терапевтичния му ефект (виж по-долу списъка на съответните средства и подробности за тях). Едновременното приложение на Aptivus и лекарствени продукти, инхибиращи P-gp може да повиши плазмените концентрации на типранавир.

Известните и теоретичните взаимодействия с избрани антиретровирусни и не-антиретровирусни лекарствени продукти са изброени в таблицата по-долу.

Таблица на взаимодействията

Взаимодействията между Aptivus и едновременно приложен лекарствен продукт са изброени в таблицата по-долу (повишението е отбелязано с “↑”, понижението с “↓”, без промяна с “↔”, един път дневно с “ЕД”, два пъти дневно с “ДД”, концентрацията в края на дозовия интервал с “C_τ”).

Ако не е уточнено допълнително, описаните по-долу проучвания са проведени с препоръчваните дози Aptivus /ритонавир (например 500/200 mg два пъти дневно). Все пак някои проучвания за фармакокинетични взаимодействия не са проведени с тези препоръчвани дози. Въпреки това резултатите от повечето от тези изследвания на взаимодействията могат да бъдат екстраполирани за препоръчаната доза, тъй като използваните дози (например типранавир/ритонавир 500/100 mg, типранавир/ритонавир 750/200 mg) показват максимална индукция и инхибция на чернодробните ензими и определят препоръчаната доза Aptivus/ритонавир.

Лекарства според терапевтичната област	Взаимодействие Средна геометрична промяна (%)	Препоръки относно едновременното приложение
Антиинфекционни средства		
Антиретровирусни средства		
Нуклеозидни и нуклеотидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTI)		
Тъй като липсва значимо влияние на нуклеозидните и нуклеотидните аналози върху ензимната система Р450, при едновременно приложение с такива средства не се налага корекция на дозировката на Aptivus.		
Абакавир 300 mg два пъти дневно (типранавир/ритонавир 750/100 mg два пъти дневно)	Абакавир C _{max} ↓ 46% Абакавир AUC ↓ 36% Клиничната значимост на тези понижения не е установена, но те могат да доведат до намаление на ефикасността на абакавир. Механизмът е неизвестен.	Едновременната употреба на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, и на абакавир не се препоръчва, освен ако няма други NRTI, подходящи за лечение на пациента. В такива случаи не може да се направят препоръки относно корекция на дозата на абакавир (вж. точка 4.4).

Диданозин 200 mg два пъти дневно, ≥ 60 kg (типранавир/ритонавир 250/200 mg два пъти дневно) - 125 mg два пъти дневно, < 60 kg (типранавир/ритонавир 750/100 mg два пъти дневно)	Диданозин $C_{\max}$ $\downarrow$ 43% Диданозин AUC $\downarrow$ 33% Диданозин $C_{\max}$ $\downarrow$ 24% Диданозин AUC $\leftrightarrow$ Клиничната значимост на понижението на нивата на диданозин не е установена. Механизмът е неизвестен.	Приемът на ентеросолвентен диданозин и Aptivus меки капсули, приложен заедно с ниска доза ритонавир, трябва да бъде разделен с поне 2 часа, за да се избегне несъвместимостта на лекарствените форми.
Емтрицитабин Не е извършено проучване относно взаимодействието.	Потенциални взаимодействия с ренални транспортери не могат да бъдат напълно изключени.	При пациенти с нормална бъбречна функция не се налага корекция на дозата. В случай на едновременно приложение на Aptivus/ритонавир, е необходима оценка на бъбречната функция преди започване на приложението.
Ламивудин 150 mg два пъти дневно (типранавир/ритонавир 750/100 mg два пъти дневно)	Не се наблюдава клинично значимо взаимодействие.	Не се налага корекция на дозата.
Ставудин 40 mg два пъти дневно ≥ 60 kg 30 mg два пъти дневно < 60 kg (типранавир/ритонавир 750/100 mg два пъти дневно)	Не се наблюдава клинично значимо взаимодействие.	Не се налага корекция на дозата.
Зидовудин 300 mg два пъти дневно (типранавир/ритонавир 750/100 mg два пъти дневно)	Зидовудин $C_{\max}$ $\downarrow$ 49% Зидовудин AUC $\downarrow$ 36% Клиничната значимост на тези понижения не е установена, но те могат да доведат до намаление на ефикасността на зидовудин. Механизмът е неизвестен.	Едновременната употреба на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, и на абакавир не се препоръчва, освен ако няма други NRTI, подходящи за лечение на пациента. В такива случаи не може да се направят препоръки относно корекция на дозата на зидовудин (вж. точка 4.4).
Тенофовир 300 mg един път дневно (типранавир/ритонавир 750/200 mg два пъти дневно)	Не се наблюдава клинично значимо взаимодействие.	Не се налага корекция на дозата.
Не-нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTI)		
Ефавиренц 600 mg един път дневно	Не се наблюдава клинично значимо взаимодействие.	Не се налага корекция на дозата.

Етравирин	Етравирин $C_{\max}$ ↓ 71% Етравирин AUC ↓ 76% Етравирин $C_{\min}$ ↓ 82% Едновременната употреба с Aptivus/ritonavir води до понижение на експозицията на етравирин, което може значително да понижи повлияването на вирусната инфекция.	Едновременното приложение на етравирин и Aptivus/ритонавир не се препоръчва.
Невирапин Не е провеждано специфично проучване за взаимодействието.	Ограничените данни от проучване фаза IIa при инфектирани с HIV пациенти показват, че не се очаква значимо взаимодействие между невирапин и типранавир/ритонавир. Освен това проучване с типранавир/ритонавир и друг NNRTI (ефавиренц) не показва някакво клинично значимо взаимодействие (вж. по-горе)	Не се налага корекция на дозата.
Рилпивирин Не е провеждано специфично проучване за взаимодействието.	Едновременната употреба на рилпивирин с някои стимулирани от ритонавир протеазни инхибитори е показала повишение на плазмената концентрация на рилпивирин	При едновременно приложение с Aptivus/ritonavir се препоръчва мониториране за поява на токсичност вследствие употребата на рилпивирин и коригиране на дозата.
Протеазни инхибитори (PI)		
<u>Според настоящите насоки за лечение по принцип не се препоръчва едновременно лечение с протеазни инхибитори.</u>		
Ампренавир/ритонавир 600/100 mg два пъти дневно	Ампренавир $C_{\max}$ ↓ 39% Ампренавир AUC ↓ 44% Ампренавир $C_{\min}$ ↓ 55% Клиничната значимост на понижението на нивата на ампренавир не е установена. Механизмът е неизвестен.	Едновременното приложение на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, и на ампренавир/ритонавир не се препоръчва. Ако все пак комбинацията се сметне за необходима, силно се препоръчва мониториране на плазмените нива на ампренавир (вж. точка 4.4).
Атазанавир/ритонавир 300/100 mg един път дневно (типранавир/ритонавир 500/100 mg два пъти дневно)	Атазанавир $C_{\max}$ ↓ 57% Атазанавир AUC ↓ 68% Атазанавир $C_{\min}$ ↓ 81% Механизмът е неизвестен. Типранавир $C_{\max}$ ↑ 8% Типранавир AUC ↑ 20% Типранавир $C_{\min}$ ↑ 75% Инхибиране на CYP 3A4 от атазанавир/ритонавир и	Едновременно приложение на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, и на атазанавир/ритонавир не се препоръчва. Ако въпреки това едновременното приложение се смята за необходимо, строго се препоръчва внимателно проследяване на профила на безопасност на типранавир и контролиране на плазмените

	индуциране от типранавир/ритонавир.	концентрации на атазанавир (вж. точка 4.4).
Лопинавир/ритонавир 400/100 mg два пъти дневно	Лопинавир C_{max} ↓ 47% Лопинавир AUC ↓ 55% Лопинавир C_{min} ↓ 70% Клиничната значимост на понижението на нивата на лопинавир не е установена. Механизмът е неизвестен.	Едновременното приложение на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, и на лопинавир/ритонавир не се препоръчва. Ако все пак комбинацията се сметне за необходима, силно се препоръчва мониториране на плазмените нива на лопинавир (вж. точка 4.4).
Саквинавир/ритонавир 600/100 mg един път дневно	Саквинавир C_{max} ↓ 70% Саквинавир AUC ↓ 76% Саквинавир C_{min} ↓ 82% Клиничната значимост на понижението на нивата на саквинавир не е установена. Механизмът е неизвестен.	Едновременното приложение на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, и на саквинавир/ритонавир не се препоръчва. Ако все пак комбинацията се сметне за необходима, силно се препоръчва мониториране на плазмените нива на саквинавир (вж. точка 4.4).
Протеазни инхибитори, различни от изброените по-горе	Понастоящем липсват данни за взаимодействията между Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, и на различни от изброените по-горе протеазни инхибитори.	Комбинирането с Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, не се препоръчва (вж. точка 4.4).
Инхибитори на сливането		
Енфувиртид Не е провеждано специфично проучване за взаимодействието.	В проучвания, в които типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, се използва със или без енфувиртид, се наблюдава, че най-ниската стационарна плазмена концентрация на типранавир при пациентите, приемащи енфувиртид, е с 45% по-висока в сравнение с тази при пациентите, които не приемат енфувиртид. Няма данни за параметрите AUC и C_{max} . Фармакокинетично взаимодействие практически не се очаква и не се потвърждава такова в контролирано проучване за взаимодействия.	Клиничното значение на наблюдаваните резултати, особено по отношение на профила на безопасност на типранавир заедно с ритонавир, остава неизвестно. Въпреки това съществуващите клинични данни от проучванията RESIST не предполагат значима промяна в профила на безопасност на типранавир заедно с ритонавир, когато се комбинира с енфувиртид в сравнение с пациентите, лекувани с типранавирзаедно с ритонавир без енфувиртид.
Интегразни инхибитори		
Ралтегравир 400 mg два пъти дневно	Ралтегравир C_{max} ↔ Ралтегравир AUC 0-12 ↔ Ралтегравир C12: ↓ 45% Поради редуцирането почти наполовина на C12, до момента клиничните проучвания с тази	Не се препоръчва специално коригиране на дозата, когато Aptivus/ритонавир се прилага с ралтегравир 400 mg два пъти дневно. За други дози ралтегравир, моля, вижте съответната

	комбинация не доказват увреждащ ефект. Предполага се, че механизмът на действие е индукция на глюкуронозилтрансфераза от типранавир/ритонавир.	продуктова информация на ралтегравир.
Долутегравир 50 mg един път дневно	Долутегравир ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% C_t ↓ 76% (индукция на ензими UGT1A1 и CYP3A)	Препоръчителната доза долутегравир за възрастни е 50 mg два пъти дневно при едновременно приложение с типранавир/ритонавир. При наличие на резистентност към класа интегразни инхибитори, тази комбинация трябва да се избягва (вж. КХП на долутегравир).
Фармакокинетични енхансери		
Кобицистат и кобицистат-съдържащи продукти	При едновременно приложение, експозициите на типранавир и кобицистат са значително по-ниски, в сравнение с тези при приложението на типранавир, стимулиран от ниски дози ритонавир.	Aptivus/ритонавир не трябва да се прилага едновременно с кобицистат или кобицистат-съдържащи продукти
Антимикотични средства		
Флуконазол 200 mg един път дневно (Ден 1) и след това 100 mg един път дневно	Флуконазол ↔ Типранавир C_{max} ↑ 32% Типранавир AUC ↑ 50% Типранавир C_{min} ↑ 69% Механизмът е неизвестен.	Не се препоръчва корекция на дозата. Не се препоръчват дози >200 mg флуконазол дневно.
Итраконазол Кетоконазол Не е провеждано специфично проучване за взаимодействието.	Въз основа на теоретични съображения се очаква, че типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, повишава концентрациите на итраконазол или кетоконазол. Въз основа на теоретични съображения концентрациите на типранавир или ритонавир могат да се повишат, когато се прилагат едновременно с итраконазол или кетоконазол.	Итраконазол или кетоконазол трябва да бъдат използвани с повишено внимание (доза >200 mg/дневно не се препоръчват).
Вориконазол Не е провеждано специфично проучване за взаимодействието.	Поради това, че в метаболизма на вориконазол участват множество CYP изоензимни системи, взаимодействието с типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, е трудно за предвиждане.	Въз основа на известни взаимодействия на вориконазол с ниска доза ритонавир (вж. Кратка характеристика на продукта на вориконазол) едновременната употреба на типранавир/ритонавир и вориконазол трябва да се

		избягва, освен ако оценката полза/риск за пациент оправдава употребата на вориконазол.
Лекарствени средства против подагра		
Колхицин Не е провеждано специфично проучване за взаимодействието	Съгласно теоретични данни, концентрацията на колхицин може да се повиши след едновременно приложение с типранавир и ниска доза ритонавир, поради инхибирането на CYP3A и P-gr от типранавир/ритонавир. Все пак, не може да се изключи понижението на концентрациите на колхицин, тъй като и типранавир и ритонавир проявяват потенциал за индуциране по отношение на CYP3A и P-gr.. Колхицинът е субстрат на CYP3A4 и P-gr (чревен ефлуксен транспортер).	При пациенти с нормална бъбречна или чернодробна функция се препоръчва понижението на дозата или прекъсване на лечението с колхицин, в случай че се налага лечение с Aptivus/ритонавир (вж. точка 4.4). При пациенти с увредена бъбречна или чернодробна функция, едновременното приложение на колхицин с Aptivus/ритонавир е противопоказано (вж. точка 4.3).
Антибиотици		
Кларитромицин 500 mg два пъти дневно	Кларитромицин C_{max} ↔ Кларитромицин AUC ↑ 19% Кларитромицин C_{min} ↑ 68% 14-ОН-кларитромицин C_{max} ↓ 97% 14-ОН- кларитромицин AUC ↓ 97% 14-ОН- кларитромицин C_{min} ↓ 95% Типранавир C_{max} ↑ 40% Типранавир AUC ↑ 66% Типранавир C_{min} ↑ 100% Типранавир/ритонавир инхибира CYP 3A4 и кларитромицин инхибира P-gr (чревен ефлуксен транспортер).	Докато промените в параметрите на кларитромицин не се смятат за клинично значими, понижението на AUC на неговия 14-ОН метаболит трябва да се има предвид при лечението на инфекции, причинени от <i>Haemophilus influenzae</i>, където 14-ОН метаболитът е най-активен. Нарастването на C_{min} на типранавир може да има клинична значимост. Пациенти, използващи кларитромицин в дози над 500 mg два пъти дневно, трябва да бъдат внимателно мониториран за прояви на токсичност за кларитромицин и типранавир. При пациенти с бъбречна недостатъчност трябва да се намали дозата на кларитромицин (вж. Кратка характеристика на продукта на кларитромицин и ритонавир),
Рифабутин 150 mg един път дневно	Рифабутин C_{max} ↑ 70% Рифабутин AUC ↑ 190% Рифабутин C_{min} ↑ 114% 25-О-дезацетилрифабутин C_{max} ↑ 3,2 пъти	Препоръчва се намаляване на дозировката на рифабутин с минимум 75% от обичайните 300 mg/ден (т.е. 150 mg през ден или три пъти седмично). Пациенти, получаващи

	25-О-дезацетилрифабутин AUC ↑ 21 пъти 25-О-дезацетилрифабутин C_{min} ↑ 7,8 пъти Типранавир/ритонавир инхибира СУР 3А4. Не е наблюдавана клинично значима промяна във фармакокинетичните параметри на типранавир.	рифабутин с Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, трябва да бъдат внимателно мониториран за поява на нежелани реакции, свързани с лечението с рифабутин. Може да се наложи допълнително намаляване на дозировката.
Рифампицин	Едновременното прилагане на протеазни инхибитори и рифампицин силно понижава концентрациите на протеазните инхибитори. В случай че типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, се използва едновременно с рифампицин, могат да се очакват по-ниски нива на типранавир, което може да доведе до вирусологичен неуспех и развитие на резистентност към типранавир.	Едновременната употреба на Aptivus, който се прилага с ниска доза ритонавир и рифампицин, е противопоказано (вж. точка 4.3). Трябва да се обмисли прилагането на други антимикобактериални средства, такива като рифабутин.
Антималарийни средства		
Халофантрин Лумефантрин Не е провеждано специфично проучване за взаимодействието.	Въз основа на теоретични съображения се очаква, че типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, повишава концентрациите на халофантрин и лумефантрин. Типранавир/ритонавир инхибира СУР 3А4.	Поради метаболитния им профил и присъщия им риск от предизвикване на <i>torsades de pointes</i> приложението на халофантрин и лумефантрин с Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, не се препоръчва (вж. точка 4.4).
Антиконвулсанти		
Карбамазепин 200 mg два пъти дневно	Общ карбамазепин* C_{max} ↑ 13% Общ карбамазепин* AUC ↑ 16% Общ карбамазепин* C_{min} ↑ 23% *Общ карбамазепин = общо карбамазепин и епокси-карбамазепин (и двете са фармакологични активни половици). Не се очаква повишенето в фармакокинетичните параметри да има клинична значимост. Типранавир C_{min} ↓ 61 % (в сравнение с предишните контроли)	Карбамазепин трябва да се прилага с повишено внимание, когато се комбинира с Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир. По-високи дози карбамазепин (> 200 mg) може да доведат дори до по-голямо понижаване на плазмените концентрации на типранавир (вж. точка 4.4).

	Намаляването на концентрациите на типранавир може да доведе до намалена ефективност. Карбамазепин индуцира CYP3A4.	
Фенобарбитал Фенитоин Не е провеждано специфично проучване за взаимодействието.	Фенобарбитал и фенитоин индуцират CYP 3A4	Фенобарбитал и фенитоин трябва да се прилагат с повишено внимание, когато се комбинират с Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир (вж. точка 4.4).
Спазмолитици		
Толтеродин Не е провеждано специфично проучване за взаимодействието.	Въз основа на теоретични съображения се очаква, че типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, повишава концентрациите на толтеродин. Типранавир/ритонавир инхибира CYP 3A4 и CYP 2D6	Не се препоръчва едновременно приложение.
Антагонисти на ендотелиновите рецептори		
Бозентан	Съгласно теоретични данни, концентрацията на бозентан може да се увеличи след едновременно приложение с типранавир и ниска доза ритонавир. Инхибиране на CYP 3A4 от типранавир/ритонавир.	Не се препоръчва едновременното приложение на бозентан и Aptivus, с ниска доза ритонавир (вж. точка 4.4)
Инхибитори на HMG CoA редуктазата		
Аторвастатин 10 mg един път дневно	Аторвастатин C_{max} ↑ 8,6 пъти Аторвастатин AUC ↑ 9,4 пъти Аторвастатин C_{min} ↑ 5,2 пъти Типранавир ↔ Типранавир/ритонавир инхибира CYP 3A4.	Не се препоръчва едновременна употреба на аторвастатин и Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир. Трябва да се имат предвид други инхибитори на HMG-CoA редуктазата, като правастатин, флувастатин или розувастатин (вж. също точка 4.4 и препоръките за розувастатин и правастатин). В случаите, в които се налага едновременно приложение, не трябва да се превишава дозата от 10 mg аторвастатин дневно. Препоръчва се да се започне с най-ниската доза и се налага внимателно клинично мониториране (вж. точка 4.4).
Розувастатин 10 mg един път дневно	Розувастатин C_{max} ↑ 123% Розувастатин AUC ↑ 37% Розувастатин C_{min} ↑ 6%	Едновременна употреба на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, и

	Типранавир ↔ Механизмът е неизвестен.	розувастатин трябва да започне с най-ниската доза (5 mg/ден) розувастатин, която да се титрира до получаване на терапевтичен отговор, и да се проведе внимателно клинично проследяване за симптоми, свързани с розувастатин, както е описано в продуктовата информация на розувастатин.
Правастатин Не е провеждано специфично проучване за взаимодействието.	Като се имат предвид сходствата в елиминацията на правастатин и розувастатин, типранавир/ритонавир може да повиши плазмените концентрации на правастатин. Механизмът е неизвестен.	Едновременна употреба на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, и правастатин трябва да започне с най-ниската доза (10 mg/ден) правастатин, която да се титрира до получаване на терапевтичен отговор, и да се проведе внимателно клинично проследяване за симптоми, свързани с правастатин, както е описано в продуктовата информация на правастатин.
Симвастатин Ловастатин Не е провеждано специфично проучване за взаимодействието.	HMG-CoA редуктазните инхибитори симвастатин и ловастатин са силно метаболитно зависими от CYP3A	Едновременната употреба на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, и симвастатин или ловастатин е противопоказана поради повишен риск от миопатия, включително рабдомиолиза (вж. точка 4.3).
РАСТИТЕЛНИ ПРОДУКТИ		
Жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>) Не е провеждано специфично проучване за взаимодействието.	Плазмените нива на типранавир могат да бъдат понижени при едновременна употреба на билковия продукт жълт кантарион (<i>Hypericum perforatum</i>). Това се дължи на индукция на ензимите, метаболизиращи активното вещество от жълтия кантарион.	Билкови продукти, съдържащи жълт кантарион, не трябва да бъдат употребявани едновременно с Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир. При едновременната употреба на Aptivus заедно с ритонавир и жълт кантарион може да се очаква значимо понижаване на концентрациите на типранавир и ритонавир, което да доведе до по-ниски нива на типранавир и до липса на вирусологичен отговор и развитие на резистентност към типранавир.
Инхалационни бета агонисти		
Салметерол	Едновременното приложение на типранавир и ниска доза ритонавир може да доведе до повишаване на риска от сърдечно-съдови нежелани	Не се препоръчва едновременното приложение на Aptivus с ниска доза ритонавир.

	реакции, свързани със салметерол, включително удължаване на QT интервала, палпитации и синусова тахикардия. Инхибиране на CYP 3A4 от типранавир/ритонавир.	
Перорални контрацептиви/естрогени		
Етинил-естрадиол 0,035 mg / Норетиндрон 1,0 mg един път дневно (Типранавир/ритонавир 750/200 mg два пъти дневно)	Етинил-естрадиол C_{max} ↓ 52% Етинил-естрадиол AUC ↓ 43% Механизмът е неизвестен. Норетиндрон C_{max} ↔ Норетиндрон AUC ↑ 27% Типранавир ↔	Едновременното приложение на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, не се препоръчва. При едновременно приложение на естроген-съдържащи перорални контрацептивни средства и Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, се препоръчва употреба на алтернативни или допълнителни контрацептивни мерки. Пациенти, използващи естрогени като хормонална заместителна терапия, трябва да бъдат клинично мониториран за признаци на естрогенен дефицит (вж. точка 4.4 и точка 4.6).
Фосфодиестераза 5 (PDE5) инхибитори		
Силденафил Варденафил Не е провеждано специфично проучване за взаимодействието.	При едновременно приложение на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, и PDE5 инхибитори се очаква значително нарастване на концентрациите на PDE5, което може да доведе до зачестяване на свързаните с PDE5 инхибитори нежелани реакции, включително хипотония, зрителни промени и приапизъм. Инхибиране на CYP 3A4 от типранавир/ритонавир.	Особена предпазливост е необходима при предписване на фосфодиестераза 5 (PDE5) инхибиторите силденафил или варденафил на пациенти, получаващи Aptivus заедно с ниска доза ритонавир. Не е установена безопасна и ефективна доза, при приложение на Aptivus едновременно с ниска доза ритонавир. Налице е повишен потенциал от възникване на нежелани реакции, свързани с PDE5 инхибитора (което включва зрителни смущения, хипотония, продължителна ерекция и припадък). Едновременното приложение на Aptivus/ритонавир със силденафил, е противопоказано когато се използва за лечение на белодробна артериална хипертония.

Тадалафил 10 mg един път дневно	Тадалафил първа доза $C_{\max}$ ↓ 22% Тадалафил първа доза AUC ↑ 133% Инхибиция и индукция на CYP 3A4 от типранавир/ритонавир. Тадалафил стационарно състояние $C_{\max}$ ↓ 30% Тадалафил стационарно състояние AUC ↔ Не се наблюдава клинично значима промяна в фармакокинетичните параметри на типранавир.	Препоръчително е да се предписва тадалафил най-малко след 7-дневен прием на Aptivus заедно с ритонавир. Не е установена безопасна и ефективна доза, при приложение на Aptivus едновременно с ниска доза ритонавир. Налице е повишен потенциал от възникване на нежелани реакции, свързани с PDE5 инхибитора (което включва зрителни смущения, хипотония, продължителна ерекция и припадък).
Наркотични аналгетици		
Метадон 5 един път дневно	Метадон $C_{\max}$ ↓ 55% Метадон AUC ↓ 53% Метадон $C_{\min}$ ↓ 50% R-метадон $C_{\max}$ ↓ 46% R-метадон AUC ↓ 48% S-метадон $C_{\max}$ ↓ 62% S-метадон AUC ↓ 63% Механизмът е неизвестен.	Пациентите трябва да бъдат мониториран за синдром на отнемане на опиати. Може да се наложи увеличаване на дозата на метадон.
Меперидин Не е провеждано специфично проучване за взаимодействието.	При едновременно приложение на типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, се очаква понижение на концентрациите на меперидин и повишаване на концентрациите на неговия метаболит нормеперидин.	Не се препоръчва повишение на дозировката и продължителна употреба на меперидин и Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, поради повишените концентрации на метаболита нормеперидин, който има както аналгетично действие, така и стимулиращ ЦНС ефект (например припадъци).
Бупренорфин/Налоксон	Бупренорфин ↔ Норбупренорфин AUC ↓ 79% Норбупренорфин $C_{\max}$ ↓ 80% Норбупренорфин $C_{\min}$ ↓ 80%	Поради намаляване на нивата на активния метаболит норбупренорфин едновременното приложение на Aptivus с ниска доза ритонавир и бупренорфин/налуксон може да доведе до намалена клинична ефикасност на бупренорфин. Поради това пациентите трябва да бъдат мониториран за синдром на отнемане на опиати.

Имуносупресори		
Циклоспорин Такролимус Сиролимус Не е провеждано специфично проучване за взаимодействието.	Концентрациите на циклоспорин, такролимус или сиролимус са непредсказуеми, когато се приложат едновременно с типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, поради противоположния ефект на типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, върху CYP 3A и P-gr.	Препоръчва се по-често мониториране на концентрациите на тези лекарствени продукти до стабилизиране на кръвните нива.
Антитромботични средства		
Варфарин 10 mg един път дневно	Първа доза Aptivus /ритонавир: S-варфарин C_{max} ↔ S-варфарин AUC ↑ 18% Стационарно състояние на Aptivus /ритонавир: S-варфарин C_{max} ↓ 17% S-варфарин AUC ↓ 12% Инхибиция на CYP 2C9 при първата доза типранавир/ритонавир и след това индукция на CYP 2C9 при стационарни нива на типранавир/ритонавир.	Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, може да бъде свързан с промени в стойностите на INR (International Normalised Ratio) и може да повлияе антикоагулацията (тромбогенен ефект) или да повиши риска от кървене. При комбиниране на варфарин и типранавир се препоръчва често клинично и лабораторно (измервания на INR) мониториране.
Антиацидни средства		
антиацидни средства, съдържащи алуминий и магнезий един път дневно	Типранавир C_{max} ↓ 25% Типранавир AUC ↓ 27% Механизмът е неизвестен.	Приемът на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, и антиациди трябва да бъде разделен във времето от минимум двучасов интервал.
Инхибитори на протонната помпа		
Омепразол 40 mg един път дневно	Омепразол C_{max} ↓ 73% Омепразол AUC ↓ 70% Подобни резултати са наблюдавани и за неактивния енантиомер (S-enantiomer) езомепразол. Индукция на CYP 2C9 от типранавир/ритонавир. Типранавир ↔	Едновременната употреба на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир и омепразол или езомепразол не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако е неизбежно, трябва да се има предвид коригиране на дозата в посока повишаване, което се базира на клиничния отговор към терапията. Липсват данни, показващи, че с коригиране на дозите на омепразол или езомепразол ще се преодолее наблюдаваното фармакокинетично взаимодействие. Препоръки за максималните дози на омепразол или езомепразол са дадени в съответната информация за продукта.

		Не се налага коригиране на дозата на типранавир заедно с ритонавир.
<u>Лансопризол</u> <u>Пентапризол</u> <u>Рабепризол</u> Не е провеждано специфично проучване за взаимодействието.	Като се има предвид метаболитния профил на Aptivus /ритонавир и на инхибиторите на протонната помпа може да се очаква взаимодействие. В резултат на инхибирането на CYP3A4 и индуцирането на CYP2C19 от типранавир/ритонавир е трудно да се предвидят плазмените концентрации на лансопризол и пентапризол. Плазмените концентрации на рабепризол могат да се понижат в резултат на индуцирането на CYP2C19 от типранавир/ритонавир.	Едновременната употреба на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, и инхибитори на протонната помпа не се препоръчва (вж. точка 4.4). Ако едновременното приложение е неизбежно, трябва да се направи под внимателно наблюдение.
H2-рецепторни антагонисти		
Не е провеждано специфично проучване за взаимодействието.	Липсват данни с H ₂ -рецепторни антагонисти в комбинация с типранавир и ниска доза ритонавир	Не се очаква, че повишаването на стомашното pH, което може да настъпи вследствие на лечението с H ₂ -рецепторни антагонисти, ще има въздействие върху плазмените концентрации на типранавир.
Антиаритмични средства		
Амиодарон Бепридил Хинидин Не е провеждано специфично проучване за взаимодействието.	Въз основа на теоретични съображения се очаква, че типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, повишава концентрациите на амиодарон, бепридил и хинидин. Типранавир/ритонавир инхибира CYP 3A4.	Едновременната употреба на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, и амиодарон, бепридил или хинидин е противопоказана, поради възможни сериозни и/или животозастрашаващи събития (вж. точка 4.3).
Флекаинид Пропафенон Метопролол (прилаган при сърдечна недостатъчност) Не е провеждано специфично проучване за взаимодействието.	Въз основа на теоретични съображения се очаква, че типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, повишава концентрациите на флекаинид, пропафенон и метопролол. Типранавир/ритонавир инхибира CYP 2D6.	Едновременната употреба на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир и флекаинид, пропафенон или метопролол е противопоказана (вж. точка 4.3).

Антихистамини		
Астемизол Терфенадин Не е провеждано специфично проучване за взаимодействието.	Въз основа на теоретични съображения се очаква, че типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, повишава концентрациите на астемозол и терфенадин. Типранавир/ритонавир инхибира CYP 3A4.	Едновременната употреба на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, и астемозол или терфенадин е противопоказана, поради възможни сериозни и/или животозастрашаващи събития (вж. точка 4.3).
Производни на ерготамин		
Дихидроерготамин Ергоновин Ерготамин Метилергоновин Не е провеждано специфично проучване за взаимодействието.	Въз основа на теоретични съображения се очаква, че типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, повишава концентрациите на дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин и метилергоновин. Типранавир/ритонавир инхибира CYP 3A4.	Едновременната употреба на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, и дихидроерготамин, ергоновин, ерготамин или метилергоновин е противопоказана, поради възможни сериозни и/или животозастрашаващи събития (вж. точка 4.3).
Средства, повлияващи стомашно-чревния мотилитет		
Цизаприд Не е провеждано специфично проучване за взаимодействието.	Въз основа на теоретични съображения се очаква, че типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, повишава концентрациите на цизаприд. Типранавир/ритонавир инхибира CYP 3A4.	Едновременната употреба на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, и цизаприд е противопоказана, поради възможни сериозни и/или животозастрашаващи събития (вж. точка 4.3).
Антипсихотични средства		
Пимозид Сертиндол Кветиапин Луразидон Не е провеждано специфично проучване за взаимодействието.	Въз основа на теоретични съображения се очаква, че типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, повишава концентрациите на пимозид, сертиндол, кветиапин и луразидон. Типранавир/ритонавир инхибира CYP 3A4.	Едновременната употреба на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, с антипсихотични средства като пимозид, сертиндол, кветиапин или луразидон е противопоказана, поради възможни сериозни и/или животозастрашаващи събития, включително кома (вж. точка 4.3).
Седативни/хипнотични средства		
Мидазолам 2 mg един път дневно (интравенозно приложен)	Първа доза типранавир/ритонавир: Мидазолам C_{max} ↔ Мидазолам AUC ↑ 5,1 пъти Стационарно състояние на типранавир/ритонавир: Мидазолам C_{max} ↓ 13% Мидазолам AUC ↑ 181% Първа доза типранавир/ритонавир:	Едновременната употреба на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир и седативни/хипнотични средства като мидазолам е противопоказана (вж. точка 4.3). Трябва да се провежда често клинично мониториране за респираторна депресия и/или продължително седиране и да се има предвид коригиране на дозировката, ако Aptivus заедно

Мидазолам 5 mg един път дневно (перорално приложен)	Мидазолам $C_{\max}$ ↑ 5,0 пъти Мидазолам AUC ↑ 27 пъти Стационарно състояние на типранавир/ритонавир: Мидазолам $C_{\max}$ ↑ 3,7 пъти Мидазолам AUC ↑ 9,8 пъти Ритонавир е мощен инхибитор на CYP3A4 и затова ще повлияе на лекарствата, които се метаболизират от този ензим.	с ритонавир се прилага с парантерална форма на мидазолам.
Триазолам Не е провеждано специфично проучване за взаимодействието.	Въз основа на теоретични съображения се очаква, че типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, повишава концентрациите на триазолам. Aptivus /ритонавир инхибира CYP 3A4.	Едновременната употреба на типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, и триазолам е противопоказана, поради възможни сериозни и/или животозастрашаващи събития (вж. точка 4.3).
Нуклеозидни аналози - инхибитори на ДНК полимеразата		
Валацикловир 500 mg единична доза	Едновременното приложение на валацикловир, типранавир и ниска доза ритонавир не е свързано с клинично значими фармакокинетични ефекти Типранавир: ↔ Валацикловир: ↔	Валацикловир и Aptivus могат да бъдат прилагани едновременно заедно с ниска доза ритонавир, без да се налага коригиране на дозата.
Алфа 1-адренорецепторни антагонисти		
Алфузосин	Съгласно теоретични данни, едновременното прилагане на типранавир, заедно с ниска доза ритонавир и алфузосин води до повишаване концентрацията на алфузосин и може да причини хипотония. Инхибиране на CYP 3A4 от типранавир/ритонавир.	Едновременното приложение на Aptivus и ниска доза ритонавир, с алфузосин, е противопоказано.
Други средства		
Теофилин Не е провеждано специфично проучване за взаимодействието.	Въз основа на данните от проучване на комбинирано лечение, където AUC на кофеин (CYP1A2 субстрат) намалява с 43%, типранавир заедно с ритонавир води до очаквано понижение на концентрациите на теофилин. Типранавир/ритонавир инхибира CYP 1A2.	Плазмените концентрации на теофилин трябва да бъдат мониторирани през първите две седмици на едновременното употреба с Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, и дозата на теофилин трябва да се увеличи, когато е необходимо.

Бупропион 150 mg два пъти дневно	Бупропион $C_{\max}$ ↓ 51% Бупропион AUC ↓ 56% Типранавир ↔ Намаляването на плазмените нива на бупропион вероятно се дължи на индукцията на CYP2B6 и UGT активирание от RTV.	Ако едновременното приложение с бупропион се сметне за неизбежно, то трябва да се провежда, като внимателно се мониторира ефикасността на бупропион, без да се надвишава препоръчаната доза, независимо от наблюдаваната индукция.
Лоперамид 16 mg един път дневно	Лоперамид $C_{\max}$ ↓ 61% Лоперамид AUC ↓ 51% Механизмът е неизвестен. Типранавир $C_{\max}$ ↔ Типранавир AUC ↔ Типранавир $C_{\min}$ ↓ 26%	Проучване за фармакодинамично взаимодействие при здрави доброволци демонстрира, че приложението на лоперамид и Artivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, не предизвиква клинично значима промяна в респираторния отговор към въглероден диоксид. Клиничното значение на тези промени е неизвестно.
Флутиказон пропионат Провеждано е проучване за взаимодействието само с ритонавир.	В клинично проучване, където ритонавир 100 mg капсули два пъти дневно са приложени едновременно с 50 µg интраназален флутиказон пропионат (4 пъти дневно) за 7 дни при здрави лица, плазмените нива на флутиказон пропионат нарастват значимо, докато обичайните кортизолови нива намаляват с приблизително 86% (90% доверителен интервал 82-89%). По-голям ефект може да се очаква при инхалиране на флутиказон пропионат. При пациенти, получаващи ритонавир и инхалаторно или интраназално приложен флутиказон пропионат, се съобщава за системни кортикостероидни ефекти, включително синдром на Cushing и адренална супресия. Това може да настъпи също и с други кортикостероиди, метаболизиращи се по пътя на P450 3A, например будезонид. Не е известно дали комбинацията типранавир заедно с ритонавир може да причини значимо повишаване в експозицията на флутиказон.	Едновременното приложение на Artivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, и тези кортикостероиди не се препоръчва, освен когато потенциалната полза от лечението надхвърля риска от системни кортикостероидни ефекти (вж. точка 4.4). Трябва да се има предвид намаляване на дозата на кортикостероида с често мониториране за локални и системни ефекти или преминаване към глюкокортикоид, който не е субстрат на CYP3A4 (например беклометазон). Нещо повече, в случай на преустановяване на приема на глюкокортикоидите може да се наложи прогресивно намаляване на дозата за по-дълъг период. Ефектите на високата системна експозиция на флутиказон върху плазмените нива на ритонавир са все още неизвестни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Контрацепция при мъже и жени

Типранавир взаимодейства с пероралните контрацептиви и повлиява неблагоприятно тяхното действие. Следователно, по време на лечението трябва да се използва алтернативен, ефективен и безопасен метод за контрацепция (вж. точка 4.5).

Бременност

Няма достатъчно данни за употребата на типранавир при бременни жени. Експерименталните проучвания при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3). Потенциалният риск при хора не е известен. Типранавир трябва да бъде използван по време на бременност, само ако потенциалната полза надвишава очаквания риск по отношение на плода.

Кърмене

Препоръчва се жени, инфектирани с HIV, да не кърмят, за да се избегне предаване на HIV на кърмачето.

Фертилитет

Не са налични клинични данни относно ефекта на типранавир върху кърменето. Предклиничните изпитвания с типранавир не показват нежелани ефекти върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

При някои пациенти се съобщава за замаяност, сомнолентност и умора, поради което се препоръчва повишено внимание при шофиране и работа с машини. При поява на умора, замаяност или сънливост, на пациентите се препоръчва да избягват рискови начинания, като шофиране и работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Резюме на профила на безопасност

Сред най-често съобщаваните нежелани реакции за Aptivus са гастроинтестинални проблеми, като диария и гадене, както и хиперлипидемия. Най-сериозните нежелани реакции включват чернодробно увреждане и чернодробна токсичност. Интракраниален кръвоизлив (ИКК) е наблюдаван само при постмаркетинговия опит (вж. точка 4.4).

Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, е свързан със съобщения за значима чернодробна токсичност. Във фаза III проучванията RESIST честотата на повишените трансаминази е значимо по-голяма в групата с Aptivus заедно с ритонавир, отколкото в контролната група. По тази причина, при пациенти, лекувани с Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, е необходимо често мониториране (вж. точка 4.4.)

Понастоящем има ограничени данни за употребата на Aptivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, при пациенти инфектирани едновременно с хепатит В или С. Следователно, Aptivus трябва да бъде използван с повишено внимание при пациенти, едновременно инфектирани с хепатит В или С. Aptivus трябва да бъде прилаган в тази популация пациенти, само ако потенциалната полза превишава потенциалния риск и при засилено клинично и лабораторно наблюдение.

Резюме в табличен вид на нежеланите реакции

Оценката на нежеланите реакции въз основа на данните, получени от HIV-1 клинично проучване, е базирана на опита от всички фаза II и фаза III изпитвания при възрастни, лекувани с 500 mg типранавир заедно с 200 mg ритонавир, прилагани два пъти дневно (n=1397), и са описани по-долу по системно-органични класове и по честота, като са използвани следните категории:

Много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $<1/10$), нечести ($\geq 1/1\,000$ до $<1/100$), редки ($\geq 1/10\,000$ до $<1/1\,000$)

Резюме в табличен вид на нежеланите реакции, свързани с Artivus, въз основа на данните от клинични проучвания и от постмаркетинговия опит:

Нарушения на кръвта и лимфната система	
Нечести	неутропения, анемия, тромбоцитопения
Нарушения на имунната система	
Нечести	свръхчувствителност
Нарушения на метаболизма и храненето	
Чести	хипертриглицеридемия, хиперлипидемия
Нечести	анорексия, понижен апетит, понижено тегло, хиперамилаземия, хиперхолестеролемия, захарен диабет, хипергликемия
Редки	дехидратация,
Психични нарушения	
Нечести	безсъние, нарушение на съня
Нарушения на нервната система	
Чести	главоболие
Нечести	замаяност, периферна невропатия, сънливост
Редки	интракраниална хеморагия*
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения	
Нечести	диспнея
Стомашно-чревни нарушения	
Много чести	диария, гадене
Чести	повръщане, метеоризъм, коремна болка, раздуване на корема, диспепсия
Нечести	гастроезофагеална рефлуксна болест, панкреатит
Редки	повишени нива на липазата
Хепатобилиарни нарушения	
Нечести	Повишени чернодробни ензими (АЛАТ, АСАТ), цитолитичен хепатит, отклонения в показателите при чернодробни функционални тестове (АЛАТ, АСАТ), токсичен хепатит
Редки	чернодробна недостатъчност (включително с фатален край), хепатит, чернодробна стеатоза, хипербилирубинемия

Нарушения на кожата и подкожната тъкан	
Чести	обрив
Нечести	пруритус, екзантем
Нарушения на мускулно-скелетната система	
Нечести	миалгия, мускулни спазми
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	
Нечести	Бъбречна недостатъчност
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	
Чести	умора
Нечести	пирексия, грипоподобно заболяване, неразположение

* вижте точка Описание на избрани нежелани реакции „Хеморагии“ като източник на информация

Описание на избрани нежелани реакции

Следните клинични показатели, имащи отношение към безопасността (хепатотоксичност, хиперлипидемия, хеморагични реакции, обрив) в проучванията RESIST са наблюдавани по-често сред лекуваните с типранавир заедно с ритонавир пациенти, отколкото при пациентите в контролните терапевтични групи или при приложение на типранавир заедно с ритонавир. Клиничната значимост на тези наблюдения не е напълно изучена.

Хепатотоксичност

След 48-седмично проследяване честотата на промените на ALAT и/или ASAT от степен 3 или 4 е по-висока при пациенти, лекувани с типранавир заедно с ритонавир, отколкото сред пациентите от контролната група (съответно 10% и 3,4%). Многовариантните анализи показват, че базални стойности на ALAT или ASAT над степен 1 по DAIDS и придружаваща инфекция с хепатит В или С са рискови фактори за това повишение. Повечето пациенти са могли да продължат лечението с типранавир заедно с ритонавир.

Метаболитни параметри

По време на антиретровирусна терапия може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта (вж. точка 4.4).

Хиперлипидемия

Степен 3 или 4 повишение на триглицеридите е настъпило по-често в типранавир заедно с ритонавир терапевтичната група, отколкото в контролната група. След 48 седмици честотата е 25,2% сред пациентите в типранавир заедно с ритонавир терапевтичната група и 15,6% в контролната група.

Хеморагии

Тази нежелана реакция е установена при постмаркетингово наблюдение, но не е наблюдавана при рандомизирани клинични проучвания (n=6300).

Сред участниците в RESIST, получаващи типранавир заедно с ритонавир е наблюдавана тенденция към повишен риск от кръвене. След 24 месеца относителния риск е 1,98 (95% CI=1,03; 3,80). След 48 седмици, относителния риск е намален до 1,27 (95% CI=0,76; 2,12). Липсва модел на хеморагичните инциденти и разлика в коагулационните параметри между терапевтичните групи. Значимостта на тази находка продължава да се проследява. Съобщава се за фатална и нефатална интракраниална хеморагия при пациенти, приемащи типранавир, повечето от които имат други медицински заболявания или приемат

едновременно лекарствени продукти, които могат да причинят или да допринесат за възникването на тези събития. Въпреки това, в някои случаи, ролята на типранавир не може да се изключи. Не са установени механизмите на абнормните кръвни или коагулационни параметри при пациентите като цяло или в периода преди развитието на интракраниалната хеморагия. По тази причина, за сега не се налага редовно измерване на коагулационните параметри при лечението на пациенти с Artivus.

Наблюдаван е предшестваш повишен риск от възникване на интракраниална хеморагия при пациенти с напреднало HIV заболяване/СПИН, както този при пациентите, лекувани в клиничните проучвания с Artivus.

Обрив

Проучване за взаимодействие при жени между типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, и етинил естрадиол/норетиндрон демонстрира висока честота на нетежък обрив. В проучванията RESIST рискът от обрив е сходен между типранавир заедно с ритонавир и контролните групи (16,3 % спрямо 12,5 %, съответно, вж. точка 4.4). В програмата за клинично проследяване на типранавир не са регистрирани случаи на синдром на Stevens-Johnson или токсична епидермална некролиза.

Лабораторни отклонения

Честотата на значителните клинично-лабораторни отклонения (степен 3 или 4), регистрирани при минимум 2% от пациентите в групите с типранавир заедно с ритонавир във фаза III клиничните проучвания (RESIST-1 и RESIST-2) след 48 седмици е, както следва: повишение на ASAT (6,1%), повишение на ALAT (9,7%), повишена амилаза (6,0%), повишен холестерол (4,2%), повишени триглицериди (24,9%) и понижение на левкоцитите (5,7%).

При протеазните инхибитори, по-специално в комбинация с инхибитори на нуклеозидната обратна транскриптаза, се съобщава за повишение на СРК, миалгия, миозит и рядко рабдомиолиза.

При HIV-инфектирани пациенти с тежък имунен дефицит към момента на започване на комбинираното антиретровирусно лечение (CART) може да възникне възпалителна реакция към безсимптомно протичащи или резидуални опортюнистични инфекции. Съобщавани са и автоимунни заболявания (като базедова болест и автоимунен хепатит), които възникват в хода на имунното реактивиране; въпреки това, времето до тяхното възникване варира и тези събития може да настъпят много месеци след започване на лечението (вж. точка 4.4). В RESIST проучванията е наблюдавано реактивиране на херпес симплекс и херпес зостер вирусна инфекция.

Съобщавани са случаи на остеонекроза, особено при пациенти с общоприети рискови фактори, напреднало HIV заболяване или продължителна експозиция на комбинирана антиретровирусна терапия (КАРТ). Честотата им не е известна (вж. точка 4.4).

Педиатрична популация

В отворено проучване за определяне на дозата на типранавир плюс ритонавир (проучване 1182.14) 28 деца на възраст 12 години или по-големи приемат Artivus капсули. Като цяло, нежеланите лекарствени реакции са сходни с тези, наблюдавани при възрастни, с изключение на повръщане, обрив и пирексия, които се съобщават по-често при деца, отколкото при възрастни. Най-често съобщаваните умерени или тежки нежелани лекарствени реакции от анализите след 48 седмици са посочени по-долу.

Най-често съобщавани умерени или тежки нежелани лекарствени реакции при педиатрични пациенти на възраст от 12 до 18 години, които приемат Aptivus капсули (съобщени при 2 или повече деца, Проучване 1182.14, анализи след 48 седмици, Цялостен анализ)

Общ брой лекувани пациенти (N)	28
Събития [N(%)]	
Повръщане/гадене	3 (10,7)
Гадене	2 (7,1)
Болка в корема ¹	2 (7,1)
Обрив ²	3 (10,7)
Безсъние	2 (7,1)
Повишение на ALAT	4 (14,3)

¹ Включва болка в корема (N=1) и диспепсия (N=1).

² Обрив включва един или повече от предпочитаните термини за обрив, лекарствен обрив, макуларен обрив, папуларен обрив, макуло-папуларен обрив, обрив със сърбеж и уртикария

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в Приложение V**.

4.9 Предозиране

Опитът от предозиране с типранавир при хора е много ограничен. Не са познати конкретни признаци или симптоми, характерни за предозиране. В общия случай, като резултат от предозиране може да се наблюдава повишена честота и тежест на нежеланите лекарствени реакции.

Не е известен антидот при предозиране на типранавир. Лечението на предозирането трябва да се състои от общи поддържащи мерки, включително мониториране на жизнените показатели и наблюдение на клиничното състояние на пациента. Ако е показано, трябва да се опита елиминиране на неабсорбирания типранавир чрез повръщане или стомашна промивка. За подпомагане отстраняването на неабсорбираното вещество може също да се приложи активен въглен. Тъй като типранавир се свързва във висока степен с плазмените протеини, малко вероятно е диализата да допринесе за значимо отстраняване на този лекарствен продукт.

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антивирусни средства за системно приложение, АТС код: J05AE09

Механизъм на действие

Вирусът на имунния дефицит при човека (HIV-1) пренася кода на една аспартил протеаза, която играе централна роля при деленето и узряването на белтъчните прекурсори на вируса. Типранавир е не-пептиден инхибитор на HIV-1 протеазата, която инхибира вирусната репликация чрез предотвратяване на узряването на вирусните частици.

Антивирусна активност *in vitro*

Типранавир инхибира репликацията на лабораторни щамове на HIV-1 и клинични изолати при остри модели на Т-клетъчна инфекция с 50% и 90% ефективни концентрации (EC₅₀ и EC₉₀) в

диапазона от 0,03 до 0,07 μM (18-42 ng/ml) и съответно от 0,07 до 0,18 μM (42-108 ng/ml). Типранавир показва *in vitro* антивирусна активност спрямо широк спектър от HIV-1 група М не съдържащи обвивка В изолати (А, С, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Група О и HIV-2 изолатите имат понижена чувствителност *in vitro* към типранавир със стойности на EC_{50} в диапазона от 0,164 до 1 μM и съответно от 0,233 до 0,522 μM (42-108 ng/ml). Проучвания за белтъчно свързване са показали, че антивирусната активност на типранавир намалява средно 3,75 пъти в присъствието на човешки серум.

Резистентност

Развитието на резистентност към типранавир *in vitro* е бавно и комплексно. В един специален експеримент за *in vitro* резистентност след 9 месеца е селектиран HIV-1 изолат с 87 пъти по-голяма резистентност към типранавир, който съдържа 10 мутации в протеазата: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V, както и мутация в мястото на разцепване на групово-специфичния антигенен (gag) полипротеин CA/P2. Генетичните експерименти върху обратимата резистентност показват, че е необходимо наличие на 6 мутации в протеазата (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V), за да се получи 10 пъти по-голяма резистентност към типранавир, докато цялостният генотип, включващ 10 мутации, показва 69-кратна резистентност към типранавир. *In vitro* се установява обратна корелация между степента на резистентност към типранавир и капацитета на вирусите за репликация. Рекомбинантни вируси, показващи ≥ 3 -кратна резистентност към типранавир, се развиват с честота под 1% по-малка от тази установена при изходния щам HIV-1 при еднакви условия. Типранавир - резистентните вируси, които възникват *in vitro* от дивия щам HIV-1 показват понижена чувствителност към протеазните инхибитори ампренавир, атазанавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир и ритонавир, но остават чувствителни към саквинавир.

Чрез поредица от многократни стъпаловидни регресионни анализи на базални и получени по време на лечението във всички клинични проучвания генотипове е установено, че 16 аминокиселини са отговорни за намалената чувствителност към типранавир и/или намален сумарен 48-седмичен вирусен отговор: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D и 84V. Клинични изолати, които показват ≥ 10 -кратно понижена чувствителност към типранавир, носят 8 или повече свързани с типранавир мутации. Фаза II и III клинични проучвания, включващи общо 276 пациенти с възникнали в хода на лечението генотипове, показват, че в хода на лечението с типранавир преобладава появата на мутации L33F/I/V, V82T/L и I84V. За намаляване на чувствителността най-често е необходима комбинация от всичките три. Мутациите в позиция 82 настъпват по два механизма: единият път е селекция на 82T от предшестваща мутация 82A, другият е чрез селекция на 82L от мутация 82V, присъстваща в изходния щам.

Кръстосана резистентност

Типранавир запазва сигнификантна антивирусна активност (< 4 -кратна резистентност) спрямо много от клиничните изолати на HIV-1, показващи понижена чувствителност след лечение с понастоящем разрешените протеазни инхибитори: ампренавир, атазанавир, индинавир, лопинавир, ритонавир, нелфинавир и саквинавир. Над 10 пъти по-висока резистентност към типранавир се среща рядко ($< 2,5\%$ от тестваните изолати) при вируси, получени от пациенти, претърпели интензивно лечение с множество пептидни протеазни инхибитори.

Оценка на ЕКГ

Ефектът на типранавир, приложен с ниска доза ритонавир върху QTcF интервала е измерен в проучване, в което 81 здрави индивиди са получили, два пъти дневно, за 2,5 дни, следната терапия: типранавир/ритонавир (500/200 mg), типранавир/ритонавир в доза над терапевтичната (750/200 mg), и плацебо/ритонавир ($-/200$ mg). След регулиране на изходната и плацебо дозата, максималната средна QTcF промяна е била 3,2 ms (едностранно 95% горен CI: 5,6 ms) за дозата 500/200 mg и 8,3 ms (едностранно 95% горен CI: 10,8 ms) за дозата над терапевтичната 750/200 mg. Следователно, типранавир в терапевтична доза, с ниска доза ритонавир не удължава QTc интервала, но може да го удължи при доза над терапевтичната.

Клинични фармакодинамични данни

Това показание се основава на резултатите от две проучвания фаза III, проведени при интензивно лекувани преди това пациенти (средно 12 приложени преди това антиретровирусни средства) с вирус, резистентен към протеазни инхибитори, и едно проучване фаза II, изследващо фармакокинетиката, безопасността и ефикасността на Atrivus предимно при лекувани преди това юноши на възраст от 12 до 18 години.

Следните клинични данни са получени при анализ на 48-седмичните резултати от проучванията (RESIST-1 и RESIST-2), определящи ефектите върху плазмените нива на HIV РНК и броя на CD4 клетки. RESIST-1 and RESIST-2 са рандомизирани, отворени многоцентрови проучвания при HIV-положителни пациенти, претърпели лечение с три класа лекарствени средства, целящи оценка на лечението с 500 mg APTIVUS, приложен заедно с ниска доза ритонавир (200 mg два пъти дневно), плюс оптимизирано базисно лечение (OBR), определено индивидуално за всеки пациент въз основа на теста за генотипна резистентност и анамнезата на пациента. Контролното лечение включва подсилен с ритонавир протеазен инхибитор (PI) (също определен индивидуално) плюс OBR. Ритонавир-подсиленият PI е избран измежду саквинавир, ампренавир, индинавир или лопинавир/ритонавир.

Към момента на включване в проучването всички пациенти имат предшестващо лечение с поне два съдържащи PI режими и са на неуспешен PI-основен режим на лечение. Необходимо е да е налице поне една начална мутация на първичния протеазен антиген измежду 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V или 90M с не повече от две мутации върху кодони 33, 82, 84 или 90.

След седмица 8, пациентите в контролното рамо, покриващи дефинираните от протокола критерии за начална липса на вирусологичен отговор, имат възможност да преустановят лечението и да преминат към лечение с типранавир заедно с ритонавир в отделно разклонение на проучването.

1483-те пациенти, включени в първичния анализ са на средна възраст 43 години (диапазон 17-80), 86% мъже, 75% от бялата раса, 13% от черната раса и 1% азиатци. В групата с APTIVUS и контролната група средният начален брой CD4 клетки е 158 и съответно 166 клетки/mm³ (диапазони 1-1893 и 1-1184 клетки/mm³). Средното начално плазмено ниво на HIV-1 РНК е съответно 4,79 и 4,80 log₁₀ копия/ml (диапазони 2,34-6,52 и 2,01-6,76 log₁₀ копия/ml).

Пациентите са приемали средно 6 NRTIs, 1 NNRTI и 4 PIs. И в двете проучвания общо 67% от вирусите на пациентите са резистентни, а 22% - с вероятна резистентност към предварително избраните за сравнение PIs. Общо 10% от пациентите са имали предшестваща употреба на енфувиртид. Пациентите са били с начални HIV-1 изолати със средно 16 мутации на гена на HIV-1 протеазата, включително средно 3 мутации на първичния протеазен ген D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V и L90M. Що се отнася до мутациите върху кодони 33, 82, 84 и 90, приблизително 4% нямат мутации, 24% имат мутации на кодон 82 (под 1% от пациентите са с мутация V82L) и 90, 18% са с мутации на кодон 84 и 90, а 53% имат поне една ключова мутация в кодон 90. Един пациент от групата с типранавир има четири мутации. Допълнително, мнозинството от участниците имат мутации, свързани с резистентност, както към NRTI, така и към NNRTI. Базалната фенотипна чувствителност е оценена в 454 начални проби от пациенти. При това изследване е установено следното средно понижение на чувствителността на изходния щам (WT): двукратно за типранавир, 12-кратно за ампренавир, 55-кратно за атазанавир, 41-кратно за индинавир, 87-кратно за лопинавир, 41-кратно за нелфинавир, 195-кратно за ритонавир и 20-кратно за саквинавир.

Комбинираният 48-седмичен терапевтичен отговор (съставен краен показател, дефиниран като пациенти с потвърден спад спрямо началната стойност ≥ 1 log РНК и без данни за терапевтичен неуспех) за двете проучвания е 34% в групата с типранавир заедно с ритонавир и 15% в контролното рамо. В долната таблица е показан терапевтичният отговор за цялата популация (според употребата на енфувиртид) и по групи в зависимост от приложения PI за подгрупата пациенти с генотипно резистентни щамове.

Терапевтичен отговор* към седмица 48 (обединени данни от проучвания RESIST-1 и RESIST-2 при пациенти с предшествашо лечение)

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

* Съставен краен показател, дефиниран като брой/процент пациенти с потвърден спад спрямо началната стойност $\geq 1 \log$ РНК и без данни за терапевтичен неуспех

** Контролен PI/RTV: LPV/r 400 mg/100 mg два пъти дневно (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg два пъти дневно (n=23), SQV/r 1000 mg/100 mg два пъти дневно или 800 mg/200 mg два пъти дневно (n=162, APV/r 600 mg/100 mg два пъти дневно (n=194)

ENF енфувиртид; FAS пълен набор от анализи; PP на протокол; APV/rtv апренавир/ритонавир; IDV/rtv индинавир/ритонавир; LPV/rtv лопинавир/ритонавир; SQV/rtv саквинавир/ритонавир

Комбинираното 48 седмично средно време до терапевтичен неуспех за двете проучвания е 115 дни в групата с типранавир заедно с ритонавир и 0 дни в контролното рамо (терапевтичен отговор не се отчита към ден 0).

По време на 48-седмичното лечение делът пациенти в групата типранавир заедно с ритонавир спрямо групата PI/ритонавир с HIV-1 РНК <400 копия/ml е съответно 30% и 14%, а с HIV-1 РНК <50 копия/ml съответно 23% и 10%. Сред всички рандомизирани и лекувани пациенти средната промяна на HIV-1 РНК спрямо началото при последното измерване до седмица 48 е -0,64 $\log_{10}$ копия/ml при пациенти, получаващи APTIVUS заедно с ритонавир спрямо -0,22 $\log_{10}$ копия/ml в контролното PI/ритонавир рамо.

Сред всички рандомизирани и лекувани пациенти средната промяна спрямо изходния брой на CD4+ клетките при последното измерване до седмица 48 е +23 клетки/mm³ при пациентите, получаващи типранавир заедно с ритонавир (N=740) спрямо +4 клетки/mm³ в контролната PI/ритонавир група (N=727).

Превъзходството на типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, над контролната група с протеазен инхибитор/ритонавир е наблюдавано по отношение на всички параметри за ефикасност към седмица 48. Не се отчита превъзходство на типранавир по отношение на тези подсилени контролни протеазни инхибитори при пациенти носещи щамове чувствителни към тези протеазни инхибитори. Данните от RESIST демонстрират също, че типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, води до по-добър 48-седмичен терапевтичен отговор, когато OBR включва генотипно налични антиретровирусни средства (напр. енфувиртид).

В момента липсват данни от контролирани проучвания, оценяващи ефекта на типранавир върху клиничната прогресия на HIV.

Педиатрична популация

HIV-положителни педиатрични пациенти на възраст от 2 до 18 години са изследвани в рандомизирано, отворено многоцентрово проучване (проучване 1182.14). За пациентите се изисква да имат изходно плазмено ниво на HIV-1 РНК най-малко 1500 копия/ml, разделени са по възраст (от 2 до < 6 години, от 6 до < 12 години и от 12 до 18 години) и са рандомизирани да получават една от двете схеми на прилагане на типранавир заедно с ритонавир: доза от 375 mg/m²/150 mg/m² сравнено с доза от 290 mg/m²/115 mg/m² плюс базисно лечение с поне два антиретровирусни лекарствени продукта, които не са протеазни инхибитори, оптимизирано въз основа на началния тест за генотипна резистентност. Всички пациенти получават в началото Artivus перорален разтвор. Педиатричните пациенти, които са на възраст 12 години или по-големи и получават максималната доза от 500 mg/200 mg два пъти дневно са могли да преминат на Artivus капсули на ден 28 от проучването. Проучването оценява фармакокинетиката, безопасността и поносимостта, както и вирусологичния и имунологичен отговор за 48 седмици.

Липсват данни за ефикасността и безопасността на Artivus капсули при деца на възраст под 12 години. Тъй като Artivus капсули и перорален разтвор не са биоеквивалентни, резултатите, получени при пероралния разтвор не могат да се екстраполират за капсулите (вж. също точка 5.2). При пациенти с телесна повърхност по-малка от 1,33 m² при капсулите не може да се постигне подходящо коригиране на дозата.

Изходните показатели и основните резултати за ефикасност след 48 седмици за педиатричните пациенти, приемащи Artivus капсули са показани в таблицата по-долу. Представени са данните за 29 пациенти, които преминават на капсули през първите 48 седмици. Поради ограничения в дизайна на проучването (например позволено е нерандомизирано преминаване на капсули според решението на пациент/клиницист), всяко сравнение между пациентите, приемащи капсули и перорален разтвор е неоснователно.

Исходни показатели при пациенти на възраст 12-18 години, които приемат капсули

Показател		Стойност
Брой пациенти		29
Възраст-медиана (години)		15,1
Пол	% Мъже	48,3%
Раса	% Бяла	69,0%
	% Черна	31,0%
	% Азиатци	0,0%
Исходно плазмено ниво на HIV-1 РНК (log ₁₀ копия/ml)	Медиана (Min – Max)	4,6 (3,0 – 6,8)
	% с VL > 100 000 копия/ml	27,6%
Исходен брой CD4+ (клетки/mm ³)	Средна стойност (Min – Max)	330 (12 – 593)
	% ≤ 200	27,6%
Исходен % CD4+ клетки	Медиана (Min – Max)	18,5% (3,1% – 37,4%)
Предшестващо ADI*	% с категория C	29,2%
Лечения	% с някакво ARV	96,6%
	Медиана # предшестващо лечение с NRTIs	5
	Медиана # предшестващо лечение с NNRTIs	1
	Медиана # предшестващо лечение с PIs	3

*СПИН определящо заболяване

Основните резултати за ефикасност след 48 седмици при пациенти на възраст 12-18 години, които приемат капсули

Крайна точка	Резултат
Брой пациенти	29
Първична крайна точка за ефикасност: % с VL < 400	31,0%
Медиана на промяната от изходно ниво за log ₁₀ HIV-1 РНК (копия/ml)	-0,79
Медиана на промяната от изходно ниво за брой CD4+ клетки (клетки/mm ³)	39
Медиана на промяната от изходно ниво за % CD4+ клетки	3%

Анализ на резистентността към типранавир при пациенти с предшестващо лечение

Степента на отговора към типранавир в комбинация с ритонавир в проучванията RESIST е оценен посредством изходния генотип и фенотип на типранавир. Направена е оценка и на връзките между изходната фенотипна чувствителност към типранавир, първичните PI мутации, протеазните мутации в кодони 33, 82, 84 и 90, свързаните с резистентност към типранавир мутации и отговора към лечение с типранавир в комбинация с ритонавир.

Трябва да се отбележи, че пациентите в проучванията RESIST имат специфичен тип на мутациите на изходно ниво с поне една мутация на първичния протеазен ген измежду кодони

30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V или 90M и не повече от две мутации в кодони 33, 82, 84 или 90.

Установено е следното:

– *Първични PI мутации*

Проведени са анализи за оценка на вирусологичния отговор с помощта на броя на първичните PI мутации (всяка промяна в протеазни кодони 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 и 90) налични на изходно ниво. Степента на терапевтичен отговор е по-висока при пациентите, които получават типранавир заедно с ритонавир, отколкото в контролната група с подсилен с ритонавир протеазен инхибитор при пациенти с ново включен енфувиртид или при пациентите без ново включен енфувиртид. Въпреки това, някои пациенти без ново включен енфувиртид започват да губят антивирусна активност между седмица 4 и 8.

– *Мутации в протеазни кодони 33, 82, 84 или 90*

Наблюдаван е намален вирусологичният отговор при пациенти с вирусни щамове с две или повече мутации на HIV протеазни кодони 33, 82, 84 или 90 и без ново включен енфувиртид.

– *Мутации, свързани с резистентност към типранавир*

Вирусологичният отговор към лечение с типранавир заедно с ритонавир е оценен като е използван броя на свързаните с типранавир мутации на генотипа на изходно ниво при пациенти, участващи в проучванията RESIST-1 и RESIST-2. Този резултат (определянето на 16 аминокиселини, свързани с намалена чувствителност към типранавир и/или намален вирусологичен отговор: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D и 84V) е сравнен с последователност на вирусната протеаза на изходно ниво. Установена е корелация между резултата за мутациите свързани с типранавир и отговора към лечение с типранавир заедно с ритонавир към седмица 48.

Този резултат е определен при избрана група пациенти в проучването RESIST, които по отношение на мутациите отговарят на специфични критерии за включване и по тази причина екстраполирането му към по-широка група пациенти налага повишено внимание.

След 48 седмици терапевтичен отговор е постигнат при по-висок процент пациенти, получавали типранавир заедно с ритонавир, спрямо комбинацията контролен протеазен инхибитор/ритонавир и при почти всички възможни комбинации от генотипно резистентни мутации (вж. таблицата по-долу).

Съотношение при пациенти, достигнали терапевтичен отговор на седмица 48 (потвърдено $\geq 1 \log_{10}$ копия/ml понижение на вирусното натоварване в сравнение с изходната стойност)

според оценка на мутациите на изходно ниво свързани с типранавир и употребата на енфувиртид при пациентите, участващи в RESIST проучването

	С ново включен ENF	Без ново включен ENF*
Колич. оценка на свързаните с TPV мутации **	TPV/г	TPV/г
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
≥ 5	47%	13%
Всички пациенти	61%	29%

* Включва пациенти, които не получават ENF и такива, които са били предварително лекувани и продължават да бъдат лекувани с ENF

** Мутации в HIV протеазата в позиция L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D или I84V
ENF енфувиртид; TPV/г типранавир заедно с ритонавир

При пациенти, получаващи типранавир заедно с ритонавир и ново включен енфувиртид е наблюдавано устойчиво намаляване на HIV-1 РНК до седмица 48. Ако пациентите не получават типранавир заедно с ритонавир с ново включен енфувиртид, намалението на терапевтичния отговор, което е наблюдавано към седмица 48 се свързва с употребата на ново включен енфувиртид (вж. таблицата по-долу).

Средно намаление на вирусното натоварване към седмица 48 според изходния резултат за оценка за мутациите, свързани с типранавир и употребата на енфувиртид при пациентите участващи в RESIST проучването

	С ново включен ENF	Без ново включен ENF*
Колич. оценка на свързаните с TPV мутации **	TPV/г	TPV/г
0, 1	-2,3	-1,6
2	-2,1	-1,1
3	-2,4	-0,9
4	-1,7	-0,8
≥ 5	-1,9	-0,6
Всички пациенти	-2,0	-1,0

* Включва пациенти, които не получават ENF и такива, които са били предварително лекувани и продължават да бъдат лекувани с ENF

** Мутации в HIV протеазата в позиция L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D или I84V
ENF енфувиртид; TPV/г типранавир заедно с ритонавир

– *Фенотипна резистентност към типранавир*

Повишаващата се в пъти фенотипна промяна в изолатите от изходното ниво към типранавир е съпоставима с намаления вирусологичния отговор. Изолатите с начална промяна в пъти от >0 до 3 се считат за чувствителни, изолатите с >3 до 10 пъти промяна имат намалена чувствителност, изолатите с > 10 пъти промяна са резистентни.

Изводите относно значението на отделните мутации или типа на мутациите подлежат на промяна в зависимост от допълнителните данни и се препоръчва винаги да се имат предвид използваните системи за анализ на резултатите на теста за резистентност.

5.2 Фармакокинетични свойства

За постигане на ефективни плазмени концентрации на типранавир и режим на дозиране два пъти дневно основна роля играе едновременното приложение на типранавир заедно с ниска доза ритонавир два пъти дневно (вж. точка 4.2). Ритонавир действа чрез инхибиране на чернодробния цитохром P450 CYP3A, чревната P-гликопротеинна (P-gr) помпа на преминаване, а вероятно и на чревния цитохром P450 CYP3A. Както е демонстрирано в проучване за определяне на диапазона на дозиране при 113 HIV-отрицателни здрави доброволци от мъжки и женски пол, ритонавир увеличава AUC_{0-12h} , C_{max} и C_{min} и намалява клирънса на типранавир. Типранавир 500 mg, приложен заедно с ниска доза ритонавир (200 mg два пъти дневно), е свързан с 29-кратно покачване на средната геометрична сутрешна стационарна минимална плазмена концентрация, в сравнение с типранавир 500 mg два пъти дневно без ритонавир.

Абсорбция

Абсорбцията на типранавир при човека е ограничена, въпреки че липсва абсолютна количествена оценка на абсорбцията. Типранавир е P-gr субстрат, слаб P-gr инхибитор, а изглежда също и мощен P-gr индуктор. Въпреки че, ритонавир е P-gr инхибитор, има данни, показващи, че крайният ефект от Artivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, в предлагания режим на дозиране и в условията на равновесие, е P-gr индукция. Пиковите плазмени концентрации се достигат в рамките на 1 до 5 часа след прием на дозата, в зависимост от използваната доза. При многократен прием плазмените концентрации на типранавир са по-ниски от предвижданите при еднократен прием, вероятно поради чернодробна ензимна индукция. Стационарно състояние се достига при повечето лица след 7-дневен прием. Типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, показва линейна фармакокинетика при стационарно състояние.

Едновременният прием на 500 mg Artivus капсули два пъти дневно заедно с 200 mg ритонавир два пъти дневно за 2 до 4 седмици и независимо от храненето води до средна пикова плазмена концентрация на типранавир (C_{max}) $94,8 \pm 22,8 \mu M$ за пациенти от женски пол ($n=14$) и $77,6 \pm 16,6 \mu M$ за пациенти от мъжки пол ($n=106$), достигната приблизително 3 часа след прием. Средната минимална стационарна концентрация преди сутрешния прием е $41,6 \pm 24,3 \mu M$ за пациентите от женски пол и $35,6 \pm 16,7 \mu M$ за пациентите от мъжки пол. AUC на типранавир за интервал на дозиране на 12 часа е средно $851 \pm 309 \mu M \cdot h$ ($CL=1,15 l/h$) за пациентите от женски пол и $710 \pm 207 \mu M \cdot h$ ($CL=1,27 l/h$) за пациентите от мъжки пол. Средният полуживот е 5,5 (жени) или 6,0 часа (мъже).

Ефекти на храната върху пероралната абсорбция

Храната подобрява поносимостта към типранавир заедно с ритонавир. Следователно, Artivus, приложен заедно с ниска доза ритонавир, трябва да бъде приеман с храна.

Абсорбцията на типранавир, приложен заедно с ниска доза ритонавир, намалява в присъствието на антиациди (вж. точка 4.5).

Разпределение

Типранавир се свързва екстензивно с плазмените протеини (>99,9%). В клинично-лабораторни проби, взети от здрави доброволци и HIV-1-положителни лица, които са получавали

типранавир без ритонавир средната фракция свободен плазмен типранавир unbound е сходна сред двете популации (зdravi добровоци: $0,015\% \pm 0,006\%$; HIV-положителни лица: $0,019\% \pm 0,076\%$). Общата плазмeна концентрация на типранавир в тези проби варира между 9 и 82 μM . Несвързаната фракция типранавир изглежда е независима от общата концентрация в този концентрационен диапазон.

Не са провеждани проучвания за установяване на разпределението на типранавир в цереброспиналната или семенната течност.

Биотрансформация

In vitro проучвания върху метаболизма при човешки чернодробни микrozоми показват, че CYP3A4 е преобладаващата CYP изоформа, участваща в метаболизма на типранавир.

Пероралният клирънс на типранавир намалява след добавяне на ритонавир, което може да доведе до понижен клирънс на веществото при първо преминаване през стомашно-чревния тракт и през черния дроб.

Метаболизмът на типранавир в присъствието на ниска доза ритонавир е минимален. В проучване при хора с ^{14}C - типранавир (500 mg ^{14}C - типранавир заедно с 200 mg ритонавир, два пъти дневно), е преобладавал непроменен типранавир, отговарящ на 98,4% или повече от общата циркулираща плазмeна радиоактивност 3,8 или 12 часа след приема. Малък брой метаболити са открити в плазмата и то само следи от тях (0,2% или по-малко от плазмeната радиоактивност). В изпражненията непромененият типранавир представлява главната част от фекалната радиоактивност (79,9% от фекалната радиоактивност). Най-разпространеният фекален метаболит, 4,9% от фекалната радиоактивност, (3,2% от приетата доза) е хидроксиден метаболит на типранавир. В урината са установени следи от непроменен типранавир (0,5% от радиоактивността на урината). Най-разпространеният метаболит в урината, 11% от радиоактивността на урината (0,5% от приложената доза) е глюкурониден конюгат на типранавир.

Елиминиране

Приложението на ^{14}C - типранавир при лица ($n = 8$), получаващи 500 mg типранавир заедно с 200 mg ритонавир два пъти дневно, приемани до постигане на стационарно състояние показва, че по-голямата част от радиоактивността (средно 82,3%) е екскретирана в изпражненията, докато средно едва 4,4% от приложената радиоактивна доза е установена в урината. Допълнително, по-голямата част от радиоактивността (56%) е екскретирана между 24 и 96 часа след приема. Ефективният среден елиминационен полуживот на типранавир заедно с ритонавир при здрави доброволци ($n = 67$) и инфектирани с HIV възрастни ($n = 120$) е приблизително 4,8 и съответно 6,0 часа след прием на 500 mg/200 mg два пъти дневно с лека храна.

Специални популации

Въпреки че, наличните на този етап данни са засега ограничени, за да позволят окончателен анализ, те показват, че фармакокинетичният профил е непроменен при хора в напреднала възраст и сравним между различните раси. За разлика от това, оценката от проучванията RESIST-1 и RESIST-2 върху минималните стационарни плазмeни концентрации на типранавир 10-14 часа след прием показва, че като цяло концентрациите при жените са по-високи, отколкото при мъжете. След 4-седмичен прием на 500 mg Aptivus заедно с 200 mg ритонавир (два пъти дневно) средната минимална плазмeна концентрация на типранавир е 43,9 μM при жените и 31,1 μM при мъжете. Тази разлика в концентрациите не налага адаптация на дозата.

Бъбречно увреждане

Фармакокинетиката на типранавир не е проучена при пациенти с бъбречно увреждане. Все пак, тъй като бъбречният клирънс на типранавир е пренебрежимо нисък, при пациенти с бъбречна недостатъчност не се очаква намаление на общия телесен клирънс.

Чернодробно увреждане

В проучване, сравняващо 9 пациенти с леко (Child-Pugh A) чернодробно увреждане и 9 контроли, експозиция при еднократна и многократни дози типранавир и ритонавир нараства при пациенти с чернодробно увреждане, но остава в диапазона, наблюдаван в клинични проучвания. При пациенти с леко чернодробно увреждане не е необходима корекция на дозата, но пациентите трябва да бъдат често мониторираны (вж. точки 4.2 и 4.4).

Влиянието на умереното (Child-Pugh B) или тежко (Child-Pugh C) чернодробно увреждане върху фармакокинетиката при многократно приложение на типранавир и ритонавир не е изследвано досега. типранавир е противопоказан при умерено или тежко чернодробно увреждане (вж. точки 4.2 и 4.3).

5.3 Предклинични данни за безопасност

Токсикологични проучвания при животни са проведени само с типранавир при мишки, плъхове и кучета и в комбинация с ритонавир (в тегловно отношение 3,75:1) при плъхове и кучета. Проучвания с едновременно приложение на типранавир и ритонавир не разкриват допълнителни токсични ефекти в сравнение с тези, наблюдавани в токсикологични проучвания с единствен агент типранавир.

Преобладаващите ефекти при многократно приложение на типранавир сред всички токсикологично тествани видове са върху стомашно-чревния тракт (повръщане, редки изпражнения, диария) и черния дроб (хипертрофия). Ефектите са обратими след приключване на лечението. Допълнителните промени включват кръвотечение при плъхове при високи дози (специфични за гризачи). Кръвоизливите, наблюдавани при плъхове са свързани с удължено протромбиново време (РТ), активирано парциално протромбиново време (АРТТ) и понижение на някои витамин К-зависими фактори. Едновременното прилагане на типранавир с 2,322 IU/m² и повече витамин Е под формата на TPGS (d-алфа-токоферол полиетиленгликол 1 000 сукцинат) при плъхове води до значимо засилване на ефектите върху коагулационните параметри, увеличаване на случаите на кървене и смърт. При предклинични проучвания на типранавир при кучета не е наблюдаван ефект върху коагулационните параметри. Едновременното прилагане на типранавир и витамин Е не е проучвано при кучета.

Мнозинството от ефектите при проучвания за токсичност с повтарящи се дози се появяват при нива на системна експозиция, които са еквивалентни или даже по-ниски от нивата на експозиция при човека в препоръчаните клинични дози.

В *in vitro* проучвания е установено, че типранавир инхибира тромбоцитната агрегация, когато се използват човешки тромбоцити (вж. точка 4.4) и тромбосан А2 свързване при *in vitro* клетъчен модел при нива, съпоставими с експозицията, наблюдавана при пациенти, приемащи Артвус заедно с ритонавир. Клиничната значимост на тези находки не е известна.

В проучване с типранавир, проведено при плъхове при нива на системна експозиция (AUC), еквивалентни на експозицията при човека в препоръчаната клинична доза не са наблюдавани нежелани ефекти върху чифтосването или фертилитета. В дози, водещи до нива на системна експозиция, сходни или по-ниски от тези при препоръчаните клинични дози, при бременни животни, типранавир не води до тератогенни ефекти. При експозиция на типранавир при плъхове, равна на 0,8 от експозицията при човека в клинична доза е наблюдавана фетална токсичност (намалена осификация на стернума и намалено тегло). В проучвания върху пред- и следродовото развитие с типранавир при плъхове е наблюдавано потискане на растежа на малките при токсични за майката дози приблизително равни на 0,8 от експозицията при човек.

Проучвания за канцерогенност на типранавир при мишки и плъхове показват туморогенен потенциал, специфичен за тези видове, за което се счита, че няма клинична значимост. Типранавир не показва данни за генетична токсичност в комплекс от *in vitro* и *in vivo* тестове.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Капсулно съдържимо

Макроголглицерол рицинолеат

Етанол

Моно/диглицериди на каприлинова/капринова киселина

Пропиленгликол

Пречистена вода

Трометамол

Пропилгалат

Състав на капсулата

Желатин

Червен железен оксид (E172)

Пропиленгликол

Пречистена вода

‘Смес от сорбитол и специален глицерин’ (d-сорбитол, 1,4 сорбитан, манитол и глицерин)

Титанов диоксид (E171).

Черно печатно мастило

Пропиленгликол

Черен железен оксид (E172)

Поливинил ацетат фталат

Макрогол

Амониев хидроксид

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

Съхранение в периода на използване: 60 дни (под 25°C) след първоначално отваряне на бутилката. Препоръчва се пациентът да напише датата на отваряне на бутилката върху етикета и/или картонената опаковка.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2°C – 8°C).

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Бутилка от полиетилен с висока плътност (HDPE) със запушалка от две части защитена от отваряне от деца (външна и вътрешна обвивка от полипропилен, с обкатка от алуминий). Всяка бутилка съдържа 120 меки капсули.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/315/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 октомври 2005 г.
Дата на последно подновяване: 19 юни 2015 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

• Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

• План за управление на риска (ПУР)

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА

СГЪВАЕМА КУТИЯ/ ВТОРИЧНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Artivus 250 mg меки капсули
типранавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка мека капсула съдържа 250 mg типранавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа макроголглицерол рицинолеат, сорбитол и етанол (за допълнителна информация вижте листовката).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

120 меки капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Съхранение в периода на използване: 60 дни (под 25°C) след първоначално отваряне на бутилката.
Датата на първоначално отваряне на бутилката:

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/315/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Aptivus 250 mg

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC
SN
NN

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

БУТИЛКА/ ПЪРВИЧНАТА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Artivus 250 mg меки капсули
типранавир

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всяка мека капсула съдържа 250 mg типранавир.

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Съдържа макроголглицерол рицинолеат, сорбитол и етанол (за допълнителна информация вижте приложената листовка).

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

120 меки капсули

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

Преди употреба прочетете листовката.
Перорално приложение

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЙТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.
Съхранение в периода на използване: 60 дни (под 25°C) след първоначално отваряне на бутилката.
Датата на първоначално отваряне на бутилката

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/05/315/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Парт. №

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за потребителя

Aptivus 250 mg меки капсули tipranavir (типранавир)

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да приемате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар или фармацевт.
- Това лекарство е предписано лично на Вас. Не го преотстъпвайте на други хора. То може да им навреди, независимо, че признаците на тяхното заболяване са същите като Вашите.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Aptivus и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Aptivus
3. Как да приемате Aptivus
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Aptivus
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Ако Aptivus перорален разтвор е предписан на Вашето дете, моля обърнете внимание, че тази листовка се отнася до Вашето дете (в този случай, когато четете имайте предвид “Вашето дете” вместо “Вие”).

1. Какво представлява Aptivus и за какво се използва

Aptivus съдържа активното вещество типранавир. То принадлежи към група лекарствени средства, наречени протеазни инхибитори и се използва при лечението на инфекция с човешки имунодефицитен вирус (ХИВ). Той блокира ензим, наречен протеаза, който участва в репродукцията на ХИВ. Когато ензимът е блокиран, вирусът не се възпроизвежда нормално и това забавя инфекцията. Вие трябва да приемате Aptivus в комбинация с:

- ниска доза ритонавир (това помага на Aptivus да достигне достатъчно високи нива в кръвта Ви)
- други лекарства за лечение на ХИВ. Вашият лекар, заедно с Вас, ще реши кои други лекарства трябва да приемате. Това ще зависи например от това:
 - кои други лекарства вече сте приемали за лечение на ХИВ
 - към кои лекарства е резистентен Вашият HIV. Ако Вашият HIV е резистентен към някои лекарства за лечение на ХИВ, това означава, че тези лекарства няма да действат достатъчно или няма да действат изобщо.

Aptivus се използва специално за лечение на ХИВ, който е резистентен на повечето други протеазни инхибитори. Преди започване на лечението Вашият лекар ще Ви вземе кръвни проби, за да провери резистентността на Вашия ХИВ. Тези изследвания ще потвърдят дали ХИВ в кръвта Ви е резистентен към повечето други протеазни инхибитори. В този случай лечението с Aptivus е подходящо за Вас. Не трябва да използвате Aptivus, ако никога преди това не сте провеждали антиретровирусно лечение или ако съществуват възможности за друго антиретровирусно лечение.

Aptivus меки капсули са показани при:

- юноши на възраст 12 години или по-големи с площ на телесната повърхност (BSA) $\geq 1,3 \text{ m}^2$ или тегло $\geq 36 \text{ kg}$
- възрастни

2. Какво трябва да знаете, преди да приемете Aptivus

Вие трябва да приемате Aptivus в комбинация с ниска доза ритонавир и други антиретровирусни лекарства. Следователно, важно е да имате информация също и за тези лекарства. По тази причина трябва да прочетете внимателно листовките на ритонавир и на Вашите други антиретровирусни лекарства. Ако имате допълнителни въпроси относно ритонавир или другите предписани лекарства, моля, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

Не приемайте Aptivus

- ако сте алергични към типранавир или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако имате умерени до тежки проблеми с черния дроб. Вашият лекар ще вземе кръвни проби за да провери дали функционира правилно Вашия черен дроб (Вашата чернодробна функция). В зависимост от Вашата чернодробна функция може да се наложи да отложите или спрете лечението с Aptivus.
- ако в момента приемате продукти, съдържащи:
 - рифампицин (използван за лечение на туберкулоза)
 - цизаприд (използван за лечение на стомашни проблеми)
 - пимозид или сертиндол (използвани за лечение на шизофрения)
 - кветиапин (използван за лечение на шизофрения, биполарно разстройство и голям депресивен епизод)
 - луразидон (използван за лечение на шизофрения)
 - триазолам или перорален мидазолам (приет през устата). Тези лекарства се използват за лечение на тревожност или смущения в съня.
 - производни на ерготамин (използвани за лечение на главоболие)
 - астемизол или терфенадин (използвани за лечение на алергии или сенна хрема)
 - симвастатин или ловастатин (използвани за понижаване на холестерола в кръвта)
 - амиодарон, бепридил, флекаинид, пропafenон или хинидин (използвани за лечение на сърдечни нарушения)
 - метопролол (използван за лечение на сърдечна недостатъчност)
 - алфузосин и силденафил (когато се прилагат за лечение на рядко срещано заболяване на кръвоносните съдове, за което е характерно повишено налягане в белодробната артерия).
 - колхицин (когато се прилага за лечение на подагрозни пристъпи при пациенти с бъбречни или чернодробни заболявания)

Не трябва да приемате продукти, съдържащи жълт кантарион (билково лекарство за лечение на депресия). Това може да попречи на нормалното действие на Aptivus.

Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар или фармацевт, преди да приемете Aptivus.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако имате:

- хемофилия тип А или В
- диабет
- чернодробно заболяване

Ако имате:

- повишени функционални чернодробни проби
- хепатит В или С инфекция

Вие по-принцип сте с повишен риск от тежко и потенциално фатално увреждане на черния дроб, докато приемате Aptivus. Вашият лекар ще проследи чернодробната Ви функция с кръвни проби преди и по време на лечението с Aptivus. Ако имате чернодробно заболяване или

хепатит, Вашият лекар ще реши дали се нуждаете от допълнителни изследвания. Трябва да информирате, колкото е възможно по-скоро, Вашия лекар, ако забележите признаците и симптомите на хепатит:

- повишена температура
- неразположение (усещане за общо неразположение)
- гадене
- повръщане
- болки в корема
- уморяемост
- жълтеница (пожълтяване на кожата или очните ябълки)

Обрив:

Лек до умерен обрив, включително:

- копривна треска
- обрив с плоски или надигнати малки червени петна
- чувствителност към слънчевите лъчи

се съобщават при приблизително 10% от пациентите, получаващи Atrivus. Някои пациенти, получаващи обрив имат и:

- болки или скованост в ставите
- стягане в гърлото
- генерализиран сърбеж

При някои пациенти с напреднала ХИВ инфекция (СПИН) и анамнеза за опортюнистична инфекция, скоро след започване на анти-ХИВ лечението могат да се появят признаци и симптоми на възпаление от предшестващи инфекции. Смята се, че тези симптоми се дължат на подобрение в имунния отговор на организма, който прави организма способен да се бори с инфекции, които вероятно са съществували без очевидна симптоматика. Ако забележите симптоми на инфекция (например, повишена температура, увеличени лимфни възли), моля, информирайте Вашия лекар незабавно.

В допълнение към опортюнистичните инфекции, може да се развият и автоимунни заболявания (състояния, при които имунната система атакува здравите тъкани на организма). Автоимунните заболявания може да възникнат много месеци след началото на лечението. Ако забележите появата на каквито и да е симптоми на инфекция или други симптоми като мускулна слабост, слабост, започваща от ръцете и краката и преминаваща към тялото, сърцебиене, треперене или свръхактивност, моля незабавно информирайте Вашия лекар, за да назначи необходимото лечение.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако се почувствате отпаднал или усетите променена сърдечна дейност. Atrivus, в комбинация с ниска доза ритонавир, може да предизвика промени в сърдечния ритъм и електрическата активност на Вашето сърце. Тези промени може да се видят на ЕКГ (електрокардиограма).

Костни проблеми: При някои от пациентите, които провеждат комбинирана антиретровирусна терапия, може да се развие костно заболяване, наречено остеонекроза (костната тъкан умира поради прекъсване на притока на кръв към костта). Продължителността на комбинираната антиретровирусна терапия, употребата на кортикостероиди, консумацията на алкохол, тежката имуносупресия, по-високият индекс на телесна маса може да са някои от многото рискови фактори за развитие на това заболяване. Признаци на остеонекрозата са скованост на ставите, болки в ставите (особено в тазобедрената става, коляното и рамото) и затруднение в движенията. Ако забележите някой от тези признаци, моля уведомете Вашия лекар.

Деца

Atrivus меки капсули не трябва да бъде използван от деца на възраст под 12 години.

Хора в старческа възраст

Ако сте по-възрастни от 65 години, Вашият лекар ще подходи с повишено внимание, когато Ви предписва Aptivus меки капсули и отблизо ще проследи лечението Ви. Типранавир е използван при ограничен брой пациенти на възраст 65 години или повече.

Други лекарства и Aptivus

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства, включително и такива, отпускани без рецепта.

Това е **много важно**, защото ако приемате други лекарства едновременно с Aptivus и ритонавир, това може да засили или отслаби ефекта на лекарствата. Тези ефекти се наричат взаимодействия и могат понякога да доведат до сериозни нежелани реакции или да попречат на правилния контрол на други заболявания, които може да имате.

Взаимодействия с други лекарства за лечение на ХИВ:

- етравирин спада към клас лекарства за лечение на ХИВ, наречени нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NNRTIs). Приемането на Aptivus с етравирин не е препоръчително.
- абакавир и зидовудин. Те принадлежат към група лекарствени средства за лечение на ХИВ, наречени нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза (NRTIs). Вашият лекар ще Ви предпише абакавир и зидовудин, само ако не сте в състояние да приемате други нуклеозидни инхибитори на обратната транскриптаза.
- диданозин: ако приемате диданозин стомашно-устойчиви таблетки, това трябва да става през интервал най-малко два часа преди или след приема на Aptivus.
- емтрицитабин: ако приемате емтрицитабин, трябва да се провери бъбречната Ви функция преди започване приема на Aptivus.
- рилпивирин: Ако приемате рилпивирин, Вашият лекар ще наблюдава внимателно състоянието Ви.
- Протеазни инхибитори (PIs): Приемът на Aptivus може да понижи силно кръвните нива на други инхибиторите на ХИВ протеазата. Например нивата на протеазните инхибитори ампренавир, атазанавир, лопинавир и саквинавир ще бъдат намалени. Приемът на Aptivus с атазанавир може да повиши значително кръвните нива на Aptivus и ритонавир. Вашият лекар ще прецени внимателно, дали да Ви лекува с комбинация от Aptivus и протеазни инхибитори.

Други лекарства, с които Aptivus може да взаимодейства включват:

- перорални противозачатъчни средства/хормонална заместителна терапия (HRT): Ако приемате противозачатъчни таблетки за предпазване от бременност, Вие трябва да използвате допълнителен или алтернативен контрацептивен метод (например бариерна контрацепция като презервативи). По принцип, не се препоръчва да се приема Aptivus заедно с ритонавир едновременно с перорални противозачатъчни средства или HRT. Трябва да попитате Вашия лекар, ако желаете да продължите приема на перорални контрацептиви или HRT. Ако използвате перорални противозачатъчни средства или HRT, това повишава вероятността да получите кожен обрив, докато приемате Aptivus. Ако се появи, обривът е лек до умерен. Трябва да се консултирате с Вашия лекар, тъй като може да се наложи временно спиране на приема на Aptivus или пероралните противозачатъчни средства, или HRT.
- карбамазепин, фенobarбитал и фенитоин (използвани за лечение на епилепсия). Те могат да намалят ефективността на Aptivus.

- силденафил, варденафил, тадалафил (лекарства, използвани за предизвикване и поддържане на ерекция). Ефектите на силденафил и варденафил е вероятно да бъдат повишени, ако ги приемате с Artivus. Не трябва да Ви бъде предписван тадалафил, докато не изминат 7 или повече дни, в които приемате Artivus.
- омепразол, езомепразол, лансопразол, пантопразол, рабепразол (инхибитори на протонната помпа, използвани за намаляване на продукцията на стомашна киселина)
- метронидазол (използван за лечение на инфекции)
- дисулфирам (използван за лечение на алкохолна зависимост)
- бупренорфин/налоксон (лекарства, използвани за лечение на остра болка)
- циклоспорин, такролимус, сиролимус (използвани за предотвратяване на органно отхвърляне (за потискане на имунната система))
- варфарин (използван за лечение и профилактика на тромбози)
- дигоксин (използван за лечение на съдечна аритмия и сърдечна недостатъчност)
- противогъбични лекарства, включващи флуконазол, итраконазол, кетоконазол или вориконазол.

Следните лекарства не се препоръчват:

- флутиказон (използван за лечение на астма)
- аторвастатин (използван за понижаване на холестерола в кръвта).
- салметерол (прилага се за постигане на дълготраен контрол при астма, профилактика на бронхоспазми при ХОББ).
- бозентан (прилага се за лечение на белодробна артериална хипертония).
- халопантрин или лумепантрин (използвани за лечение на малария)
- толтеродин (използван за лечение на свръхактивен пикочен мехур (със симптоми на често уриниране, неотложност и неспособност за задържане на урина)).
- кобицистат и продукти, съдържащи кобицистат (използвани за увеличаване ефективността на лекарствата за лечение на ХИВ).

Artivus може да доведе до загуба на ефективност на някои лекарства, които включват:

- метадон, меперидин (петидин), използвани като заместители на морфина

Може да се наложи Вашият лекар да увеличи или намали дозата на други лекарства, които приемате едновременно с Artivus. Примерите включват:

- рифабутин и кларитромицин (антибиотици)
- теофилин (използван за лечение на астма)
- дезипрамин, тразодон и бупропион (използвани за лечение на депресия; бупропион се използва и за отказване от тютюнопушене)
- мидазолам (приложен чрез инжекция). Мидазолам е седативно средство, използвано за лечение на тревожност и безсъние
- розувастатин или правастатин (използвани за понижаване на холестерола в кръвта).
- колхицин (прилага се за лечение на подагрозни пристъпи при хора с нормална бъбречна и чернодробна функция)
- ралтегравир (използван за лечение на ХИВ инфекция)
- долутегравир (използван за лечение на ХИВ инфекция).

Ако приемате алуминиево- и магнезиево-базиран антиацид (използван за лечение на затруднено храносмилане/гастроезофагеален рефлукс), интервалът от време между Artivus и антиацида трябва да е поне два часа.

Трябва да кажете на Вашия лекар, ако приемате лекарства като средства за разреждане на кръвта или ако приемате витамин Е. Вашият лекар може да реши да предприеме определени предпазни мерки при тези обстоятелства.

Бременност, кърмене и фертилитет

Ако сте бременна или смятате, че може да сте бременна, или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или фармацевт преди употребата на това лекарство. Не е известно дали употребата на Aptivus по време на бременност е безопасна.

Не се препоръчва кърмене при жени, които са HIV-положителни, тъй като HIV инфекцията може да се предаде на бебето чрез кърмата.

Ако кърмите или смятате да кърмите, **трябва да обсъдите това с Вашия лекар възможно най-скоро**. Вижте също точка 2, в частта „Перорални противозачатъчни средства/хормонална заместителна терапия (HRT)“.

Aptivus съдържа много малки количества алкохол (виж *Aptivus капсули съдържа етанол*).

Шофиране и работа с машини

Някои от нежеланите реакции на Aptivus може да повлияят върху способността Ви за шофиране и работа с машини (например замаяност и сънливост). Ако това се случи, не трябва да шофирате или да работите с машини.

Aptivus капсули съдържа етанол, макроголглицерол рицинолеат и сорбитол (E420)

Aptivus съдържа 100 mg алкохол (етанол) във всяка капсула. Количеството в 250 mg от това лекарство (т.е. в една капсула) е еквивалентно на по-малко от 3 ml бира или 1 ml вино. Малкото количество алкохол в това лекарство няма да има никакви забележими ефекти.

Aptivus съдържа още макроголглицерол рицинолеат, който може да предизвика стомашен дискомфорт и диария.

Това лекарство съдържа 12,6 mg сорбитол във всяка капсула.

3. Как да приемате Aptivus

Винаги приемайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар или фармацевт. Вие трябва да приемате Aptivus заедно с ритонавир.

Препоръчителната доза за възрастен и юноша на 12 години и повече с площ на телесната повърхност (BSA) $\geq 1,3 \text{ m}^2$ или тегло $\geq 36 \text{ kg}$ е:

- 500 mg (две капсули от 250 mg) Aptivus, заедно с
- 200 mg (две капсули от 100 mg) ритонавир

два пъти дневно, с храна.

За перорално приложение.

Aptivus капсули трябва да се приемат с храна, като се гълтат цели и не трябва да се отварят или дъвчат.

Вие трябва винаги да приемате Aptivus в комбинация с други антиретровирусни лекарства, за които трябва да следвате указанията в приложените листовки.

Вие трябва да продължите да приемате Aptivus толкова дълго, колкото Ви е казал Вашия лекар.

Ако сте приели повече от необходимата доза Aptivus

Информирайте възможно най-скоро Вашия лекар, ако приемете по-голяма от предписаната доза Aptivus.

Ако сте пропуснали да приемете Aptivus

Ако пропуснете да приемете доза Aptivus или ритонавир с повече от 5 часа, изчакайте и приемете следващата доза Aptivus и ритонавир в обичайното предвидено за това време. Ако пропуснете да приемете доза Aptivus и/или ритонавир с по-малко от 5 часа, приемете

пропуснатата доза незабавно. След това вземете следващата доза Aptivus и ритонавир в обичайното предвидено за това време.

Не вземайте двойна доза, за да компенсирате пропуснатата доза.

Ако сте спрели приема на Aptivus

Доказано е, че приемът на всяка доза в подходящо време:

- силно увеличава ефективността на Вашите комбинирани антиретровирусни лекарства
- намалява вероятността Вашият ХИВ да стане резистентен към антиретровирусните лекарства.

Следователно, много е важно да продължавате да приемате Aptivus по правилен начин, както е описано по-горе. Не спирайте да приемате Aptivus, освен ако Вашия лекар не Ви посъветва да го направите.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар или фармацевт.

4. Възможни нежелани реакции

По време на лечение за ХИВ може да настъпи увеличаване на теглото и на нивата на липидите и глюкозата в кръвта. Това отчасти е свързано с възстановяването на здравето и начина на живот, а по отношение на липидите в кръвта понякога е свързано и със самите лекарства за ХИВ. Вашият лекар ще направи изследвания за тези промени.

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Може да бъде трудно да се направи разграничение между:

- нежеланите реакции, причинени от Aptivus
- нежеланите реакции, причинени от другите лекарства, които също приемате
- усложненията на ХИВинфекцията.

По тази причина е много важно да кажете на Вашия лекар за всички промени в здравословното си състояние.

Сериозни нежелани реакции, свързани с Aptivus:

- Нарушение на чернодробната функция
 - хепатит и натрупване на мазнини в черния дроб
 - чернодробна недостатъчност. Това може да доведе до фатален край.
 - повишени нива на билирубин в кръвта (разпаден продукт на хемоглобина)Трябва да информирате Вашия лекар, ако при почувствате:
 - загуба на апетит
 - гадене
 - повръщане и/или жълтеницакоито може да са симптоми, предполагащи увреждане на черния дроб
- Кървене
 - *мозъчен кръвоизлив. Това може да доведе до трайна инвалидизация или смърт и е наблюдавано при някои пациенти, лекувани с Aptivus в клинични проучвания. При повечето от тези пациенти за кървенето може да има други причини. Например те имат други заболявания или са приемали и други лекарствени продукти, които могат да причинят кървенето.

Възможни нежелани реакции:

Много чести: може да засегнат повече от 1 на 10 души

- диария

- гадене

Чести: може да засегнат до 1 на 10 души

- повръщане
- абдоминална болка (коремна болка)
- флатуленция (по-често изпускане на газове)
- умора
- главоболие
- лек обрив, например с копривна треска или с плоски или надигнати малки червени петна
- повишени нива на липидите (мастите) в кръвта
- лошо храносмилане

Нечести: може да засегнат до 1 на 100 души

- намален брой на червените и белите кръвни клетки
- намаление на тромбоцитите
- алергични реакции (реакции на свръхчувствителност)
- намален апетит
- диабет
- повишено ниво на кръвната захар
- повишено ниво на холестерол в кръвта
- безсъние и други нарушения на съня
- сънливост
- замаяност
- скованост и/или изтръпване и/или болки в стъпалата или дланите
- затруднения в дишането
- киселини в стомаха
- възпаление на панкреаса
- възпаление на кожата
- сърбеж
- мускулни крампи
- болки в мускулите
- бъбречно заболяване
- грипозни симптоми (общо чувство за неразположение)
- треска
- загуба на тегло
- повишено ниво на панкреатичния ензим амилаза в кръвта
- повишена активност на чернодробните ензими
- хепатит с увреждане на чернодробните клетки, причинено от токсин

Редки: може да засегнат до 1 на 1 000 души

- чернодробна недостатъчност (включително с фатален изход)
- хепатит
- натрупване на мазнини в черния дроб
- повишени нива на билирубин в кръвта (продукт от разграждането на хемоглобина)
- дехидратация (когато няма достатъчно вода във Вашето тяло)
- отслабване на лицето
- мозъчен кръвоизлив* (вижте по-горе)
- повишени нива на панкреатичния ензим липаза в кръвта

Допълнителна информация за възможните нежелани реакции, свързани с комбинираното антиретровирусно лечение:

- Кървене
 - повишено кървене. Ако имате хемофилия тип А и В може да се появи повишено кървене. То може да бъде по кожата или в ставите. Ако при Вас се появи повишено кървене, поискайте незабавно съвет от Вашия лекар.

- Мускулни нарушения

Има съобщения за болки в мускулите, болезненост или слабост. Те се появяват, особено когато Aptivus или други протеазни инхибитори се приемат заедно с нуклеозидни аналози. В редки случаи тези мускулни нарушения са сериозни, включващи увреждане на мускулните тъкани (рабдомиолиза).

Допълнителни нежелани реакции при деца и юноши

Като цяло, най-честите нежелани лекарствени реакции са сходни с тези, описани при възрастни. По-често при деца, отколкото при възрастни се наблюдават повръщане, обрив и треска.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар или фармацевт. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Aptivus

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху бутилката след “Годен до:”. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Да се съхранява в хладилник (2°C до 8°C). След отваряне на бутилката съдържанието трябва да бъде използвано до 60 дни (съхранение под 25°C). Трябва да напишете датата на отваряне на бутилката върху етикета и/или външната картонена опаковка.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия фармацевт как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Aptivus

- Активно вещество: типранавир. Всяка капсула съдържа 250 mg типранавир.
- Други съставки: макроголглицерол рицинолеат, етанол (алкохол), моно/диглицериди на каприлова/капринова киселина, пропиленгликол, пречистена вода, трометамол и пропиленгликол. Съставът на капсулата съдържа желатин, червен железен оксид, пропиленгликол, пречистена вода, смес от специален сорбитол и глицерин (d-сорбитол, 1,4 сорбитан, манитол и глицерин) и титанов диоксид. Черното печатно мастило съдържа пропиленгликол, черен железен оксид, поливинилацетат фталат, макрогол и амониев хидроксид.

Как изглежда Aptivus и какво съдържа опаковката

Aptivus меки капсули са оцветени в розово, продълговати меки желатинови капсули, с напечатан с черно TPV 250. Всяка капсула Aptivus съдържа 250 mg от активното вещество типранавир. Aptivus се предлага в бутилки, съдържащи 120 капсули.

Притежател на разрешението за употреба

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

Производител

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

или

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 6128000

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Дата на последно преразглеждане на листовката {MM /ГГГГ}

Ποдробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.