

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Aptivus 250 mg minkštosios kapsulės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 250 mg tipranaviro (*tipranavirum*).

Pagalbinės medžiagos, kurių poveikis žinomas: kiekvienoje kapsulėje yra 100 mg etanolio, 455 mg makrogolglicerolio ricinoleato ir 12,6 mg sorbitolio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Minkštoji kapsulė.

Rožinės spalvos pailgos želatininės kapsulės su įspaustu juodu užrašu „TPV 250“.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Aptivus, vartojamas kartu su maža ritonaviro doze, yra skirtas sudėtiniam antiretrovirusiniam suaugusių žmonių ir 12 metų ar vyresnių paauglių, gydytų daugeliu preparatų, ŽIV-1 infekcinės ligos, sukeltos viruso, atsparaus daugeliui proteazių inhibitorių, gydymui. Aptivus reikia vartoti tik kaip dalį aktyvaus sudėtinio antiretrovirusinio gydymo ligoniams, kuriems nėra kitokių gydymo galimybių.

Prieš nusprendžiant pradėti gydyti Aptivus ir maža ritonaviro doze, reikia atidžiai išnagrinėti kiekvieno ligonio ankstesnį gydymą ir įvairių preparatų sukeltas mutacijas. Aptivus pasirinkimą gydymui gali nulemti genotipiniai ir fenotipiniai tyrimai (jei įmanoma) ir gydymo istorija. Prieš pradėdant gydyti, būtina atsižvelgti į mutacijų derinius, kurie gali turėti neigiamos įtakos antivirusiniam Aptivus ir mažos ritonaviro dozės poveikiui (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Aptivus reikia visuomet vartoti su maža ritonaviro doze, kuri sustiprina farmakokinetiką, ir su kitais antiretrovirusiniais vaistiniais preparatais. Prieš pradėdant gydyti Aptivus, reikia perskaityti ritonaviro charakteristikų santrauką, ypač kontraindikacijas, įspėjimus ir nepageidaujamą poveikį.

Aptivus gali išrašyti tik gydytojas, turintis patyrimą gydyti ŽIV-1 infekcinę ligą.

Dozavimas

Suaugusiems žmonėms ir 12–18 metų paaugliams

Aptivus rekomenduojama dozė yra po 500 mg du kartus per parą kartu su maža 200 mg ritonaviro doze (informacijos apie atsargumo priemones paaugliams reikia ieškoti 4.4 skyriuje).

Ritonaviro dozių, mažesnių kaip po 200 mg du kartus per parą, vartoti negalima, nes dėl to gali keistis vaistų derinio veiksmingumas.

Duomenų apie veiksmingumą ir saugumą paaugliams šiuo metu yra nedaug (žr. 5.1 skyrių), todėl šiems pacientams būtina atidžiai kontroliuoti virologinį atsaką ir toleranciją.

Praleista dozė

Pacientus reikia informuoti apie būtinumą Aptivus ir ritonavirą kasdien vartoti taip, kaip skirta. Jeigu pacientas dozės neišgėrė ilgiau negu 5 valandas, jis turi palaukti, o kitą Aptivus ir ritonaviro dozę gerti įprastiniu planiniu laiku. Jeigu dozės jis neišgėrė mažiau negu 5 valandas, praleistą dozę turi išgerti nedelsiant, o kitą Aptivus ir ritonaviro dozę gerti įprastiniu planiniu laiku.

Senyvi pacientai

Į klinikinius Aptivus tyrimus nebuvo įtraukta pakankamai daug 65 metų ir vyresnių žmonių, kad būtų galima nustatyti, ar poveikis jiems yra toks pat, kaip ir jaunesniems žmonėms (žr. 5.2 skyrių). Apskritai senyviems žmonėms skirti Aptivus reikia atsargiai atidžiai stebint būklę, nes jų kepenų, inkstų ir širdies funkcija dažniau būna susilpnėjusi, jie dažniau serga gretutinėmis ligomis ir vartoja kitokių vaistinių preparatų (žr. 4.4 skyrių).

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tipranaviras metabolizuojamas kepenyse. Sutrikus kepenų funkcijai gali padidėti tipranaviro ekspozicija ir sumažėti jo vartojimo saugumas. Pacientams, kurių kepenų funkcija nedaug sutrikusi (A klasė pagal Child-Pugh), Aptivus vartoti reikia atsargiai ir dažniau atlikti kontrolę. Pacientams, kurių kepenų funkcija vidutiniškai arba labai sutrikusi (B ar C klasė pagal Child-Pugh), Aptivus vartoti draudžiama (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės keisti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Aptivus kapsulių saugumas ir veiksmingumas 2–12 metų vaikams neištirti. Turimi duomenys pateikiami 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Be to, jaunesniems kaip 12 metų vaikams tinkamą Aptivus kapsulių dozę pritaikyti neįmanoma. 2–12 metų vaikams tiekiamas Aptivus geriamasis tirpalas (išsamesnės informacijos reikia ieškoti atitinkamoje PCS).

Aptivus saugumas ir veiksmingumas mažesniems kaip 2 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Aptivus minkštąsias kapsules kartu su maža ritonaviro doze reikia vartoti su maistu (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vidutinis arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B ar C klasė pagal Child-Pugh).

Rifampicino vartojimas kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze (žr. 4.5 skyrių).

Vaistažolių preparatų, kuriuose yra jonažolių (*Hypericum perforatum*) vartojimas, nes gali sumažėti tipranaviro koncentracija plazmoje ir susilpnėti gydomasis jo poveikis (žr. 4.5 skyrių).

Aptivus ir mažos ritonaviro dozės derinio vartojimas kartu su aktyviomis medžiagomis, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kuriems koncentracijos plazmoje padidėjimas yra susijęs su sunkiais ir net

gyvybei pavojingais reiškiniais. Tai antiaritmikai (tokie, kaip amjodaronas, bepridilis, chinidinas), antihistamininiai preparatai (tokie, kaip astemizolas, terfenadinas), skalsių dariniai (tokie, kaip dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas, metilergonovinas), virškinimo trakto motoriką veikiančys vaistiniai preparatai (tokie, kaip cisapridas), antipsichotikai (tokie, kaip pimozidas, sertindolis, ketiapinas, lurazidonas), raminamieji bei migdomieji medikamentai (tokie, kaip geriamasis midazolamas ir triazolamas) ir HMG-CoA reduktazės inhibitoriai (tokie, kaip simvastatinas ir lovastatinas) (žr. 4.5 skyrių). Taip pat alfa 1 adrenoreceptorių antagonistų alfuzosino ir sildenafilio vartojimas plaučių arterijų hipertenzijai gydyti. Be to, Aptivus ir mažos ritonaviro dozės derinio vartojimas kartu su preparatais, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP2D6, pvz., antiaritminiais vaistiniais preparatais flekainidu, propafenonu ir metoprololu, širdies nepakankamumo atveju, (žr. 4.5 skyrių).

Kolchicino vartojimas kartu su Aptivus ir ritonaviro deriniu pacientams, kurių inkstų ar kepenų funkcija sutrikusi, (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kad pasireikštų gydomasis Aptivus poveikis, preparato reikia vartoti su maža ritonaviro doze (žr. 4.2 skyrių). Netinkamai vartojant Aptivus su ritonaviru, sumažėja Aptivus koncentracija plazmoje, todėl reikiamo antivirusinio poveikio gali nebūti. Pacientus reikia tinkamai apie tai informuoti.

Aptivus neišgydo ŽIV-1 sukeltos infekcinės ligos ar AIDS. Pacientai, vartojantys Aptivus ar bet kurio kito antiretrovirusinio preparato, gali susirgti gretutinėmis infekcinėmis ligomis, jiems gali atsirasti kitokių ŽIV-1 infekcijos sukeltų komplikacijų.

Nors įrodytas antiretrovirusinio gydymo virusų slopinimo veiksmingumas reikšmingai sumažinant kitų asmenų užkrėtimo virusais lytiniu keliu riziką, liekamosios rizikos paneigti negalima. Kad būtų išvengta kitų asmenų užkrėtimo virusais, reikia laikytis atsargumo priemonių pagal nacionalines rekomendacijas.

Perėjimas nuo Aptivus kapsulių prie geriamojo tirpalo

Aptivus kapsulės nėra tolygios geriamajam tirpalui. Vartojant tokią pačią dozę geriamojo tirpalo pavidalu, Aptivus ekspozicija yra didesnė negu vartojant kapsules. Be to, geriamojo tirpalo sudėtis skiriasi nuo kapsulių, labiausiai dideliu vitamino E kiekiu. Abu šie veiksniai gali prisidėti prie didesnės nepageidaujamų reakcijų rizikos (jų rūšies, dažnio ir sunkumo). Todėl pacientams pereiti nuo Aptivus kapsulių prie Aptivus geriamojo tirpalo negalima (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Perėjimas nuo Aptivus geriamojo tirpalo prie kapsulių

Aptivus geriamasis tirpalas nėra tolygus kapsulėms. Vartojant tokią pačią dozę kapsulėmis, Aptivus ekspozicija yra mažesnė, negu vartojant geriamojo tirpalo. Tačiau vaikai, anksčiau gydyti Aptivus geriamuoju tirpalu ir sulaukę 12 metų, turi pereiti prie kapsulių ypač dėl didesnio kapsulių saugumo. Pažymėtina, kad perėjus nuo geriamojo tirpalo prie Aptivus kapsulių gali sumažėti ekspozicija. Todėl rekomenduojama pacientams, perėjusiems nuo Aptivus geriamojo tirpalo prie kapsulių, kai jiems suėjo 12 metų, atidžiai sekti antiretrovirusinio gydymo virologinį atsaką (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Kepenų ligos

Aptivus draudžiama vartoti, pacientams, sergantiems vidutiniu arba sunkiu kepenų nepakankamumu (B ar C klasė pagal Child-Pugh). Šiuo metu yra nedaug duomenų apie Aptivus ir mažos ritonaviro dozės vartojimą pacientams, užsikrėtusiems dar ir hepatitu B ar C. Pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu B ar C ir gydomiems keliais antiretrovirusiniais preparatais, gresia didesnis sunkios ir net mirtinos nepageidaujamos kepenų reakcijos pavojus. Aptivus vartoti tokiems pacientams galima tik tuomet, jei laukiama nauda viršija galimą žalą. Be to, klinikinė ir laboratorinė kontrolė turi būti sustiprinta. Jei kartu vartojama antivirusinių preparatų ir kartu gydoma nuo hepatito B ar C, reikia susipažinti su tų preparatų charakteristikų santrauka.

Pacientus, kuriems yra nedidelis kepenų funkcijos sutrikimas (A klasė pagal Child-Pugh), reikia atidžiai sekti.

Pacientai, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimų, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą, sudėtinio gydymo metu kepenų funkcija gali sutrikti dar labiau. Tokius ligonius reikia kontroliuoti įprastiniu būdu. Gydymą Aptivus su ritonaviru būtina nutraukti, jei pacientams, jau sergantiems kepenų liga, atsiranda kepenų funkcijos pablogėjimo požymių.

Aptivus, vartojamas su maža ritonaviro doze, kai kada siejamas su hepatitu ir kepenų dekomensacija, įskaitant kelis mirties atvejus. Toks poveikis dažniausiai pasireiškė ligoniams, sergantiems progresuojančia ŽIV liga ir kartu vartojantiems daug įvairių vaistinių preparatų. Aptivus vartoti reikia atsargiai ligoniams, sirgusiems hepatitu ar sutrikus kepenų fermentų aktyvumui. Tokiems pacientams reikia atidžiau sekti ALAT ir ASAT kieki.

Jei ASAT ar ALAT kiekis didesnis už viršutinę normos ribą (angl. *Upper Limit Normal*, ULN) daugiau kaip 5 kartus, gydymo Aptivus negalima pradėti, kol ASAT/ALAT taps stabiliai mažesniu kaip $5 \times$ ULN (išskyrus tuos atvejus, kai laukiama nauda viršija galimą pavojų).

Gydymą Aptivus reikia nutraukti, jei gydymo metu ASAT ar ALAT kiekis padidėja daugiau kaip $10 \times$ ULN arba atsiranda klinikinio hepatito požymių ar simptomų. Jei nustatomos kitokios priežastys (pvz., ūminis virusinis hepatitas A, B arba C, tulžies pūslės liga, kitų vaistinių preparatų vartojimas), tai svarstyti galimybę atnaujinti gydymą Aptivus galima tada, kai ASAT/ALAT grįžta į pradinį lygį.

Kepenų funkcijos kontrolė

Kepenų funkcijos mėginius reikia atlikti prieš gydymą, o pradėjus gydymą – po dviejų ir keturių savaitių ir toliau kas keturias savaites iki 24-tos savaitės, o vėliau kas 8-12 savaitių. Kepenų funkciją reikia dažniau tikrinti (t.y., prieš gydymą, kas dvi savaites per pirmus tris gydymo mėnesius, kas mėnesį iki 48-tos savaitės, o vėliau kas 8-12 savaitių) gydant Aptivus ir maža ritonaviro doze pacientus, kuriems ASAT ir ALAT kiekis yra padidėjęs, kepenų funkcija nedaug susilpnėjusi ar kurie serga lėtiniu hepatitu B ar C ir kitomis kepenų ligomis.

Anksčiau negydyti ligoniai

Atlikus tyrimą su anksčiau antiretrovirusiniais preparatais negydytais suaugusiais ligoniais nustatyta, kad du kartus per parą vartojamos 500 mg tipranaviro ir 200 mg ritonaviro dozės, palyginti su gydymu lopinaviru ir ritonaviru, sukėlė daugiau reikšmingų (3-čiojo ar 4-tojo laipsnio) transaminazės padidėjimo atvejų ir neturėjo gydymo pranašumų (net pastebėta mažesnio veiksmingumo tendencija). Šis tyrimas po 60 savaitių (pirma laiko) buvo nutrauktas.

Todėl tipranaviro su ritonaviru negalima vartoti anksčiau negydytiems ligoniams (žr. 4.2 skyrių).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Aptivus inkstų klirensas yra nereikšmingas, todėl pacientams, kurių inkstų veikla yra sutrikusi, preparato koncentracija plazmoje neturėtų padidėti.

Hemofilija

Pastebėta, kad A ir B tipo hemofilija sergantiems pacientams, gydomiems proteazių inhibitoriais, padidėja kraujavimas, savaime atsiranda odos hematomų ar hemartrozė. Kai kurie ligoniai buvo papildomai gydomi faktoriumi VIII. Daugiau kaip pusei ligonių gydymas proteazių inhibitoriais buvo tęsiamas arba atnaujintas. Įtariama, kad tokio poveikio priežastis yra proteazių inhibitoriai, bet jo atsiradimo būdas nenustatytas. Hemofilija sergančius pacientus reikia informuoti apie galimą kraujavimo padidėjimą.

Kraujavimas

RESIST tyrimuose dalyvaujančių ligonių, gydomų Aptivus ir ritonaviru, rizika kraujuoti buvo didesnė. 24-ąją savaitę santykinė rizika buvo 1,98 (95% CI=1,03; 3,80). Po 48 savaičių santykinė rizika sumažėjo iki 1,27 (95% CI=0,76; 2,12). Ypatingo kraujavimo būdo ar krešėjimo rodmenų skirtumo pacientų grupėse nenustatyta. Šių duomenų reikšmė stebima toliau.

Buvo gauta pranešimų apie mirtinus ir nemirtinus intrakranijinės hemoragijos (IKH) atvejus, įvykusius pacientams, gydomiems Aptivus. Daugelis šių pacientų turėjo kitokių sveikatos sutrikimų arba kartu vartojo kitų preparatų, kurie galėjo sukelti šiuos sutrikimus ar prisidėti prie jų. Tačiau kai kuriais atvejais negalima atmesti ir Aptivus įtakos. Kokių nors būdingų hematologinių ar krešėjimo pakitimų nebuvo pastebėta nei apskritai, nei prieš IKH išsivystymą. Todėl šiuo metu įprastiniai krešėjimo rodiklių tyrimai nėra būtini pacientams, vartojantiems Aptivus.

Anksčiau buvo pastebėta, kad pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV sukelta liga (AIDS), (tokie buvo Aptivus klinikinio tyrimo metu gydyti pacientai), yra didesnis IKH pavojus.

In vitro bandymų metu nustatyta, kad Aptivus koncentracija, atitinkanti ekspoziciją, kuri būna Aptivus ir ritonaviru gydomų pacientų organizme, slopina žmogaus trombocitų agregaciją.

Kartu vartojamas vitaminas E žiurkėms didina tipranaviro keliamą kraujavimo pavojų (žr. 5.3 skyrių).

Pacientams, kuriems galėtų būti stipresnio kraujavimo pavojus dėl patirtos traumos, operacijos ar kitų sveikatos sutrikimų, bei tiems, kurie vartoja kraujavimo pavojų didinančius preparatus tokius kaip antitrombocitiniai preparatai ir antikoagulantai, ar kurie vartoja vitaminą E papildomai, Aptivus kartu su maža ritonaviro doze reikia vartoti atsargiai. Remiantis ekspozicijos ribomis, nustatytomis klinikiniais tyrimais, pacientams rekomenduojama nevartoti vitamino E dozių, didesnių kaip 1200 TV per parą.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Klinikinių tyrimų metu buvo pastebėtas didesnis lipidų kraujyje padidėjimas taikant gydymą tipranaviru / ritonaviru, nei gydant kitais proteazės inhibitoriais. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV užsikrėtusiems ligoniams, kurių imunitetas labai susilpnėjęs, pradėdant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (angl. *combination antiretroviral therapy*, CART), gali pasireikšti uždegiminė reakcija į simptomų nesukėlusius ar užsilikusius gretutinių ligų sukėlėjus, ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar pasunkinti simptomus. Paprastai tokios reakcijos pasireiškia pirmųjų kelių savaičių ar mėnesių laikotarpiu. Gali pasireikšti, pvz., citomegalovirusinis retinitas, išplitusi ir/arba židininė mikobakterijų sukelta infekcinė liga ir *Pneumocystis carinii* sukelta pneumonija. Bet kokius uždegimo simptomus būtina įvertinti ir prireikus juos šalinti. Be to, klinikinių tyrimų metu, vartojant Aptivus su maža ritonaviro doze, buvo pastebėta, kad atsinaujina paprastoji ir juostinė pūslelinė.

Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Išbėrimas

Vartojant Aptivus su maža ritonaviro doze gali pasireikšti nedidelis ar vidutinio intensyvumo išbėrimas (dilgėlinė, makulopapulinis išbėrimas ir fotosensibilizacija). 48-ąją III fazės tyrimų savaitę, vartojant

Aptivus su maža ritonaviro doze, įvairaus pobūdžio išbėrimas atsirado 15,5% vyrų ir 20,5% moterų. Be to, vieno sąveikos tyrimo metu išbėrimas pasireiškė 33% sveikų savanorių moterų, pavartojusių vienkartinę etinilestradiolio dozę ir po to Aptivus su maža ritonaviro doze. Išbėrimas kartu su sąnarių skausmu ar nelankstumu, gerklės veržimu ar bendru niežėjimu buvo pastebėtas ir vyrams, ir moterims, vartojant Aptivus su maža ritonaviro doze. Klinikinio vaikų tyrimo metu visų laipsnių ir priežasčių išbėrimo dažnis per 48 gydymo savaites buvo didesnis negu suaugusių pacientų.

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgo sudėtinio antiretrovirusinio gydymo (CART) metu. Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Sąveika

Tipranaviro, vartojamo su maža ritonaviro doze, sąveika yra sudėtinga. Sąveikos pobūdis ir galimi veiksniai, įtakojantys sąveiką, aprašyti (žr. 4.5 skyrių).

Abakaviras ir zidovudinas

Aptivus ir maža ritonaviro dozė, vartojami su zidovudinu ar abakaviru, gerokai mažina šių nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NRTI) koncentraciją plazmoje. Zidovudino ar abakaviro vartoti kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze nerekomenduojama, nebent jei nėra kitų NRTI, tinkamų pacientui gydyti (žr. 4.5 skyrių).

Proteazių inhibitoriai

Aptivus, vartojamas su maža ritonaviro doze, ir kartu su proteazių inhibitoriais amprenaviru, lopinaviru ar sakvinaviru (kiekvienas iš jų vartojamas su maža ritonaviro doze) dvigubo skatinimo (angl. *dual-boosted*) būdu, reikšmingai sumažina šių proteazių inhibitorių koncentraciją plazmoje. Vartojant Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su atazanaviru, buvo pastebėtas reikšmingas atazanaviro koncentracijos plazmoje sumažėjimas ir žymus Aptivus ir ritonaviro koncentracijos padidėjimas (žr. 4.5 skyrių). Duomenų apie tipranaviro, vartojamo su maža ritonaviro doze, sąveiką su kitais proteazių inhibitoriais, išskyrus tuos, kurie išvardyti aukščiau, šiuo metu nėra. Vartoti tipranavirą ir mažą ritonaviro dozę kartu su proteazių inhibitoriais nerekomenduojama.

Geriamieji kontraceptikai ir estrogenai

Etinilestradiolio koncentracija mažėja vartojant jo kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze, todėl kartu jų vartoti nerekomenduojama ir reikia rinktis alternatyvias ar papildomas kontraceptines priemones (žr. 4.5 skyrių). Vartojant estrogenų pakaitinei hormonų terapijai, būtina sekti, ar neatsiranda klinikinių estrogenų trūkumo požymių. Moterims, vartojančioms estrogenų, yra didesnė nesunkaus išbėrimo tikimybė.

Antikonvulsantai

Skirti karbamazepiną, fenobarbitalį ir fenitoiną reikia atsargiai. Aptivus, vartojamas kartu su jais, gali būti mažiau veiksmingas, nes šie preparatai mažina tipranaviro koncentraciją plazmoje.

Halofantrinas ir lumefantrinas

Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę su halofantrinu ir lumefantrinu nerekomenduojama dėl pastarųjų preparatų metabolizmo ypatumų ir pavojaus sukelti *torsades de pointes* (tam tikrą širdies aritmiją).

Disulfiramas ir metronidazolas

Aptivus minkštosiuose kapsulėse yra alkoholio (7% etanolio, t.y. 100 mg vienoje kapsulėje arba 200 mg vienoje dozėje), kuris gali sukelti disulfiramui būdingą reakciją, jei jų vartojama kartu su disulfiramu ar kitais vaistiniaisiais preparatais (pvz., su metronidazolu), sukeliančiais tokią reakciją.

Flutikazonas

Vartoti tipranavirą ir mažą ritonaviro dozę su flutikazonu ir kitais gliukokortikoidais, kuriuos metabolizuoja CYP3A4, nerekomenduojama, nebent jei laukiama gydymo nauda viršija sisteminio kortikosteroidų poveikio pavojų, įskaitant Cushingo sindromą ir antinksčių funkcijos slopinimą (žr. 4.5 skyrių).

Atorvastatinas

Tipranaviras, vartojamas su maža ritonaviro doze, padidina atorvastatino koncentraciją plazmoje (žr. 4.5 skyrių), todėl kartu jų vartoti nerekomenduojama. Reikia apsvarstyti galimybę vartoti kitų HMG-CoA reduktazės inhibitorių, pvz., parvastatino, fluvastatino ar rosuvastatino (žr. 4.5 skyrių). Jei pacientui gydyti reikia būtent atorvastatino, pradėti jo vartoti reikia nuo mažiausios dozės ir rūpestingai sekti.

Omeprazolas ir kiti protonų siurblio inhibitoriai

Vartoti Aptivus ir ritonaviro kartu su omeprazolu, ezomeprazolu ar kitais protonų siurblio inhibitoriais nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Kolchicinas

Pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija normali, gydymo Aptivus/ritonoviru metu rekomenduojama mažinti kolchicino dozę arba gydymą juo nutraukti (žr. 4.5 skyrių).

Salmeterolis

Vartoti salmeterolio kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Bozentanas

Dėl ryškaus hepatotoksinio bosentano poveikio ir galimo tokio poveikio sustiprėjimo, kartu vartojant Aptivus su maža ritonaviro doze, toks preparatų derinys nerekomenduojamas.

Ispėjimas dėl kai kurių pagalbinių medžiagų

Kadangi Aptivus sudėtyje yra nedidelis kiekis sorbitolio, pacientams, kurie dėl retų paveldimų sutrikimų netoleruoja fruktozės, šio preparato vartoti negalima.

Aptivus yra makrogolglicerolio ricinoleato, kuris gali sukelti skrandžio sutrikimus ir viduriavimą.

Aptivus minkštosiose kapsulėse yra 7 tūrio proc. etanolio (alkoholio), t. y. 400 mg paros dozėje. Šis kiekis atitinka 8 ml alaus arba mažiau kaip 4 ml vyno. Tai gali būti kenksminga alkoholikams. Į tai reikia atsižvelgti skiriant preparatą nėščioms moterims ar žindymams, vaikams ar didelės rizikos grupių pacientams (sergantiems kepenų ligomis ar epilepsija).

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Aptivus, vartojamas su maža ritonaviro doze, sąveika yra sudėtinga. Būtina atkreipti ypatingą dėmesį į sąveiką su kitais antiretrovirusiniais preparatais.

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

Metabolinis tipranaviro apibūdinimas

Tipranaviras yra citochromo P450 CYP3A substratas, induktorius ir inhibitorius. Vartojamas su ritonaviru rekomenduojamomis dozėmis (žr. 4.2 skyrių), veikia kaip P450 CYP3A inhibitorius. Aptivus, vartojamas su maža ritonaviro doze ir vaistiniais preparatais, kuriuos daugiausiai metabolizuoja CYP3A, gali keisti Aptivus ar kitų medikamentų koncentraciją plazmoje, todėl gali kisti gydomasis ar nepageidaujamas jų poveikis (žr. tokių preparatų sąrašą ir aprašymą žemiau). Vaistiniai preparatai, kurių vartoti draudžiama dėl galimos sąveikos dydžio ir galimos sunkios nepageidaujamos reakcijos, yra aprašyti šiame skyriuje ir išvardyti 4.3 skyriuje.

Preparatų mišinio tyrimas buvo atliktas su 16 sveikų savanorių, kurie 10 parų vartojo 500 mg tipranaviro ir 200 mg ritonaviro kapsules du kartus per parą. Buvo siekiama nustatyti, kokią poveikį daro kiti kartu vartojami preparatai kepenų fermentams CYP 1A2 (kofeinas), 2C9 (varfarinas), 2D6 (dekstrometorfanas), žarnyno ar kepenų CYP 3A4 (midazolamas) ir P glikoproteinui (Pgp) (digoksinas). Nusistovėjusios pusiausvyros metu nustatyta reikšminga CYP 1A2 ir nedidelė CYP 2C9 indukcija. Pastebėta stipri CYP 2D6 ir kepenų bei žarnyno CYP 3A4 aktyvumo inhibicija. Nustatyta reikšminga Pgp aktyvumo inhibicija po pirmosios dozės, bet nedidelė indukcija nusistovėjusios pusiausvyros metu. Praktinės rekomendacijos, kylančios iš šių tyrimų, pateiktos toliau.

Žmogaus kepenų mikrosomų tyrimai rodo, kad tipranaviras yra CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 ir CYP 2D6 inhibitorius. Bendras tipranaviro ir ritonaviro poveikis yra CYP 2D6 slopinimas, nes ritonaviras yra taip pat CYP 2D6 inhibitorius. Bendro Aptivus ir ritonaviro poveikio CYP 1A2, CYP 2C9 ir CYP 2C19 preliminarūs tyrimai *in vivo* rodo, kad po kelių gydymo parų tipranaviras su ritonaviru indukuoja CYP 1A2 ir mažesniu laipsniu CYP 2C9 ir P-gp. Dar nežinoma, ar tipranaviras slopina, ar indukuoja gliukuronoziltransferazes.

In vitro tyrimai rodo, kad tipranaviras yra Pgp substratas ir taip pat Pgp inhibitorius.

Sunku numatyti bendrą Aptivus ir mažos ritonaviro dozės įtaką geriamųjų preparatų, kurie yra kartu ir CYP 3A, ir Pgp substratai, bioprieinamumui ir koncentracijai plazmoje. Galutinis poveikis gali priklausyti nuo šių kartu vartojamų medžiagų santykinio afiniteto CYP 3A ir Pgp bei nuo žarnyno pirmojo prasiskverbimo metabolizmo arba išstūmimo.

Kartu vartojant Aptivus ir preparatų, indukuojančių CYP3A ar Pgp, gali sumažėti tipranaviro koncentracija ir susilpnėti gydomasis jo poveikis (žr. tokių preparatų sąrašą ir aprašymą žemiau). Kartu vartojant Aptivus ir preparatų, kurie slopina Pgp, gali padidėti tipranaviro koncentracija plazmoje.

Nustatyta arba teorinė sąveika su parinktais antiretrovirusiniais ir ne antiretrovirusiniais preparatais yra išvardyta žemiau pateiktoje lentelėje.

Sąveikos lentelė

Aptivus sąveikos su kartu vartojamais preparatais išvardytos žemiau (↑ – padidėjimas, ↓ – sumažėjimas, ↔ – be pakeitimų, 1 k./p. – vieną kartą per parą, 2 k./p. – du kartus per parą).

Tyrimai, pateikti žemiau, buvo atlikti vartojant rekomenduojamas Aptivus/ritonaviro dozes (t. y. 500/200 mg 2 k./p.), jei nenurodyta kitaip. Kai kurie FK sąveikos tyrimai buvo atlikti ne su rekomenduojamomis dozėmis. Vis dėlto, daugelio šių sąveikų tyrimo rezultatus galima ekstrapoliuoti rekomenduojamoms dozėms, nes vartotos dozės (pvz., TPV/r 500/100 mg, TPV/r 750/200 mg) sukelia didžiausią kepenų fermentų indukciją ar inhibavimą ir prilygsta rekomenduojamoms Aptivus/r dozėms.

Vaistinių preparatų grupė pagal terapinį poveikį	Sąveika Geometrinio vidurkio pokytis (%)	Vartojimo kartu rekomendacijos
Antiinfekciniai		
Antiretrovirusiniai		
Nukleozidų ir nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NRTI)		
Vartojant Aptivus kartu su šiais preparatais dozės keisti nereikia, nes nukleozidų ir nukleotidų analogų poveikis P450 fermentų sistemai yra nereikšmingas		
Abakaviras 300 mg 2 k./p. (TPV/r 750/100 mg 2 k./p.)	Abakaviro C_{max} ↓ 46% Abakaviro AUC ↓ 36% Šio sumažėjimo klinikinė reikšmė nenustatyta, bet dėl to gali mažėti abakaviro veiksmingumas. Mechanizmas nežinomas.	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su abakaviru nerekomenduojama, nebent nėra kito NRTI, tinkamo pacientui gydyti. Tokiu atveju abakaviro dozės keisti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Didanozinas 200 mg 2 k./p., ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg 2 k./p.) – 125 mg 2 k./p., < 60 kg (TPV/r 750/100 mg 2 k./p.)	Didanozino C_{max} ↓ 43% Didanozino AUC ↓ 33% Didanozino C_{max} ↓ 24% Didanozino AUC ↔ Didanozino koncentracijos sumažėjimo klinikinė reikšmė nenustatyta Mechanizmas nežinomas.	Žarnyne tirpaus didanozino vartojimą nuo Aptivus minkštųjų kapsulių su maža ritonaviro doze vartojimo turi skirti ne mažiau kaip 2 val. tarpas nesuderinamumui išvengti
Emtricitabine Sąveikos tyrimų neatlikta	Galimos sąveikos su pro inkstus išskiriamomis medžiagomis visiškai atmesti negalima.	Pacientams, kurių inkstų funkcija normali, dozavimą keisti nebūtina. Paskyrus emtricitabino ir Aptivus/ritonaviro derinio, prieš pradėdant juo gydyti, reikia iširti inkstų funkciją.
Lamivudinas 150 mg 2 k./p. (TPV/r 750/100 mg 2 k./p.)	Kliniškai reikšmingos sąveikos nepastebėta.	Dozių keisti nereikia.
Stavudinas 40 mg 2 k./p. ≥ 60 kg 30 mg 2 k./p. < 60 kg (TPV/r 750/100 mg 2 k./p.)	Kliniškai reikšmingos sąveikos nepastebėta.	Dozių keisti nereikia.
Zidovudinas 300 mg 2 k./p. (TPV/r 750/100 mg 2 k./p.)	Zidovudino C_{max} ↓ 49% Zidovudino AUC ↓ 36% Šio sumažėjimo klinikinė reikšmė nenustatyta, bet dėl to gali mažėti zidovudino veiksmingumas. Mechanizmas nežinomas.	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su zidovudinu nerekomenduojama, nebent nėra kito NRTI, tinkamo pacientui gydyti. Tokiu atveju zidovudino dozės keisti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Tenofoviras 300 mg 1 k./p. (TPV/r 750/200 mg BID)	Kliniškai reikšmingos sąveikos nepastebėta.	Dozių keisti nereikia.

Ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNRTI)		
Efavirenzas 600 mg 1 k./p.	Kliniškai reikšmingos sąveikos nepastebėta.	Dozių keisti nereikia.
Etravirinas	Etravirino C_{max} ↓ 71% Etravirino AUC ↓ 76% Etravirino C_{min} ↓ 82% Derinant su Aptivus/ritonaviru, sumažėja etravirino ekspozicija ir dėl to gali reikšmingai sutrikti virusinis atsakas į etraviriną.	Etravirino skirti vartoti kartu su Aptivus/ritonaviru nerekomenduojama.
Nevirapinas Sąveikos tyrimų neatlikta	Negausūs IIa fazės tyrimų, atliktų su ŽIV užsikrėtusiais pacientais, duomenys rodo, kad reikšmingos sąveikos tarp nevirapino ir TVP/r nėra. Be to, TPV/r ir kito NNRTI (efavirenzos) kliniškai reikšmingos sąveikos nepastebėta (žr. aukščiau).	Dozių keisti nereikia.
Rilpivirinas Sąveikos tyrimų neatlikta	Rilpivirino derinimas su kai kuriais ritonaviru pastiprintais proteazės inhibitoriais parodė rilpivirino koncentracijos padidėjimą kraujo plazmoje.	Gydant rilpivirino deriniu su Aptivus/ritonaviru, rekomenduojamas atidus stebėjimas dėl rilpivirino toksinio poveikio ir galbūt rilpivirino dozės koregavimas.
Proteazių inhibitoriai (PI)		
<u>Vadovaujantis dabartinėmis gydymo direktyvomis, dvigubas gydymas proteazių inhibitoriais apskritai nerekomenduojamas</u>		
Amprenaviras/ritonaviras 600/100 mg 2 k./p.	Amprenaviro C_{max} ↓ 39% Amprenaviro AUC ↓ 44% Amprenaviro C_{min} ↓ 55% Šio amprenaviro koncentracijos sumažėjimo klinikinė reikšmė nenustatyta. Mechanizmas nežinomas.	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su amprenaviru/ritonaviru nerekomenduojama. Jei vis dėlto toks vaistų derinys laikomas reikalingu, būtina sekti amprenaviro koncentraciją plazmoje (žr. 4.4 skyrių).
Atazanaviras/ritonaviras 300/100 mg 1 k./p. (TPV/r 500/100 mg 2 k./p.)	Atazanaviro C_{max} ↓ 57% Atazanaviro AUC ↓ 68% Atazanaviro C_{min} ↓ 81% Mechanizmas nežinomas. Tipranaviro C_{max} ↑ 8% Tipranaviro AUC ↑ 20% Tipranaviro C_{min} ↑ 75% Atazanaviro/ritonaviro sukeliama CYP 3A4 slopinimas ir tipranaviro /r sukeliama indukcija	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su atazanaviru/ritonaviru nerekomenduojama. Jei vis dėlto toks vaistų derinys laikomas reikalingu, būtina atidžiai sekti tipranaviro saugumą ir atazanaviro koncentraciją plazmoje (žr. 4.4 skyrių).

<p>Lopinaviras/ritonaviras 400/100 mg 2 k./p.</p>	<p>Lopinaviro C_{max} ↓ 47% Lopinaviro AUC ↓ 55% Lopinaviro C_{min} ↓ 70%</p> <p>Šio lopinaviro koncentracijos sumažėjimo klinikinė reikšmė nenustatyta.</p> <p>Mechanizmas nežinomas.</p>	<p>Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su lopinaviru/ritonaviru nerekomenduojama.</p> <p>Jei vis dėlto toks vaistų derinys laikomas reikalingu, būtina sekti lopinaviro koncentraciją plazmoje (žr. 4.4 skyrių).</p>
<p>Sakvinaviras/ritonaviras 600/100 mg 1 k./p.</p>	<p>Sakvinaviro C_{max} ↓ 70% Sakvinaviro AUC ↓ 76% Sakvinaviro C_{min} ↓ 82%</p> <p>Šio sakvinaviro koncentracijos sumažėjimo klinikinė reikšmė nenustatyta.</p> <p>Mechanizmas nežinomas.</p>	<p>Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su sakvinaviru/ritonaviru nerekomenduojama.</p> <p>Jei vis dėlto toks vaistų derinys laikomas reikalingu, būtina sekti sakvinaviro koncentraciją plazmoje (žr. 4.4 skyrių).</p>
<p>Kitokie, negu aukščiau išvardyti, proteazių inhibitoriai</p>	<p>Duomenų apie tipranaviro ir mažos ritonaviro dozės sąveiką su kitokiais, negu aukščiau išvardyti, proteazių inhibitoriais šiuo metu nėra</p>	<p>Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su kitokiais proteazių inhibitoriais nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).</p>
<p>Fuzijos inhibitoriai</p>		
<p>Enfuvirtidas Sąveikos tyrimų neatlikta</p>	<p>Tyrimai, atlikti vartojant tipranavirą ir mažą ritonaviro dozę kartu su enfuvirtidu ir be jo, parodė, kad mažiausia pusiausvyrinė tipranaviro koncentracija plazmoje buvo 45% aukštesnė enfuvirtido vartojusių pacientų, negu jo nevartojusių. Apie parametrų AUC ir C_{max} reikšmes informacijos nėra. Farmakokinetinė sąveika mechanistiškai yra netikėta ir nepatvirtinta kontroliuojamais sąveikos tyrimais.</p>	<p>Pastebėtų duomenų, ypač apie tipranaviro su ritonaviru saugumą, klinikinė reikšmė nežinoma. Nepaisant to, turimi RESIST tyrimų duomenys nerodo kokių nors reikšmingų tipranaviro su ritonaviru saugumo pokyčių vartojant jų su enfuvirtidu palyginti su jų vartojimu be enfuvirtido.</p>
<p>Integrazės vijos perdavimo inhibitoriai</p>		
<p>Raltegraviras 400 mg 2 k./p.</p>	<p>Raltegraviro C_{max} ↔ Raltegraviro AUC 0-12 ↔ Raltegraviro C12: ↓ 45%</p> <p>Nepaisant C12 sumažėjimo beveik perpus, ankstesni klinikiniai šio derinio tyrimai nerodo, kad rezultatas pablogėtų. Manoma, kad veikimo mechanizmas yra tipranaviro ir ritonaviro sukelta glukuroniziltransferazės indukcija.</p>	<p>Jokio ypatingo dozių koregavimo nereikia</p>

Farmakokinetikos stiprintojai		
Kobicistatas ir preparatai, kurių sudėtyje yra kobicistato	Karu vartojamų tipranoviro ir kobicistato ekspozicijos būna ženkliai mažesnės už tipranoviro ekspoziciją gydymo maža ritonaviro doze pastiprintu tipranaviru.	Aptivus/ritonaviro skirti vartoti kartu su kobicistatu arba preparatais, kurių sudėtyje yra kobicistato, negalima.
Vaistiniai preparatai nuo hepatito C virusų (HCV) infekcijos		
Bocepreviras Sąveikos tyrimų neatlikta	Farmakokinetikos sveikų savanorių organizme tyrimų metu bocepreviras mažino ritonaviro ir kai kurių ritonaviru pastiprintų proteazės inhibitorių ekspoziciją. Kartu su ritonaviru pastiprintu lopinaviru arba ritonaviru pastiprintu darunaviru vartojamo bocepreviro ekspozicija buvo mažesnė. Ši vaistinių preparatų tarpusavio sąveika gali mažinti ŽIV proteazės inhibitorių ir (arba) bocepreviro veiksmingumą sudėtinio gydymo metu.	Bocepreviro skirti vartoti kartu su Aptivus/ritonaviru nerekomenduojama.
Telapreviras Sąveikos tyrimų neatlikta	Telaprevirą kepenyse metabolizuoja CYP 3A izofermenai ir jis yra P glikoproteino (P-gp) substratas, tačiau metabolizme gali dalyvauti ir kiti fermentai. Aptivus/ritonavirą derinant su telapreviru, galima tikėtis telapreviro ekspozicijos sumažėjimo arba padidėjimo. Telapreviro poveikis ritonaviru pastiprinto proteazės inhibitoriaus koncentracijai kraujo plazmoje yra įvairiarūšis ir priklauso nuo proteazės inhibitoriaus. Taigi Aptivus ekspozicijos paveiktos modifikacijos atmesti negalima.	Telapreviro skirti vartoti kartu su Aptivus/ritonaviru nerekomenduojama.
Priešgrybeliniai preparatai		
Flukonazolas 200 mg 1 k./p. (pirmąją dieną), toliau 100 mg 1 k./p.	Flukonazolas ↔ Tipranaviro C_{max} ↑ 32% Tipranaviro AUC ↑ 50% Tipranavir C_{min} ↑ 69% Mechanizmas nežinomas.	Dozių keisti nereikia. Nerekomenduojama vartoti flukonazolo paros dozių >200 mg.
Itrakonazolas Ketokonazolas Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis teoriniais samprotavimais manoma, kad tipranaviras ir maža ritonaviro dozė gali padidinti itrakonazolo ar ketokonazolo koncentraciją.	Itrakonazolo ar ketokonazolo reikia vartoti atsargiai (nerekomenduojama vartoti paros dozių >200 mg).

	Remiantis teoriniais samprotavimais manoma, kad tipranaviro ar ritonaviro koncentracija gali padidėti vartojant kartu itrakonazolą ar ketokonazolą.	
Vorikonazolas Sąveikos tyrimų neatlikta	Sunku numatyti tipranaviro ir mažos ritonaviro dozės sąveiką su vorikonazolu, nes jo metabolizme dalyvauja daugelis CYP izofermentų sistemų.	Remiantis žinoma vorikonazolo sąveika su maža ritonaviro doze (žr. vorikonazolo PCS), reikia vengti vartoti tipranaviro/r kartu su vorikonazolu, nebent jei naudos ir rizikos pacientui įvertinimas pateisina vorikonazolo vartojimą.
Nuo podagros vartojami preparatai		
Kolchicinas Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis teoriniais samprotavimais, kolchicino koncentracija gali padidėti, jeigu jo vartojama kartu su tipranaviru ir maža ritonaviro doze, kadangi tipranaviras/ritonaviras slopina CYP 3A ir P-gp. Vis dėlto kolchicino koncentracijos sumažėjimo atmesti negalima, kadangi tiek tipranoviras, tiek ritonaviras gali indukuoti CYP 3A ir P-gp. Kolchicinas yra CYP 3A4 ir P-gp (nešiklio iš žarnų ląstelių) substratas.	Jeigu būtina gydyti Aptivus/ritonaviru, pacientams, kurių inkstų ar kepenų funkcija normali, rekomenduojama mažinti kolchicino dozę arba nutraukti jo vartojimą (žr. 4.4 skyrių). Aptivus/ritonaviru gydomiems pacientams, kurių inkstų ar kepenų funkcija sutrikusi, kolchicino skirti negalima (žr. 4.3 skyrių).
Antibiotikai		
Klaritromicinas 500 mg 2 k./p.	Klaritromicino C_{max} ↔ Klaritromicino AUC ↑ 19% Klaritromicino C_{min} ↑ 68% 14-OH-klaritromicino C_{max} ↓ 97% 14-OH-klaritromicino AUC ↓ 97% 14-OH-klaritromicino C_{min} ↓ 95% Tipranaviro C_{max} ↑ 40% Tipranaviro AUC ↑ 66% Tipranaviro C_{min} ↑ 100% Tipranaviro/r sukeltas CYP 3A4 slopinimas ir klaritromicino sukeltas Pgp (žarnyno pernešiklio iš ląstelės) slopinimas.	Nors klaritromicino parametru pokyčiai laikomi kliniškai nereikšmingais, reikia atsižvelgti į 14-OH metabolito AUC sumažėjimą gydant <i>Haemophilus influenzae</i> sukeltą infekcinę ligą, kurios metu 14-OH metabolitas yra aktyviausias. Tipranaviro C_{min} padidėjimas gali būti kliniškai reikšmingas. Pacientus, kurie vartoja klaritromicino dozes, didesnes nei 500 mg du kartus per parą, reikia atidžiai sekti, ar neatsiranda klaritromicino ir tipranaviro toksinio poveikio požymių. Pacientams, kurių inkstų funkcija yra pablogėjusi, klaritromicino dozę reikėtų mažinti (žr. klaritromicino ir ritonaviro preparatų informacinę medžiagą).
Rifabutinas 150 mg 1 k./p.	Rifabutino C_{max} ↑ 70% Rifabutino AUC ↑ 190% Rifabutino C_{min} ↑ 114% 25-O-dezacetilrifabutino C_{max} ↑ 3,2	Įprastinę rifabutino dozę 300 mg/d rekomenduojama sumažinti 75% (t. y. vartoti po 150 mg kas antrą dieną arba 3 kartus per savaitę). Pacientus, gydomus rifabutinu ir Aptivus su

	<p>karto 25-O-dezacetilrifabutino AUC ↑ 21 kartą 25-O-dezacetilrifabutino C_{min} ↑ 7,8 karto</p> <p>Tipranaviro/r sukeltas CYP 3A4 slopinimas</p> <p>Kliniškai reikšmingo tipranaviro FK parametru pokyčio nepastebėta.</p>	<p>maža ritonaviro doze, reikia atidžiai sekti, ar neatsiranda nepageidaujami reiškiniai susiję su gydymu rifabutinu. Gali reikėti jo dozę mažinti dar daugiau.</p>
Rifampicinas	<p>Vartojant proteazių inhibitorių kartu su rifampicinu, gerokai sumažėja proteazių inhibitorių koncentracija. Galima manyti, kad vartojant tipranaviro ir mažą ritonaviro dozę kartu su rifampicinu, tipranaviro koncentracija sumažės žemiau optimalios, todėl sumažės virologinis atsakas ir išsivystys atsparumas tipranavirui.</p>	<p>Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su rifampicinu negalima (žr. 4.3 skyrių). Reikia galvoti apie kitus antimikobakterinius preparatus, pvz., rifabutiną.</p>
Antimaliariniai preparatai		
<p>Halofantrinas Lumefantrinas Sąveikos tyrimų neatlikta</p>	<p>Remiantis teoriniais samprotavimais manoma, kad tipranaviras, vartojamas su maža ritonaviro doze, turėtų padidinti halofantrino ir lumefantrino koncentraciją.</p> <p>Tipranaviro/r sukeltas CYP 3A4 slopinimas</p>	<p>Dėl preparatų metabolizmo ypatumų ir būdingo pavojaus sukelti <i>torsades de pointes</i>, vartoti halofantrino ir lumefantrino su Aptivus ir maža ritonaviro doze nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).</p>
Prieštraukuliniai preparatai		
<p>Karbamazepinas 200 mg 2 k./p.</p>	<p>Karbamazepinas visas* C_{max} ↑ 13% Karbamazepinas visas* AUC ↑ 16% Karbamazepinas visas* C_{min} ↑ 23% *Karbamazepinas visas = bendrai karbamazepinas ir epoksi-karbamazepinas (abu yra farmakologiškai aktyvios dalys).</p> <p>Manoma, kad viso karbamazepino FK parametru padidėjimas neturi klinikinė reikšmės.</p> <p>Tipranaviro C_{min} ↓ 61% (palyginti su žinomais duomenimis)</p> <p>Dėl tipranaviro koncentracijos sumažėjimo gali mažėti jo veiksmingumas.</p> <p>Karbamazepinas indukuoja CYP3A4.</p>	<p>Vartoti karbamazepino kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze reikia atsargiai. Didesnės karbamazepino dozės (>200 mg) gali dar labiau sumažinti tipranaviro koncentraciją plazmoje (žr. 4.4 skyrių).</p>

Fenobarbitalis Fenitoinas Sąveikos tyrimų neatlikta	Fenobarbitalis ir fenitoinas indukuoja CYP3A4.	Vartoti fenobarbitalio ir fenitoino kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).
Antispazminiai		
Tolterodine Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis teoriniais samprotavimais manoma, kad tipranaviras, vartojamas su maža ritonaviro doze, turėtų padidinti tolterodino koncentraciją. Tipranaviro/r sukeltas CYP 3A4 ir CYP 2D6 slopinimas	Vartoti kartu nerekomenduojama.
Endotelino receptorių antagonistai		
Bosentanas	Remiantis teoriniais samprotavimais manoma, kad bosentano koncentracija gali padidėti, vartojant jo su tipranaviru ir maža ritonaviro doze. Tipranaviro ir ritonaviro sukeltas CYP 3A4 slopinimas	Vartoti bosentano kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
HMG CoA reduktazės inhibitoriai		
Atorvastatinas 10 mg 1 k./p.	Atorvastatino C_{max} ↑ 8,6 karto Atorvastatino AUC ↑ 9,4 karto Atorvastatino C_{min} ↑ 5,2 karto Tipranaviras ↔ Tipranaviro/r sukeltas CYP 3A4 slopinimas	Vartoti atorvastatino kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze nerekomenduojama. Reikia galvoti apie kitų HMG CoA reduktazės inhibitorių, pvz., parvastatino, fluvastatino ar rosuvastatino, vartojimą (taip pat žr. 4.4 skyrių ir rosuvastatino ir parvastatino rekomendacijas). Tais atvejais, kai derinti būtina, negalima viršyti 10 mg atorvastatino paros dozės. Pradėti gydyti rekomenduojama mažiausia doze ir būtinas atidus kliniškinis stebėjimas (žr. 4.4 skyrių).
Rosuvastatinas 10 mg 1 k./p.	Rosuvastatino C_{max} ↑ 123% Rosuvastatino AUC ↑ 37% Rosuvastatino C_{min} ↑ 6% Tipranaviras ↔ Mechanizmas nežinomas.	Pradėti vartoti rosuvastatino kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze reikia nuo mažiausios rosuvastatino dozės (5 mg/d.) ir didinti ją iki gydomojo atsako. Kartu reikia rūpestingai kliniškai sekti, ar neatsiranda su rosuvastatino vartojimu susijusių simptomų, kaip nurodyta rosuvastatino aprašyme.
Pravastatinas Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis parvastatino ir rosuvastatino eliminacijos panašumais, galima manyti, kad TPV/r gali didinti parvastatino koncentraciją plazmoje. Mechanizmas nežinomas.	Pradėti vartoti parvastatino kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze reikia nuo mažiausios parvastatino dozės (10 mg/d.) ir didinti ją iki gydomojo atsako. Kartu reikia rūpestingai kliniškai sekti, ar neatsiranda su parvastatino vartojimu susijusių simptomų, kaip nurodyta parvastatino

		aprašyme.
Simvastatinas Lovastatinas Sąveikos tyrimų neatlikta	HMG CoA reduktazės inhibitorių simvastatino ir lovastatino metabolizmas labai priklauso nuo CYP3A.	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su simvastatinu ar lovastatinu negalima, nes didėja miopatijos, įskaitant rbdomiolizę, rizika (žr. 4.3 skyrių).
VAISTAŽOLIŲ PREPARATAI		
Jonažolė (<i>Hypericum perforatum</i>) Sąveikos tyrimų neatlikta	Kartu vartojami jonažolės (<i>Hypericum perforatum</i>) preparatai gali sumažinti tipranaviro koncentraciją plazmoje, nes jonažolė indukuoja vaistus metabolizuojančius fermentus.	Vaistažolių preparatų, kuriuose yra jonažolės, negalima derinti su Aptivus ir maža ritonaviro doze. Manoma, kad vartojant Aptivus ir ritonaviro kartu su jonažole, gali gerokai sumažėti tipranaviro ir ritonaviro koncentracija, tipranaviro koncentracija gali sumažėti žemiau optimalios, todėl gali sumažėti virologinis atsakas ir išsivystyti atsparumas tipranavirui.
Inhaliuojamieji beta agonistai		
Salmeterolis	Vartojant kartu su tipranaviru ir maža ritonaviro doze gali padidėti salmeterolio nepageidaujamo poveikio pavojus širdies ir kraujagyslių sistemai, įskaitant QT pailgėjimą, palpitacijas ir sinusinę tachikardiją. Tipranaviro ir ritonaviro sukeltas CYP 3A4 slopinimas	Vartoti kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze nerekomenduojama.
Geriamieji kontraceptikai / Estrogenai		
Etinilestradiolis 0,035 mg / Noretindronas 1,0 mg 1 k./p. (TPV/r 750/200 mg 2 k./p.)	Etinilestradiolio C_{max} ↓ 52% Etinilestradiolio AUC ↓ 43% Mechanizmas nežinomas. Noretindrono C_{max} ↔ Noretindrono AUC ↑ 27% Tipranaviras ↔	Vartoti kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze nerekomenduojama. Jei geriamieji estrogeniniai kontraceptikai vartojami kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze, reikia naudoti kitokias arba papildomas kontracepcijos priemones. Pacientes, vartojančias estrogenus kaip pakaitinį gydymą hormonais, reikia kliniškai sekti, ar neatsiranda estrogenų trūkumo simptomų (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
Fosfodiesterazės 5 (PDE5) inhibitoriai		
Sildenafilis Vardenafilis Sąveikos tyrimų neatlikta	Manoma, kad vartojant tipranaviro ir mažą ritonaviro dozę kartu su PDE5 inhibitoriais, gali gerokai padidėti PDE5 koncentracija ir sustiprėti PDE5 inhibitorių sukeliamas nepageidaujamas poveikis, įskaitant hipotenziją, regos pokyčius ir priapizmą.	Pacientams, vartojantiems Aptivus su maža ritonaviro doze, skirti fosfodiesterazės (PDE5) inhibitorių sildenafilio ar vardenafilio reikia ypač atsargiai. Saugi ir veiksminga dozė vartoti kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze nenustatyta. Didėja PDE5 inhibitorių sukeliamų nepageidaujamų reiškinių

	Tipranaviro ir ritonaviro sukeltas CYP 3A4 slopinimas	pavojus (įskaitant regos sutrikimus, hipotenziją, užsitęsusią erekciją ir nualpimą). Gydant plaučių arterinę hipertenziją, Aptivus/ritonavirą derinti su sildenafiliu negalima.
Tadalafilis 10 mg 1 k./p.	Tadalafilio pirmosios dozės C_{max} ↓ 22% Tadalafilio pirmosios dozės AUC ↑ 133% Tipranaviro/r sukeltas CYP 3A4 slopinimas ir indukcija Tadalafilio pusiausvyrinė C_{max} ↓ 30% Tadalafil pusiausvyrinė AUC ↔ Kliniškai reikšmingo tipranaviro FK parametrų pokyčių nepastebėta.	Rekomenduojama skirti tadalafilio ne anksčiau kaip po 7 dienų po Aptivus ir ritonaviro vartojimo. Saugi ir veiksminga dozė vartoti kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze nenustatyta. Didėja PDE5 inhibitorių sukeliama nepageidaujama reiškinų pavojus (įskaitant regos sutrikimus, hipotenziją, užsitęsusią erekciją ir nualpimą).
Narkotiniai analgetikai		
Metadonas 5 mg 1 k./p.	Metadono C_{max} ↓ 55% Metadono AUC ↓ 53% Metadono C_{min} ↓ 50% R-metadono C_{max} ↓ 46% R-metadono AUC ↓ 48% S-metadono C_{max} ↓ 62% S-metadono AUC ↓ 63% Mechanizmas nežinomas.	Reikia sekti, ar pacientams neatsiranda opiatų nutraukimo sindromas. Metadono dozę gali tekti didinti.
Meperidinas Sąveikos tyrimų neatlikta	Manoma, kad tipranaviras su maža ritonaviro doze mažina meperidino koncentraciją ir didina metabolito normeperidino koncentraciją.	Didinti dozę ir ilgai vartoti meperidino kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze nerekomenduojama, nes didėja metabolito normeperidino koncentracija. Šis metabolitas turi ir analgetinį, ir CNS jaudinantį poveikį (gali sukelti traukulius).
Buprenorfinas/Naloksonas	Buprenorfinas ↔ Norbuprenorfino AUC ↓ 79% Norbuprenorfino C_{max} ↓ 80% Norbuprenorfino C_{min} ↓ 80%	Aptivus ir maža ritonaviro dozė gali sumažinti kartu vartojamo buprenorfino/naloksono klinikinį veiksmingumą, nes mažina aktyvaus metabolito norbuprenorfino koncentraciją. Todėl reikia stebėti, ar pacientams neprasideda opiatų nutraukimo sindromas.
Imunodepresantai		
Ciklosporinas Takrolimuzas Sirolimuzas Sąveikos tyrimų neatlikta	Vartojant kartu su tipranaviru ir maža ritonaviro doze, ciklosporino, takrolimuzo ar sirolimuzo koncentracijų negalima numatyti dėl prieštaringo tipranaviro ir mažos ritonaviro dozės poveikio CYP 3A ir Pgp.	Rekomenduojama dažniau tikrinti šių preparatų koncentraciją, kol nusistovės jų koncentracija kraujyje.

Preparatai nuo trombozės		
Varfarinas 10 mg 1 k./p.	<p>Pirmoji tipranaviro/r dozė: S-varfarino C_{max} ↔ S-varfarino AUC ↑ 18%</p> <p>Nusistovėjus tipranaviro/r pusiausvyrai: S-varfarino C_{max} ↓ 17% S-varfarino AUC ↓ 12%</p> <p>Pirmoji tipranaviro/r dozė – CYP 2C9 slopinimas, nusistovėjus tipranaviro/r pusiausvyrai – CYP 2C9 indukcija</p>	Vartojant Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su varfarinu, gali keistis INR (tarptautinio norminio santykio) reikšmės ir pasireikšti trombogeninis poveikis arba didėti kraujavimo rizika. Rekomenduojama sekti kliniką ir tikrinti INR, jei varfarinas ir tipranaviras vartojami kartu.
Antacidiniai preparatai		
Antacidiniai preparatai, kurių pagrindas yra aliuminis ir magnis 1 kartą per dieną	<p>Tipranaviro C_{max} ↓ 25% Tipranaviro AUC ↓ 27%</p> <p>Mechanizmas nežinomas.</p>	Tarp Aptivus su maža ritonaviro doze vartojimo ir antacidinių preparatų vartojimo turi būti ne mažiau kaip 2 val. tarpas.
Protonų siurblio inhibitoriai (PPI)		
Omeprazolas 40 mg 1 k./p.	<p>Omeprazolo C_{max} ↓ 73% Omeprazolo AUC ↓ 70%</p> <p>Panašus poveikis pastebėtas ir S-enantiomerui ezomeprazolui.</p> <p>Tipranaviro/r sukelta CYP 2C19 indukcija Tipranaviras ↔</p>	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su omeprazolu ar ezomeprazolu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jei tai neišvengiama, reikia galvoti apie omeprazolo ar esomeprazolo dozės didinimą, remiantis klinikiniu atsaku į gydymą. Nėra duomenų, rodančių, kad omeprazolo ar esomeprazolo dozės didinimas įveiks pastebėtą farmakokinetinę sąveiką. Didžiausios rekomenduojamos omeprazolo ar esomeprazolo dozės nurodytos atitinkamo preparato informacinėje medžiagoje. Tipranaviro ir ritonaviro dozių keisti nereikia.
Lansoprazolis Pantoprazolis Rabeprazolis Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis metabolinėmis tipranaviro/r ir protonų siurblio inhibitorių savybėmis, galima tikėtis šių preparatų sąveikos. Dėl tipranaviro/r sukeltos CYP3A4 inhibavimo ir CYP2C19 indukcijos sunku nuspėti lansoprazolio ir pantoprazolio koncentraciją plazmoje. Dėl tipranaviro/r sukeltos CYP2C19 indukcijos rabeprazolio koncentracija plazmoje galėtų sumažėti.	Aptivus ir mažos ritonaviro dozės vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jei nusprendžiama, kad preparatus kartu vartoti būtina, tą galima daryti tik atidžiai stebint klinikinę paciento būklę.

H2 receptorių antagonistai		
Sąveikos tyrimų neatlikta	Duomenų apie H2 receptorių antagonistų vartojimą su tipranaviru ir maža ritonaviro doze nėra.	Manoma, kad galimas skrandžio pH padidėjimas dėl gydymo H2 receptorių antagonistais neturi įtakos tipranaviro koncentracijai plazmoje.
Antiaritminiai		
Amjodaronas Bepiridilis Chinidinas Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis teoriniais samprotavimais manoma, kad tipranaviras, vartojamas su maža ritonaviro doze, turėtų padidinti amjodarono, biperidilio ir chinidino koncentraciją. Tipranaviro/r sukeltas CYP 3A4 slopinimas	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su amiodaronu, biperidiliu ir chinidinu negalima dėl galimų sunkių ir (ar) gyvybei grėšiančių pasekmių (žr. 4.3 skyrių).
Flekainidas Propafenonas Metoprololis (vartojamas širdies nepakankamumo atveju) Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis teoriniais samprotavimais manoma, kad tipranaviras, vartojamas su maža ritonaviro doze, gali padidinti flekainido, propafenono ir metoprololio koncentraciją. Tipranaviro/r sukeltas CYP 2D6 slopinimas	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su flekainidu, propafenonu ir metoprololiu negalima (žr. 4.3 skyrių).
Antihistamininiai		
Astemizolas Terfenadinas Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis teoriniais samprotavimais manoma, kad tipranaviras, vartojamas su maža ritonaviro doze, gali padidinti astemizolo ir terfenadino koncentraciją. Tipranaviro/r sukeltas CYP 3A4 slopinimas	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su astemizolu ar terfenadinu negalima dėl galimų sunkių ir (ar) gyvybei grėšiančių pasekmių (žr. 4.3 skyrių).
Skalsių dariniai		
Dihidroergotaminas Ergonovinas Ergotaminas Metilergonovinas Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis teoriniais samprotavimais manoma, kad tipranaviras, vartojamas su maža ritonaviro doze, gali padidinti dihidroergotamino, ergonovino, ergotamino ir metilergonovino koncentraciją. Tipranaviro/r sukeltas CYP 3A4 slopinimas	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su dihidroergotaminu, ergonovinu, ergotaminu ir metilergonovinu negalima dėl galimų sunkių ir (ar) gyvybei grėšiančių pasekmių (žr. 4.3 skyrių).
Virškinimo trakto motoriką veikiantieji		
Cizapridas Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis teoriniais samprotavimais manoma, kad tipranaviras, vartojamas su maža ritonaviro doze, gali padidinti cizaprido koncentraciją. Tipranaviro/r sukeltas CYP 3A4 slopinimas	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su cizapridu negalima dėl galimų sunkių ir (ar) gyvybei grėšiančių pasekmių (žr. 4.3 skyrių).

Antipsichotikai		
Pimozidas Sertindolis Ketiapienas Lurazidonas Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis teoriniais samprotavimais manoma, kad tipranaviras, vartojamas su maža ritonaviro doze, gali padidinti pimozido, sertindolio, ketiapieno ir lurazidono koncentraciją. Tipranaviro/r sukeltas CYP 3A4 slopinimas	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su pimozidu, sertindoliu, ketiapienu ar lurazidono negalima dėl galimų sunkių ir (ar) gyvybei gresiančių pasekmių, įskaitant ir komą (žr. 4.3 skyrių).
Raminamieji ir migdomieji		
Midazolamas 2 mg 1 k./p. (į veną)	Pirmoji tipranaviro /r dozė: Midazolamo C_{max} ↔ Midazolamo AUC ↑ 5,1 karto Nusistovėjus tipranaviro/r pusiausvyrai: Midazolamo C_{max} ↓ 13% Midazolamo AUC ↑ 181%	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su geriamuoju midozalamu negalima (žr. 4.3 skyrių). Jei Aptivus ir ritonaviro vartojama su injekciniu midozalamu, reikia atidžiai sekti klinikinę paciento būklę, ar nepasireiškia kvėpavimo slopinimas ir ilgalaikė sedacija, ir galvoti apie dozės koregavimą.
Midazolamas 5 mg 1 k./p. (per burną)	Pirmoji tipranaviro/r dozė: Midazolamo C_{max} ↑ 5,0 kartus Midazolamo AUC ↑ 27 kartus Nusistovėjus tipranaviro/r pusiausvyrai: Midazolamo C_{max} ↑ 3,7 karto Midazolamo AUC ↑ 9,8 karto Ritonaviras yra stiprus CYP3A4 inhibitorius, todėl veikia šio fermento metabolizuojamus vaistus.	
Triazolamas Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis teoriniais samprotavimais manoma, kad tipranaviras, vartojamas su maža ritonaviro doze, gali padidinti triazolamo koncentraciją. Tipranaviro/r sukeltas CYP 3A4 slopinimas	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su triazolamu negalima dėl galimų sunkių ir (ar) gyvybei gresiančių pasekmių (žr. 4.3 skyrių).
Nukleozidų analogų DNR polimerazės inhibitoriai		
Valacikloviras 500 mg viena dozė	Valacikloviro vartojimas kartu su tipranaviru ir maža ritonaviro doze kliniškai svarbių farmakokinetikos pokyčių nesukėlė. Tipranaviras ↔ Valacikloviras ↔	Valacikloviro ir Aptivus su maža ritonaviro doze galima vartoti nekeičiant dozių.

Alfa 1 adrenoreceptorių antagonistai		
Alfuzosinas	Remiantis teoriniais samprotavimais manoma, kad, vartojant alfuzosino kartu su tipranaviru ir maža ritonaviro doze, alfuzosino koncentracija gali padidėti ir sukelti hipotenziją. Tipranaviro ir ritonaviro sukeltas CYP 3A4 slopinimas	Vartoti alfuzosino kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze draudžiama.
Kiti preparatai		
Teofilinas Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis vaistų mišinio tyrimais, kurių metu kofeino (CYP 1A2 substrato) AUC sumažėjo 43%, manoma, kad tipranaviras su ritonaviru gali sumažinti teofilino koncentraciją. Tipranaviro/r sukelta CYP 1A2 indukcija	Kartu vartojant teofilino ir Aptivus su maža ritonaviro doze, pirmąsias dvi savaites teofilino koncentraciją plazmoje reikia sekti ir, jei reikia, jo dozę didinti.
Dezipraminas Sąveikos tyrimų neatlikta	Manoma, kad kartu vartojamas tipranaviras su maža ritonaviro doze dezipramino koncentraciją didina. Tipranaviro/r sukeltas CYP 2D6 slopinimas	Rekomenduojama mažinti dezipramino dozę ir sekti jo koncentraciją.
Digoksinas 0,25 mg 1 k./p. (į veną)	Pirmoji tipranaviro/r dozė Digoksino C_{max} ↔ Digoksino AUC ↔ Nusistovėjus tipranaviro/r pusiausvyrai Digoksino C_{max} ↓ 20% Digoksino AUC ↔	Digoksino koncentraciją serume rekomenduojama sekti, kol nusistovės pusiausvyra.
Digoksinas 0,25 mg 1 k./p. (per burną)	Pirmoji tipranaviro/r dozė Digoksino C_{max} ↑ 93% Digoksino AUC ↑ 91% Trumpalaikis tipranaviro/r sukeltas Pgp slopinimas, o nusistovėjus pusiausvyrai – tipranaviro/r sukelta Pgp indukcija Nusistovėjus tipranaviro/r pusiausvyrai Digoksino C_{max} ↓ 38% Digoksino AUC ↔	

<p>Trazodonas Sąveika tirta tik su ritonaviru</p>	<p>Farmakokinetinių tyrimų, atliktų su sveikais savanoriais, metu, kartu vartojant mažą ritonaviro dozę (200 mg 2 k./p.) ir vieną trazodono dozę, trazadono koncentracija plazmoje padidėjo (AUC padidėjo 2,4 karto). Šio tyrimo metu, kartu vartojant trazadoną ir ritonavirą, buvo pastebėti šie nepageidaujami reiškiniai: pykinimas, svaigulys, hipotenzija ir alpulis. Tačiau nežinoma, ar tipranaviro ir ritonaviro derinys gali didinti trazodono ekspoziciją.</p>	<p>Kartu vartoti preparatus reikia atsargiai ir reikia galvoti apie trazodono dozės mažinimą.</p>
<p>Bupropionas 150 mg 2 k./p.</p>	<p>Bupropiono C_{max} ↓ 51% Bupropiono AUC ↓ 56% Tipranaviro ↔</p> <p>Bupropiono koncentracijos plazmoje sumažėjimas tikriausiai priklauso nuo RTV sukeltos CYP2B6 ir UGT aktyvumo indukcijos.</p>	<p>Jei nusprendžiama, kad kartu vartoti bupropioną būtina, reikia atidžiai sekti bupropiono klinikinį veiksmingumą, bet neviršyti rekomenduojamos dozės, nepaisant indukcijos.</p>
<p>Loperamidas 16 mg 1 k./p.</p>	<p>Loperamido C_{max} ↓ 61% Loperamido AUC ↓ 51%</p> <p>Mechanizmas nežinomas Tipranaviro C_{max} ↔ Tipranaviro AUC ↔ Tipranaviro C_{min} ↓ 26%</p>	<p>Farmakodinaminės sąveikos tyrimas su sveikais savanoriais parodė, kad loperamidas, vartojamas kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze, nesukelia kliniškai reikšmingo kvėpavimo atsako į anglies dioksidą pokyčio. Klinikinė loperamido koncentracijos plazmoje sumažėjimo reikšmė nežinoma.</p>
<p>Flutikazono propionatas Sąveika tirta tik su ritonaviru</p>	<p>Klinikinių tyrimų metu sveikiems žmonėms vartojant ritonaviro 100 mg kapsules 2 k./p. ir flutikazono propionato 50 µg per nosį (4 k./p.) 7 dienas, flutikazono propionato koncentracija plazmoje reikšmingai padidėjo, o vidinio kortizolio koncentracija sumažėjo apie 86% (90% pasikliautinis intervalas 82–89 %). Galima manyti, kad poveikis būtų stipresnis flutikazoną inhaliuojant. Sisteminis kortikosteroidų poveikis, įskaitant Cushingo sindromą, ir antinksčių slopinimą, buvo pastebėtas pacientams, vartojantiems ritonaviro ir inhaliuojantiems arba vartojantiems į nosį flutikazono propionato. Taip gali atsitikti ir su kitais kortikosteroidais, kuriuos metabolizuoja P450 3A, pvz.. su budesonidu.</p>	<p>Vartoti šių gliukokortikoidų kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze nerekomenduojama, nebent jei laukiama nauda nusvertų sisteminio kortikosteroidų poveikio riziką (žr. 4.4 skyrių). Reikia svarstyti gliukokortikoidų dozės mažinimą, kartu atidžiai sekant vietinį ir sisteminį poveikį, arba pereiti prie kito gliukokortikoido, kuris nėra CYP3A4 substratas (pvz., beklametazonas). Be to, nutraukiant gliukokortikoidų vartojimą, dozę reikia mažinti laipsniškai per ilgesnį laiką. Didelės sisteminės flutikazono ekspozicijos poveikis ritonaviro koncentracijai plazmoje dar nežinomas.</p>

	Nežinoma, ar tipranaviro ir ritonaviro derinys gali labiau padidinti flutikazono ekspoziciją.	
--	---	--

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Tarp tipranaviro ir geriamųjų kontraceptikų pasireiškia nepageidaujama sąveika, todėl gydymo metu reikia naudoti kitą veiksmingą ir saugų kontracepcijos metodą (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie tipranaviro vartojimą moterų nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Nėščioms moterims tipranaviro galima vartoti tik tuomet, jeigu manoma, kad nauda bus didesnė už žalą vaisiui.

Žindymas

ŽIV užsikrėtusioms motinoms žindyti kūdikio jokia būdu negalima, kad jo neužkrėstų, todėl ir Aptivus vartojančioms motinoms žindyti draudžiama.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie tipranaviro įtaką vaisingumui nėra. Iki klinikiniai tipranaviro tyrimai jokio nepageidaujamo poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kai kuriems Aptivus vartojantiems pacientams pasireiškė svaigulys, somnolencija ir nuovargis, todėl reikia laikytis atsargumo vairuojant automobilį ar valdant mechanizmus. Jeigu atsiranda nuovargis, svaigulys ar somnolencija, pacientas turi atsakyti galimai pavojingo darbo, pvz., vairavimo ar mechanizmų valdymo.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Tarp dažniausių nepageidaujamų Aptivus reakcijų buvo nusiskundimai virškinimo trakto sutrikimais, tokiais kaip viduriavimas ir pykinimas, o taip pat hiperlipidemija. Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos buvo kepenų funkcijos pablogėjimas ir toksinis poveikis kepenims. Intrakranijinės hemoragijos atvejai buvo pastebėti tik vaistiniam preparatui esant rinkoje (žr. 4.4 skyrių).

Aptivus, vartojamas su maža ritonaviro doze, gali sukelti pastebimą toksinį poveikį kepenims. III fazės RESIST tyrimų metu vartojant tipranaviro ir ritonaviro, transaminazių kiekis padidėjo reikšmingai dažniau, negu lyginamojoje grupėje. Ligonius, gydomus Aptivus su ritonaviru, reikia atidžiai stebėti (žr. 4.4 skyrių).

Apie Aptivus ir mažos ritonaviro dozės vartojimą pacientams, užsikrėtusiems hepatitu B ar C, duomenų yra nedaug, todėl tokiems pacientams šiuos preparatus reikia vartoti atsargiai. Aptivus su maža ritonaviro doze galima vartoti tik tuomet, jei laukiama nauda viršija galimą pavojų. Be to, reikia dar atidžiau sekti klinikinę būklę ir laboratorinių tyrimų duomenis.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos iš ŽIV-1 klinikinio tyrimo duomenų, remiasi visais II ir III fazės bandomaisiais tyrimais, kurių metu suaugę žmonės (n=1397) buvo gydyti 500 mg tipranaviro ir 200 mg

ritonaviro dozėmis du kartus per parą. Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos žemiau pagal organų sistemų klases ir dažnį, suskirstytą į šias kategorijas:
 labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $<1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$),
 reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$).

Nepageidaujamų reakcijų, susijusių su Aptivus vartojimu, santraukos lentelė pagrįsta klinikiniais tyrimais ir patirtimi vaistiniam preparatui esant rinkoje.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Nedažni	Neutropenija, anemija, trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Nedažni	Padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažni	Hipertrigliceridemija, hiperlipidemija
Nedažni	Anoreksija, sumažėjęs apetitas, sumažėjęs svoris, hiperamilazemija, hipercholesterolemija, cukrinis diabetas, hiperglikemija
Reti	Dehidracija
Psichikos sutrikimai	
Nedažni	Nemiga, miego sutrikimai
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni	Galvos skausmai
Nedažni	Svaigulys, periferinė neuropatija, mieguistumas
Reti	Intrakranijinė hemoragija*
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Nedažni	Dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Viduriavimas, pykinimas
Dažni	Vėmimas, vidurių pūtimas, pilvo skausmai, pilvo įtempimas, dispepsija
Nedažni	Gastroezofaginio reflukso liga, pankreatitas
Reti	Lipazės padidėjimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Nedažni	Kepenų fermentų (ALAT, ASAT) aktyvumo padidėjimas, citolizinis hepatitas, nenormalūs kepenų funkcijos mėginiai (ALAT, ASAT), toksinis hepatitas
Reti	kepenų nepakankamumas (įskaitant mirtinus atvejus), hepatitas, kepenų steatozė, hiperbilirubinemija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažni	Išbėrimas
Nedažni	Niežulys, egzantema

Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Nedažni	Mialgija, raumenų spazmai
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažni	Inkstų funkcijos sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažni	Nuovargis
Nedažni	Karščiavimas, į gripą panaši liga, negalavimas

*Informacijos šaltinio reikia ieškoti skyriaus „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“ poskyryje „Kraujavimas“

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Žemiau pateikti klinikiniai tipranaviro ir ritonaviro vartojimo saugumo požymiai (hepatotoksinis poveikis, hiperlipidemija, kraujavimas ir išbėrimas), kurie pasireiškė dažniau tipranaviru ir ritonaviru gydytiems ligoniams, negu RESIST tyrimų lyginamojo gydymo grupėje. Šių duomenų reikšmė dar ne visiškai ištirta.

Hepatotoksinis poveikis

Po 48 savaičių gydymo tipranaviru su ritonaviru 3-čio ir 4-to laipsnio ALAT sutrikimai pasireiškė 10% dažniau, o ASAT sutrikimai 3,4% dažniau negu lyginamojoje grupėje. Daugiavariacinė analizė parodė, kad šio padidėjimo rizikos faktoriai buvo pradinis ALAT ar ASAT kiekio padidėjimas virš DAIDS 1 laipsnio ir kartu hepatitas B ar C. Dauguma ligonių gydymą tipranaviru ir ritonaviru galėjo tęsti.

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais vaistinais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Hiperlipemija

3–4 laipsnio trigliceridų kiekio padidėjimas tipranaviro ir ritonaviro grupėje buvo dažnesnis negu lyginamojoje grupėje. 48-ąją savaitę padidėjimo dažnis tipranaviro ir ritonaviro grupėje buvo 25,2%, o lyginamojoje grupėje – 15,6%.

Kraujavimas

Ši nepageidaujama reakcija buvo nustatyta poregistracinės stebėsenos metu, tačiau atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų (n = 6300) metu ji nepastebėta.

RESIST tyrimuose dalyvaujančių ligonių, gydomų tipranaviru ir ritonaviru, rizika kraujuoti buvo didesnė. 24-ąją savaitę santykinė rizika buvo 1,98 (95% CI=1,03; 3,80). 48-ąją savaitę santykinė rizika sumažėjo iki 1,27 (95% CI=0,76; 2,12). Ypatingo kraujavimų pobūdžio nepastebėta, ir krešumo rodiklių skirtumo tarp gydomų grupių nenustatyta. Šių duomenų reikšmė stebima toliau.

Buvo gauta pranešimų apie mirtinus ir nemirtinus intrakranijinės hemoragijos (IKH) atvejus, įvykusius pacientams, gydomiems tipranaviru. Daugelis šių pacientų turėjo kitų sveikatos sutrikimų arba kartu vartojo kitus preparatus, kurie galėjo sukelti šiuos sutrikimus ar prisidėti prie jų. Tačiau kai kuriais atvejais negalima atmesti ir tipranaviro įtakos. Kokių nors būdingų hematologinių ar krešėjimo pakitimų nebuvo pastebėta nei apskritai, nei prieš IKH išsivystymą. Todėl šiuo metu įprastiniai krešėjimo rodiklių tyrimai nėra būtini pacientams, vartojantiems Aptivus.

Anksčiau buvo pastebėta, kad pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV sukelta liga (AIDS) (tokie buvo Aptivus klinikinio tyrimo metu gydyti pacientai), yra didesnis IKH pavojus.

Išbėrimas

Sąveikos tyrimai, atlikti su moterimis, vartojančiomis tipranaviro ir mažą ritonaviro dozę su etinilestradioliu ar noretindronu, parodė, kad labai dažnai atsiranda nesunkus išbėrimas. Vartojant tipranaviro ir ritonaviro RESIST tyrimų metu, išbėrimo pavojus buvo panašus kaip ir lyginamosios grupės (16,3% ir 12,5%, atitinkamai, žr. 4.4 skyrių). Klinikinės tipranaviro vystymo programos metu nei Stevens-Johnsono sindromo, nei toksinės epidermio nekrolizės nepastebėta.

Laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiai

Didesni (3-čio ir 4-to laipsnio) klinikinių laboratorinių tyrimų duomenų nukrypimai nuo normos, pasireiškę ne mažiau kaip 2% pacientų RESIST-1 ir RESIST-2 III fazės klinikinių tyrimų metu po 48 savaičių, tipranaviro ir ritonaviro grupėje buvo šie: padidėjęs ASAT kiekis (6,1%), padidėjęs ALAT kiekis (9,7%), padidėjęs amilazės kiekis (6,0%), padidėjęs cholesterolio kiekis (4,2%), padidėjęs trigliceridų kiekis (24,9%) ir sumažėjęs leukocitų kiekis (5,7%).

Vartojant proteazių inhibitorių, ypač kartu su nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais, pastebėta kreatinfosfokinazės (CPK) padaugėjimo, mialgijos, miozito ir retai rbdomiolizės atvejų.

Pradedant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (CART), ŽIV užsikrėtusiems ligoniams, kuriems yra sunkus imuniteto nepakankamumas, gali prasidėti uždegimas, t.y. reakcija į simptomų nesukėlusius ar užsilikusius gretutinių ligų sukėlėjus. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių). RESIST tyrimų metu buvo pastebėta virusinių infekcinių ligų paprastosios (*herpes simplex*) ir juostinės pūslelinės (*herpes zoster*) suaktyvėjimas.

Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba ilgai taikomas sudėtinis antiretrovirusinis gydymas (CART). Tačiau tokių atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Atviro tipranaviro ir ritonaviro dozių nustatymo tyrimo metu 28 vaikai, kurių amžius buvo 12 metų ar daugiau, vartojo Aptivus kapsules (tyrimas 1182.14). Apskritai nepageidaujamos reakcijos buvo panašios į suaugusių žmonių, bet vėmimas, išbėrimas ir karščiavimas buvo dažniau negu suaugusiems žmonėms. Dažniausios pastebėtos vidutinio sunkumo ar sunkios reakcijos per 48 savaites pateiktos žemiau.

Dažniausios vidutinio sunkumo ar sunkios nepageidaujamos reakcijos 12-18 metų vaikams, vartojusiems Aptivus kapsules (reakcijos pastebėtos 2 ar daugiau vaikams; tyrimas 1182.14; 48 savaičių analizė; pilnos analizės duomenų rinkinys)

Iš viso gydyta pacientų (N)	28
Atvejai [N(%)]	
Vėmimas/ raugėjimas	3 (10,7)
Pykinimas	2 (7,1)
Pilvo skausmas ¹	2 (7,1)
Išbėrimas ²	3 (10,7)
Nemiga	2 (7,1)
ALAT padidėjimas	4 (14,3)

¹ Įskaitant pilvo skausmą (N=1) ir dispepsiją (N=1).

² Išbėrimas apima vieną ar kelis terminus, kuriems teikiama pirmenybė: erupcija, dėmėtasis išbėrimas, mazgelinis išbėrimas, eritema, dėmėtasis mazgelinis išbėrimas, niežulinis išbėrimas, dilgėlinė.

Pranešimas apie įtariamą nepageidaujamą reakciją

Svarbu pranešti apie įtariamą nepageidaujamą reakciją po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamą nepageidaujamą reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Apie tipranaviro perdozavimą žmonėms duomenų yra labai mažai. Būdingi perdozavimo požymiai ir simptomai nežinomi. Paprastai perdozavimas gali lemti nepageidaujamų reakcijų padažnėjimą ir pasunkėjimą.

Tipranaviro priešnuodžio nėra. Gydyti reikia bendrosiomis palaikomosiomis priemonėmis, sekant gyvybines funkcijas ir stebint ligonio klinikinę būklę. Jei reikia, neabsorbuotą tipranavirą galima pašalinti sukeltant vėmimą ar plaunant skrandį. Neabsorbuotą medžiagą šalinti galima ir aktyvinta anglimi. Kadangi tipranaviras stipriai jungiasi su baltymais, dialize pašalinti daug medikamento tikriausiai neįmanoma.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio vartojimo antivirusiniai preparatai, proteazių inhibitoriai, ATC kodas – J05A E09.

Veikimo mechanizmas

Žmogaus imunodeficito virusas (ŽIV-1) koduoja aspartilproteazę, kuri yra būtina viruso pirmapradžiam baltymui skaidyti ir bręsti. Tipranaviras yra nepeptidinis ŽIV-1 proteazės inhibitorius, kuris slopina viruso replikaciją, nes stabdo viruso dalelių brendimą.

Antivirusinis poveikis *in vitro*

Ūminiai T ląstelių užkrėtimo modeliai parodė, kad tipranaviras slopina laboratorinių ir klinikinių ŽIV-1 padermių replikaciją. Jo 50% ir 90% efektyvi koncentracija (EC_{50} ir EC_{90}) yra atitinkamai 0,03–0,07 μM (18–42 ng/ml) ir 0,07–0,18 μM (42–108 ng/ml). Tipranaviras *in vitro* veikia daugelį išskirtų ŽIV-1 M grupės ne B poeilio virusų (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Išskirti O grupės ir HIV-2 virusai *in vitro* buvo mažiau jautrūs tipranavirui, jų EC_{50} buvo atitinkamai 0,164–1 μM ir 0,233–0,522 μM . Jungimosi su baltymais tyrimai parodė, kad tipranaviro antivirusinis aktyvumas sumažėja vidutiniškai 3,75 karto, jei aplinkoje yra žmogaus serumo.

Atsparumas

Atsparumas tipranavirui *in vitro* formuojasi lėtai ir sudėtingai. Vieno atsparumo tyrimo eksperimento *in vitro* metu po 9 mėnesių buvo išskirtas 87 kartus atsparesnis ŽIV-1, kuriame buvo įvykę 10 proteazės mutacijų: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A 71V, V82L, I84V ir dar *gag* poliproteino CA/P2 skaidymo vietoje. Atvirkštiniai genetiniai eksperimentai parodė, kad reikia 6 proteazės mutacijų (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V), kad atsparumas tipranavirui taptų daugiau kaip 10 kartų didesnis, o visų 10 mutacijų genotipas įgijo 69 kartus didesnę atsparumą. Tarp atsparumo tipranavirui laipsnio ir virusų replikacinio pajėgumo *in vitro* yra atvirkštinė koreliacija. Tris ir daugiau kartų atsparesnių tipranavirui rekombinantinių virusų augimo greitis yra lėtesnis negu 1% įprastinių ŽIV-1 virusų augimo greičio tokiomis pačiomis sąlygomis. Tipranavirui atsparūs virusai, kilę *in vitro* iš įprastinių ŽIV-1, yra mažiau jautrūs proteazių inhibitoriams ampenavirui, atazanavirui, indinavirui, lopinavirui, nelfinavirui ir ritonavirui, bet lieka jautrūs sakvinavirui.

Atlikus pradinių ir gydymo paveiktų genotipų, išskirtų visų klinikinių tyrimų metu, dauginę laipsnišką regresinę analizę, nustatyta, kad su sumažėjusiu jautrumu tipranavirui ir sumažėjusiu per 48 savaites poveikiu virusų kiekiui yra susijusios 16 aminorūgščių: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D ir 84V. Klinikinėms virusų padermėms, kurios tapo ≥ 10 kartų mažiau jautrios tipranavirui, buvo įvykusios ne mažiau kaip 8 su tipranaviru susijusios mutacijos. II ir III fazės klinikiniai tyrimai, atlikti su 276 ligoniais parodė, kad pagrindinės mutacijos, gydant

tipranaviru, yra L33F/I/V, V82T/L ir I84V. Paprastai reikia jų visų trijų, kad jautrumas preparatui sumažėtų. Mutacijos 82 padėtyje vyksta dviem būdais: vienas, iš jau esančios mutacijos 82A atrenkant 82T, kitas – iš įprastinių 82V atrenkant 82L.

Kryžminis atsparumas

Antivirusinis tipranaviro poveikis išlieka (atsparumas jam padidėjęs mažiau kaip 4 kartus) daugumai ŽIV-1 klinikinių padermių, kurios tapo mažiau jautrios po gydymo šiuo metu pripažintais proteazių inhibitoriais: amprenaviru, atazanaviru, indinaviru, lopinaviru, nelfinaviru ir sakvinaviru. Daugiau kaip 10 kartų padidėjęs atsparumas tipranavirui pasitaiko nedažnai, mažiau kaip 2,5% tirtų virusų, kurie buvo išskirti iš daugelio peptidinių proteazių inhibitorių gydytų pacientų organizmo.

EKG vertinimas

Tipranaviro ir mažos ritonaviro dozės poveikis QTcF intervalui buvo išmatuotas tyrimo, kuriame dalyvavo 81 sveikas žmogus. Tiriamieji asmenys 2,5 paros kasdien du kartus per parą vartojo šių preparatų: tipranaviro ir ritonaviro (500/200 mg), tipranaviro ir ritonaviro, esant tipranaviro dozei didesnei už gydomąją (750/200 mg), ir placebo/ritonaviro (-/200 mg.). Atlikus korekciją pagal pradinę būklę ir placebo, nustatyta, kad didžiausias QTcF vidurkio pokytis buvo 3,2 ms (vienpusis 95% viršutinis PI: 5,6 ms), vartojant 500/200 mg dozę, ir 8,3 ms (vienpusis 95% viršutinis PI: 10,8 ms), vartojant dozę, viršijančią gydomąją (750/200 mg). Taigi, gydomoji tipranaviro dozė su maža ritonaviro doze nepailgina QTc intervalo, bet dozė, viršijanti gydomąją, gali ją pailginti.

Klinikiniai farmakodinaminiai duomenys

Ši indikacija yra paremta dviejų III fazės tyrimų, atliktų su suaugusiais pacientais, kurie prieš tai buvo gydyti keliais antiretrovirusiniais preparatais (vidutinis jų skaičius – 12) ir kurių virusas buvo atsparus proteazės inhibitoriams, bei vieno II fazės tyrimo, kurio metu buvo nustatinėjama Aptivus farmakokinetika 12-18 metų paauglių pacientų, daugiausia jau patyrusių gydymą, organizme bei saugumas ir veiksmingumas jiems, rezultatais.

Toliau pateikti klinikiniai rezultatai, gauti išanalizavus RESIST-1 ir RESIST-2 tyrimų 48 savaičių duomenis, rodančius poveikį ŽIV RNR koncentracijai plazmoje ir CD4 ląstelių kiekiui. RESIST-1 ir RESIST-2 yra dar tebevykstantys, atviri (angl. *open-label*), daugiacentriai atsitiktiniu būdu parinktų, ŽIV užsikrėtusių, gydytų trijų klasių preparatais ligonių tyrimai. Jų metu vertinamas sudėtinis gydymas tipranaviru (500 mg) ir ritonaviru (200 mg), vartojamais du kartus per parą, ir optimizuotu foniniu režimu OBR (angl. *optimized background regimen*), parinktu kiekvienam pacientui, atsižvelgiant į genotipinio atsparumo mėginį ir ligos istoriją. Buvo lyginamas ritonaviro skatinamas proteazių inhibitorius, parinktas kiekvienam ligoniui atskirai, ir OBR. Buvo parenkamas ritonaviro skatinamas proteazių inhibitorius sakvinaviras, amprenaviras, indinaviras arba lopinaviras.

Visi pacientai jau buvo gydyti proteazių inhibitoriais ne mažiau kaip dviem būdais ir pradėdant tyrimą jų gydymas proteazių inhibitoriais buvo neveiksmingas. Tyrimo pradžioje turėjo būti bent viena pirminė proteazės genų mutacija 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V ar 90M, bet ne daugiau kaip dvi kodonų 33, 82, 84 ar 90 mutacijos.

Po 8 savaičių lyginamosios grupės ligoniai, kuriems, remiantis protokolo kriterijais, trūko pradinio antivirusinio poveikio, turėjo galimybę nutraukti gydymą ir pereiti prie gydymo tipranaviru su ritonaviru atskiro pakeisto tyrimo metu.

Atlikta pirminė 1483 ligonių analizė. Jų vidutinis amžius buvo 43 metai (17–80 metų), 86% buvo vyrų, 75% baltųjų, 13% juodaodžių ir 1% azijiečių. Tipranaviro vartojusių pacientų ir lyginamosios grupės ligonių vidutiniai pradiniai duomenys atitinkamai buvo tokie: CD4 ląstelių kiekis – 158 ląstelės/mm³ (1–1893 ląstelės/mm³) ir 166 ląstelės/mm³ (1–1184 ląstelės/mm³), ŽIV-1 RNR kiekis plazmoje – 4,79 log₁₀ kopijos/ml (2,34–6,52 log₁₀ kopijos/ml) ir 4,80 log₁₀ kopijos/ml (2,01–6,76 log₁₀ kopijos/ml).

Pacientai buvo anksčiau gydyti vidutiniškai šešiais NRTI, vienu NNRTI ir keturiais PI. Bendrai 67% abiejų tyrimo grupių pacientų virusai buvo atsparūs ir 22% turbūt atsparūs parinktiems lyginamiesiems proteazių inhibitoriams. Iš viso 10% pacientų anksčiau vartojo enfuvirtido. Iš pacientų organizmo pradžioje išskirtiems ŽIV-1 buvo įvykę vidutiniškai 16 ŽIV-1 proteazės genų mutacijų, įskaitant vidutiniškai 3 iš pirminių proteazės genų mutacijų D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V ir L90M. Apie 4% ligonių virusų kodonų 33, 82, 84 ir 90 mutacijų nebuvo, 24% buvo 82 kodono mutacijos (mažiau kaip 1% pacientų virusų mutacijos buvo V82L padėtyje) ir 90 kodono mutacijos, 18% buvo 84 ir 90 kodono mutacijos, 53% buvo nors viena pagrindinė 90 kodono mutacija. Vieno tipranaviro grupės paciento virusai turėjo 4 mutacijas. Daugumos tiriamųjų virusų mutacijos buvo susijusios su atsparumu ir NRTI, ir NNRTI. Pradinis fenotipinis jautrumas buvo įvertintas 454 pacientams. Nustatyta, kad įprastinių (angl. *wild type* – WT) virusų jautrumas buvo sumažėjęs: tipranavirui 2 kartus, amprenavirui 12 kartų, atazanavirui 55 kartus, indinavirui 41 kartą, lopinavirui 87 kartus, nelfinavirui 41 kartą, ritonavirui 195 kartus, sakvinavirui 20 kartų.

Sudėtinio 48 savaičių gydymo poveikis (sudėtinė baigtis, apibūdinama kaip pacientų dalis, kuriai buvo patvirtintas ≥ 1 log RNR sumažėjimas, palyginti su pradiniu kiekiu, ir nebuvo nesėkmingo gydymo požymių) buvo 34% tipranaviro ir ritonaviro grupėje ir 15% lyginamojoje grupėje. Žemiau pateiktoje lentelėje parodytas gydymo poveikis visiems ligoniams (vartojusiems ir nevartojusiems enfuvirtido), smulkiau nurodant proteazių inhibitorių FAS ir PP daliai pacientų, kurių virusų padermės buvo genotipiškai atsparios.

Gydymo poveikis* 48 savaitę (bendri anksčiau gydytų ligonių RESIST-1 ir RESIST-2 tyrimų duomenys)

RESIST tyrimas	Tipranaviras /RTV		CPI/RTV**		P reikšmė
	n (%)	N	n (%)	N	
Visi ligoniai					
FAS	255 (34,2)	746	114 (15,5)	737	<0,0001
PP	171 (37,7)	454	74 (17,1)	432	<0,0001
- vartoję ENF (FAS)	85 (50,0)	170	28 (20,7)	135	<0,0001
- nevartoję ENF (FAS)	170 (34,9)	576	86 (14,3)	602	<0,0001
Genotipiškai atsparūs					
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

* Sudėtinė baigtis, apibūdinanti ligonius, kuriems nustatytas 1 log RNR sumažėjimas, palyginti su pradiniu kiekiu, ir nenustatyta nesėkmingo gydymo požymių

** Lyginamieji PI ir RTV: 400 mg LPV ir 100 mg RTV du kartus per parą (n=358), 800 mg IDV ir 100 mg RTV du kartus per parą (n=23), 1000 mg SQV ir 100 mg RTV du kartus per parą arba 800 mg SQV ir 200 mg RTV du kartus per parą (n=162), 600 mg APV ir 100 mg RTV du kartus per parą (n=194)

Santrumpos: ENF Enfuvirtidas; FAS – pilna analizė, PP – viename protokole, APV/rtv – amprenaviras/ritonaviras, IDV/rtv – indinaviras/ritonaviras, LPV/rtv – lopinaviras/ritonaviras, SQV/rtv – sakvinaviras/ritonaviras, CPI/rtv – lyginamieji proteazių inhibitoriai/ritonaviras.

Vidutinis gydymo nesėkmės paaiškėjimo laikas abiejų 48 savaičių trukmės tyrimų bendrai buvo 115 dienų tipranaviro/ritonaviro grupėje ir 0 dienų lyginamojoje grupėje (jokio gydomojo poveikio nebuvo priskiriama 0 dienai).

Po 48 gydymo savaičių ligonių, kurių ŽIV-1 RNR buvo < 400 kopijų/ml, tipranaviro ir ritonaviro grupėje buvo 30%, lyginamųjų PI ir ritonaviro grupėje buvo 14%. Ligonų, kurių ŽIV-1 RNR buvo < 50 kopijų/ml, procentas Aptivus ir ritonaviro grupėje buvo 23%, lyginamųjų PI ir ritonaviro grupėje buvo 10%. Visų atsitiktiniu būdu parinktų gydymui ligonių vidutinis ŽIV-1 RNR pokytis iki 48-os gydymo savaitės buvo $-0,64 \log_{10}$ kopijų/ml pradinio kiekio atžvilgiu pacientams, gydomiems tipranaviru ir ritonaviru, palyginti su $-0,22 \log_{10}$ kopijų/ml pacientams, gydomiems lyginamaisiais PI ir ritonaviru.

Visų atsitiktiniu būdu parinktų gydymui ligonių vidutinis CD4+ ląstelių pokytis paskutinio matavimo metu iki 48-os gydymo savaitės buvo +23 ląstelės/ml pradinio kiekio atžvilgiu pacientams, gydomiems tipranaviru ir ritonaviru (N=740), palyginti su +4 ląstelėmis/ml pacientams, gydomiems lyginamaisiais PI ir ritonaviru (N=727).

Tipranaviro, vartojamo su maža ritonaviro doze, pranašumą prieš lyginamuosius proteazių inhibitorius, vartojamus su ritonaviru, 48-ąją savaitę rodo visi efektyvumo parametrai. Nenustatyta, kad tipranaviras būtų pranašesnis už kitus skatinamus proteazių inhibitorius pacientams, kurių virusų padermės buvo jautrios tiems inhibitoriams. RESIST duomenys taip pat rodo, kad tipranaviro, vartojamo su maža ritonaviro doze, gydomasis poveikis po 48 savaičių yra geresnis, jei į OBR yra įtrauktas ir genotipiškai prieinamas antivirusinis preparatas, pvz., enfuvirtidas.

Kol kas nėra kontroliuojamų tyrimų rezultatų, kurie nustatytų tipranaviro įtaką klinikiniam ŽIV ligos sunkėjimui.

Vaikų populiacija

ŽIV teigiami 2–18 metų vaikai buvo tiriami atviro daugiacentrio atsitiktinių imčių tyrimo metu (tyrimas 1182.14). Parinkti pacientai, kurių pradinė ŽIV-1 RNR koncentracija buvo ne mažesnė kaip 1500 kopijų/ml. Pacientai buvo suskirstyti pagal amžiaus grupes (nuo 2 iki < 6 metų, nuo 6 iki < 12 metų ir 12–18 metų) ir jiems atsitiktinai parinktas vienas iš dviejų tipranaviro/ritonaviro dozavimo režimų: $375 \text{ mg/m}^2/150 \text{ mg/m}^2$ dozė arba $290 \text{ mg/m}^2/115 \text{ mg/m}^2$ dozė. Kartu buvo gydoma ir bent dviem antiretrovirusiniais preparatais (ne proteazių inhibitoriais), tinkamiausiais pagal pradinį genotipinio atsparumo mėginį. Iš pradžių visi pacientai vartojo geriamąjį Aptivus tirpalą. 12 metų ir vyresni pacientai, kurie vartojo didžiausią $500 \text{ mg}/200 \text{ mg}$ dozę du kartus per parą, nuo 28-tos tyrimo dienos galėjo pereiti prie Aptivus kapsulių. Buvo vertinama farmakokinetika, saugumas ir tolerancija bei virologinis ir imunologinis atsakas per 48 savaites.

Duomenų apie Aptivus kapsulių veiksmingumą ir saugumą jaunesniems kaip 12 metų vaikams nėra. Aptivus kapsulės ir geriamasis tirpalas nėra biologiškai ekvivalentiški, todėl rezultatų, gautų gydant geriamuoju tirpalu, negalima ekstrapoliuoti kapsulėms (žr. taip pat 5.2 skyrių). Pacientams, kurių kūno paviršiaus plotas mažesnis kaip $1,33 \text{ m}^2$, pritaikyti dozę kapsulėmis neįmanoma.

Aptivus kapsulėmis gydomų vaikų pradiniai duomenys ir svarbiausi veiksmingumo rezultatai 48 savaitę pateikti lentelėse žemiau. Pateikti duomenys apie 29 pacientus, kurie perėjo prie kapsulių vartojimo per pirmąsias 48 savaites. Dėl tyrimo modelio trūkumų (pvz., neatsitiktinis perėjimas nusprendus gydytojui ar ligoniui) kapsulių ir geriamojo tirpalo poveikio lyginimas neturi prasmės.

12-18 metų pacientų, vartojusių kapsules, pradinės charakteristikos

Požymis		Reikšmė
Pacientų skaičius		29
Amžiaus vidurkis (metais)		15,1
Lytis	Vyrų (%)	48,3%
Rasė	Baltaodžių (%)	69,0%
	Juodaodžių (%)	31,0%
	Azijiečių (%)	0,0%
Pradinis ŽIV-1 RNR kiekis (log ₁₀ kopijų/ml)	Vidurkis (minimumas – maksimumas)	4,6 (3,0 – 6,8)
	VL > 100,000 kopijų/ml (%)	27,6%
Pradinis CD4+ kiekis (ląstelių/mm ³)	Vidurkis (minimumas – maksimumas)	330 (12 – 593)
	≤ 200 (%)	27,6%
Pradinis CD4+ ląstelių kiekis (%)	Vidurkis (minimumas – maksimumas)	18,5% (3,1% – 37,4%)
Ankstesnė ADI*	C kategorija (%)	29,2%
Ankstesnis gydymas	Bet koku ARV (%)	96,6%
	Vidutinis NRTI skaičius	5
	Vidutinis NNRTI skaičius	1
	Vidutinis PI skaičius	3

* AIDS apibūdinanti liga (angl. *AIDS defining illness*).

12-18 metų pacientų, vartojusių kapsules, svarbiausi veiksmingumo rezultatai 48 savaitę

Galutinė būklė	Rezultatas
Pacientų skaičius	29
Galutinis pirminis veiksmingumas: kai VL < 400 (%)	31,0%
Vidutinis pokytis pradinio kiekio atžvilgiu log ₁₀ ŽIV-1 RNR (kopijų/ml)	-0,79
Vidutinis pokytis pradinio kiekio atžvilgiu CD4+ ląstelių skaičius (ląstelių/mm ³)	39
Vidutinis pokytis pradinio kiekio atžvilgiu CD4+ ląstelių (%)	3%

Atsparumo tipranavirui analizė, atlikta anksčiau gydytiems ligoniams

Tipranavirio ir ritonavirio veiksmingumo laipsnis RESIST tyrimų metu buvo nustatomas, atsižvelgiant į pradinį tipranavirio genotipą ir fenotipą. Buvo nustatytas pradinio fenotipo jautrumo tipranavirui, pirminių PI mutacijų, proteazių 33, 82, 84 ir 90 kodonų mutacijų ir mutacijų, susijusių su atsparumu tipranavirui, ryšys su reakcija į gydymą tipranaviru ir ritonaviru.

Pastebėtina, kad RESIST pacientams buvo nustatyta specifinė pradinė mutacijų struktūra, turinti bent vieną pirminę proteazės genų kodonų 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V ar 90M mutaciją, bet ne daugiau kaip dvi kodonų 33, 82, 84 ar 90 mutacijas.

Buvo gauti tokie rezultatai.

- *Pirminės PI mutacijos*

Buvo atlikta analizė virusologinėms pasekmėms įvertinti, atsižvelgiant į tyrimų pradžioje buvusių pirminių PI mutacijų skaičių (bet kokius proteazės kodonų 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 ir 90 pokyčius). Poveikis buvo stipresnis tipranaviru ir ritonaviru gydomiems pacientams, negu pacientams, gydomiems lyginamaisiais PI bei ritonaviru ir naujai gydomiems ar negydomiems enfuvirtidu. Tačiau antivirusinis poveikis kai kuriems pacientams 4 – 8 savaitę ėmė silpnėti, jei jie nebuvo naujai gydomi enfuvirtidu.

- *Proteazės kodonų 33, 82, 84 ir 90 mutacijos*

Silpnesnis virusologinis poveikis buvo pastebėtas tokiems pacientams, kurių virusų padermės turėjo dvi ar daugiau ŽIV proteazės kodonų 33, 82, 84 ar 90 mutacijų ir kurie nebuvo naujai gydomi enfuvirtidu.

- *Mutacijos, susijusios su atsparumu tipranavirui*

Antivirusinis gydymo tipranaviru ir ritonaviru poveikis buvo vertinamas su tipranaviru susijusių mutacijų balais, remiantis pradiniu genotipu, nustatytu RESIST-1 ir RESIST-2 ligoniams. Balais buvo vertinama pradinė viruso proteazių seka, skaičiuojant 16 aminorūgščių, susijusių su sumažėjusiu jautrumu tipranavirui ar sumažėjusiu virusų kiekio pokyčiu (10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D ir 84V). Nustatyta, kad yra koreliacija tarp tipranavirio mutacijos balų ir gydomojo tipranavirio bei ritonavirio poveikio 48-ąją savaitę.

Balai buvo nustatyti atrinktiems RESIST pacientams, kurie buvo įtraukti į tyrimą, remiantis tam tikrais mutacijų kriterijais, todėl ekstrapoliuoti rezultatus platesnei populiacijai reikia atsargiai.

48-ąją savaitę, vartojant tipranavirio ir ritonavirio, gydymas buvo veiksmingesnis didesnei daliai pacientų, negu vartojant lyginamuosius proteazių inhibitorius ir ritonavirą beveik visiems galimiems pradinės būklės genotipinio atsparumo mutacijų deriniams (žr. lentelę žemiau).

RESIST pacientų dalis, kuriai 48-ąją savaitę gydymas buvo veiksmingas (nustatytas $\geq 1 \log_{10}$ kopijų/ml virusų kiekio sumažėjimas, palyginti su pradiniu kiekiu), atsižvelgiant į pradinį tipranavirio mutacijų balą ir enfuvirtido vartojimą

	Naujai gydomi ENF	Naujai negydomi ENF*
TPV mutacijų skaičiaus balai**	TPV/r	TPV/r
0; 1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
≥ 5	47%	13%
Visi pacientai	61%	29%

* Įskaitant pacientus, kurie nebuvo gydomi ENF ir pacientus, kurie anksčiau buvo gydomi ENF ir toliau tęsė gydymą

** ŽIV proteazės mutacijos L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D ar I84V padėtyse.

ENF – enfuvirtidas, TPV/r – tipranaviras su ritonaviru

Ilgalaikis ŽIV-1 RNR sumažėjimas iki 48-osios savaitės dažniausiai buvo pastebimas ligoniams, gydomiems tipranaviru bei ritonaviru ir naujai gydomiems enfuvirtidu. Jei pacientai, gydomi tipranaviru ir ritonaviru, nebuvo kartu naujai gydomi ir enfuvirtidu, gydymasis poveikis 48-ąją savaitę sumažėjo, palyginti su pacientais, kurie buvo naujai gydomi enfuvirtidu (žr. lentelę žemiau).

RESIST ligonių virusų kiekio vidutinis sumažėjimas, palyginti su pradiniu kiekiu, 48-ąją savaitę, atsižvelgiant į tipranaviro pradinės mutacijos balą ir enfuvirtido vartojimą

	Naujai gydomi ENF	Naujai negydomi ENF*
TPV mutacijų skaičiaus balai**	TPV/r	TPV/r
0; 1	-2,3	-1,6
2	-2,1	-1,1
3	-2,4	-0,9
4	-1,7	-0,8
≥ 5	-1,9	-0,6
Visi pacientai	-2,0	-1,0

* Įskaitant pacientus, kurie nebuvo gydomi ENF ir pacientus, kurie anksčiau buvo gydomi ENF ir toliau tęsė gydymą

** ŽIV proteazės mutacijos L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D ar I84V padėtyse.

ENF – enfuvirtidas, TPV/r – tipranaviras su ritonaviru

- *Fenotipinis atsparumas tipranavirui*

Padidėjęs pradinis tipranaviro fenotipinis išskirtų virusų pokytis, išreikštas kartais, koreliuoja su mažesniu antivirusiniu poveikiu. Išskirti virusai, kurių pradinis fenotipinis pokytis >0 – 3 kartai, laikomi jautriais, kurių pokytis >3 – 10 kartų, yra sumažėjusio jautrumo, kurių pokytis >10 kartų yra atsparūs.

Išvados apie tam tikrų mutacijų ar jų struktūros reikšmę gali keistis, atsiradus naujų duomenų, todėl rekomenduojama visuomet ieškoti einamosios interpretacijos sistemų, skirtų atsparumo mėginių rezultatams analizuoti.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kad tipranaviro, vartojamo 2 kartus per parą, koncentracija plazmoje taptų veiksminga, kartu būtina vartoti mažą ritonaviro dozę (žr. 4.2 skyrių). Ritonaviras veikia slopindamas kepenų citochromą P450 CYP3A, žarnyno glikoproteino P (Pgp) išsiurbimo siurblių ir, gal būt žarnyno citochromą P450 CYP3A. 113 neužsikrėtusių ŽIV sveikų vyrų ir moterų savanorių, vartojusių įvairias ritonaviro dozes, tyrimai parodė, kad ritonaviras didina tipranaviro AUC_{0-12h}, C_{max}, C_{min} ir sumažina jo klirensą. Vartojant 500 mg tipranaviro ir 200 mg ritonaviro dozes du kartus per parą, rytinės pusiausvyrinės mažiausios koncentracijos plazmoje geometrinis vidurkis būna 29 kartus didesnis už tą, kuris būna vartojant vien tipranaviro 500 mg du kartus per parą.

Absorbcija

Tipranaviro absorbcija žmogaus organizme yra ribota, nors tikslus jos kiekis nėra nustatytas. Tipranaviras yra Pgp substratas, silpnas Pgp inhibitorius ir stiprus Pgp induktorius. Duomenys rodo, kad nors ritonaviras yra Pgp inhibitorius, bendras Aptivus ir ritonaviro poveikis, vartojant rekomenduojamas jų dozes ir nusistovėjęs pusiausvyrai, yra Pgp indukcija. Didžiausia jo koncentracija plazmoje būna praėjus 1–5 val. po vartojimo ir priklauso nuo dozės. Pakartotinai pavartoto tipranaviro koncentracija plazmoje būna mažesnė, negu turėtų būti, sprendžiant iš vienkartinės dozės duomenų, turbūt dėl kepenų fermentų indukcijos. Daugumoje atvejų koncentracija plazmoje nusistovi po 7 vartojimo dienų. Nusistovėjęs pusiausvyrai, tipranaviro, vartojamo su maža ritonaviro doze, farmakokinetika yra tiesinė.

Vartojant 500 mg Aptivus kapsulių ir 200 mg ritonaviro du kartus per parą 2–4 savaites ir neribojant maisto, tipranaviro maksimali koncentracija plazmoje (C_{max}), praėjus maždaug 3 val. po vartojimo, moterims (n=14) buvo $94,8 \pm 22,8 \mu\text{M}$, o vyrams (n=106) – $77,6 \pm 16,6 \mu\text{M}$. Mažiausia pusiausvyrinė koncentracija prieš rytinę dozę moterims buvo $41,6 \pm 24,3 \mu\text{M}$, o vyrams – $35,6 \pm 16,7 \mu\text{M}$. 12 valandų laikotarpio tipranaviro AUC moterims buvo $851 \pm 309 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (CL=1,15 l/val.), vyrams – $710 \pm 207 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (CL=1,27 l/val.). Pusinės eliminacijos laiko vidurkis moterims buvo 5,5 val., vyrams – 6,0 val.

Maisto įtaka per burną pavartoto preparato absorbcijai

Maistas gerina toleranciją tipranavirui ir ritonavirui, todėl Aptivus ir mažą ritonaviro dozę reikia vartoti su maistu.

Tipranaviro, vartojamo su maža ritonaviro doze, absorbcija sumažėja vartojant antacidinių preparatų (žr. 4.5 skyrių).

Pasiskirstymas

Daugiau kaip 99,9% tipranaviro jungiasi su plazmos baltymais. Klinikinių tyrimų, atliktų su sveikais savanoriais ir ŽIV užsikrėtusiais žmonėmis, vartojusiais vien tipranaviro, analizė parodė, kad vidutinė nesusijungusio tipranaviro dalis plazmoje buvo panaši: sveikų savanorių – $0,015\% \pm 0,006\%$, ŽIV užsikrėtusių žmonių – $0,019\% \pm 0,076\%$. Bendra šių mėginių tipranaviro koncentracija plazmoje svyravo nuo 9 iki $82 \mu\text{M}$. Kai koncentracija buvo tokia, nesusijungusi tipranaviro frakcija nepriklausė nuo bendros vaisto koncentracijos.

Tipranaviro pasiskirstymo žmogaus smegenų skystyje ar spermoje tyrimų neatlikta.

Biotransformacija

Žmogaus kepenų mikrosomų tyrimai *in vitro* parodė, kad CYP3A4 yra pagrindinė CYP izoforma, dalyvaujanti tipranaviro metabolizme.

Geriamojo tipranaviro, pavartoto su ritonaviru, klirensas mažėja, gal būt dėl to, kad mažėja vaisto pirmo prasiskverbimo pro virškinimo traktą ir kepenis klirensas.

Tipranaviro, vartojamo su maža ritonaviro doze, metabolizmas labai mažas. Su žmonėmis atlikti tyrimai parodė, kad vartojant ^{14}C tipranaviro (du kartus per parą 500 mg ^{14}C tipranaviro ir 200 mg ritonaviro) plazmoje nepakitusio tipranaviro buvo daugiausia: 98,4% ar daugiau viso plazmos radioaktyvumo, praėjus 3 val., 8 val., ir 12 valandų po preparato vartojimo. Tik keli metabolitai buvo nustatyti plazmoje, jų koncentracija buvo labai maža (0,2% ar mažiau plazmos radioaktyvumo). Išmatose nepakitęs tipranaviras sudarė didžiąją dalį (79,9%) išmatų radioaktyvumo. Išmatose daugiausia iš metabolitų (4,9% išmatų radioaktyvumo, t.y. 3,2% dozės) nustatyta tipranaviro hidroksilo. Šlapime nepakitusio tipranaviro rasti tik pėdsakai (0,5% šlapimo radioaktyvumo). Šlapime iš metabolitų daugiausia (11,0% šlapimo radioaktyvumo, t.y. 0,5% dozės) nustatyta tipranaviro gliukurono.

Eliminacija

Tyrimai, atlikti su žmonėmis (n=8), vartojusiais du kartus per parą 500 mg tipranaviro ir 200 mg ritonaviro iki tol, kol preparato koncentracija nusistovėjo, parodė, kad didžiausia ^{14}C tipranaviro radioaktyvumo dalis (vidutiniškai 82,3%) pašalinama su išmatomis ir tik 4,4% – su šlapimu. Didžioji radioaktyvumo dalis (56%) buvo pašalinama praėjus 24–96 val. po preparato vartojimo. Vartojant 500 mg tipranaviro ir 200 mg ritonaviro du kartus per parą su lengvu maistu ir nusistovėjus preparato koncentracijai, vidutinis efektinis pusinės eliminacijos laikas sveikų savanorių (n=67) organizme buvo maždaug 4,8 val., o ŽIV užsikrėtusių suaugusių žmonių (n=120) organizme – 6,0 val.

Ypatingos populiacijos

Nors šiuo metu galutinei analizei duomenų nepakanka, bet jie rodo, kad senyviems žmonėms farmakokinetika nesikeičia ir yra panaši įvairios rasės žmonėms. Tuo tarpu mažiausios pusiausvyrinės

tipranaviro koncentracijos plazmoje tyrimai, praėjus 10–14 val. po preparato vartojimo, su RESIST-1 ir RESIST-2 grupių tiriamaisiais parodė, kad moterų plazmoje tipranaviro koncentracija paprastai būna didesnė negu vyrų. 4 savaites du kartus per parą vartojus 500 mg Aptivus ir 200 mg ritonaviro, mažiausios tipranaviro koncentracijos moterų plazmoje vidurkis buvo 43,9 µM, vyrų 31,1 µM. Šis koncentracijų skirtumas neduoda pagrindo keisti dozę.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Tipranaviro farmakokinetika pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, organizme nebuvo tirta, tačiau viso kūno klirensas pacientų, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi, sumažėti neturėtų, kadangi tipranaviro inkstų klirensas yra nereikšmingas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Vieno tyrimo metu buvo lyginti 9 pacientai, kuriems buvo nedidelis kepenų funkcijos pablogėjimas (A klasė pagal Child-Pugh), ir 9 kontroliniai žmonės. Ligonių, kurių kepenų funkcija buvo sutrikusi, organizme vienkartinės ir kartotinių tipranaviro bei ritonaviro dozių ekspozicija buvo padidėjusi, bet klinikinių tyrimų metu nustatytų ribų neperžengė. Todėl pacientams, kuriems yra nedidelis kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia, bet reikia juos atidžiai sekti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vidutinio (B klasė pagal Child-Pugh) ar sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo (C klasė pagal Child-Pugh) įtaka dauginių tipranaviro ir ritonaviro dozių farmakokinetikai netyrinėta. Vidutinio ar sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo atveju tipranaviro vartoti draudžiama (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Vaikų populiacija

Nustatyta, kad geriamojo tirpalo biologinis prieinamumas yra didesnis negu minkštųjų kapsulių.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksikologinio poveikio tyrimai buvo atlikti pelėms, žiurkėms ir šunims, vartojant vien tipranaviro ir žiurkėms bei šunims jo vartojant su ritonaviru (svorio santykis 3,75:1). Tipranaviro ir ritonaviro vartojant kartu, didesnio toksinio poveikio už tokį, koks pasireiškia vartojant vien tipranaviro, nebuvo.

Dažniausias kartotinio tipranaviro vartojimo sukeltas toksinis poveikis visoms tirtoms gyvūnų rūšims buvo poveikis virškinimo traktui (vėmimas, išmatų suminkštėjimas, viduriavimas) ir kepenims (hipertrofija). Poveikis kepenims ir virškinimo traktui praėjo baigus gydymą. Gali atsirasti ir didelių dozių sukeltas kraujavimas žiurkėms (specifinis poveikis graužikams). Kraujavimas žiurkėms siejamas su protrombino laiko (PT) pailgėjimu, dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (APTT) pailgėjimu ir kai kurių nuo vitamino K priklausomų faktorių kiekio sumažėjimu. Žiurkėms vartojant tipranaviro kartu su vitaminu E TPGS (d-alfa tokoferolio polietilenglikolio 1000 sukcinato) pavidalu 2 322 TV/m² ir didesnėmis dozėmis, reikšmingai padidėjo poveikis krešėjimo parametrams ir padaugėjo kraujavimo bei žūties atvejų. Atliekant iiklinikinius tipranaviro tyrimus su šunimis, poveikio krešėjimo parametrams nepastebėta. Tipranaviro kartu su vitaminu E poveikis šunims netirtas.

Dauguma pokyčių, tiriant kartotinių dozių toksinį poveikį, pasireiškė esant sistemei ekspozicijai, atitinkančiai ar net mažesnei už tą, kuri yra žmogaus organizme, vartojant rekomenduojamas klinikines dozes.

In vitro tyrimai rodo, kad tipranaviro koncentracija, atitinkanti ekspoziciją, kuri būna Aptivus ir ritonaviru gydomų pacientų organizme, slopina žmogaus trombocitų agregaciją (žr. 4.4 skyrių) ir tromboksano A2 prisijungimą ląsteliniam *in vitro* modelyje. Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma.

Bandymai, atlikti su žiurkėmis, sudarant tipranaviro sisteminę ekspoziciją (AUC), atitinkančią tokią, kokia būna žmogaus organizme vartojant rekomenduojamas klinikines dozes, nepageidaujamo poveikio poravimuisi ar vaisingumui nepastebėta. Patelėms vartojant dozes, sudarančias sisteminę ekspoziciją,

panašią ar mažesnę už tą, kokia būna žmogaus organizme vartojant rekomenduojamas klinikines dozes, tipranavirus teratogeninio poveikio nesukėlė. Tipranaviro ekspozicija žiurkių organizme, atitinkanti 0,8 ekspozicijos žmogaus organizme vartojant klinikines dozes, sukėlė fetotoksinį poveikį (lėtėjo krūtinkaulio kaulėjimas, mažėjo kūno svoris). Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimai parodė, kad slopinamas jauniklių augimas, jei patelės vartojo toksines tipranaviro dozes, sudarančias sisteminę ekspoziciją, atitinkančią maždaug 0,8 ekspozicijos žmogaus organizme.

Kancerogeninio poveikio pelėms ir žiurkėms tyrimai parodė galimą tumorogeninį poveikį, būdingą šioms gyvūnų rūšims. Laikoma, kad tai neturi klinikinės reikšmės. Atlikus *in vitro* ir *in vivo* mėginius, genetinio toksinio tipranaviro poveikio nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Kapsulės turinys

Makrogolglicerolio ricinoleatas

Etanolis

Oktano/dekano rūgšties mono/digliceridai

Propilenglikolis

Išgrynintas vanduo

Trometamolis

Propilo galatas

Kapsulės kiautas

Želatina

Raudonasis geležies oksidas (E172)

Propilenglikolis

Išgrynintas vanduo

„Specialus sorbitolio ir glicerolio mišinys“ (d-sorbitolis, 1,4 sorbitanas, manitolis ir glicerolis)

Titano dioksidas (E171)

Juodi užrašo dažai

Propilenglikolis

Juodasis geležies oksidas (E172)

Polivinilacetato ftalatas

Makrogolis

Amonio hidroksidas

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

Vartojimo metu tinka 60 dienų nuo buteliuko atkimšimo pirmą kartą (laikant žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje). Patartina, kad buteliuko atkimšimo datą pacientas užrašytų ant etiketės ir/arba dėžutės.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje).

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Didelio tankio polietileno (DTPE) buteliukai, užkimšti dvigubu vaikų neatkemsamu kamščiu (išorinis ir vidinis apvalkalas – polipropilenas su kartono ir aliuminio pamušalu). Viename buteliuke yra 120 minkštųjų kapsulių.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/05/315/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2005 m. spalio 25 d.
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. birželio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Aptivus 100 mg/ml geriamasis tirpalas

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Viename geriamojo tirpalo mililitre yra 100 mg tipranaviro (*tipranavirum*).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Geriamasis tirpalas.

Skaidrus geltonas tirštas skystis.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Aptivus, vartojamas kartu su maža ritonaviro doze, yra skirtas sudėtiniam antiretrovirusiniam nuo 2 iki 12 metų vaikų, gydytų daugeliu preparatų, ŽIV-1 infekcinės ligos, sukeltos viruso, atsparaus daugeliui proteazių inhibitorių, gydymui. Aptivus reikia vartoti tiksliai kaip dalį aktyvaus sudėtinio antiretrovirusinio gydymo ligoniams, kuriems nėra kitokių gydymo galimybių (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Prieš nusprendžiant pradėti gydyti Aptivus ir maža ritonaviro doze, reikia atidžiai išnagrinėti kiekvieno ligonio ankstesnį gydymą ir įvairių preparatų sukeltas mutacijas. Aptivus pasirinkimą gydymui gali nulemti genotipiniai ir fenotipiniai tyrimai (jei įmanoma) ir gydymo istorija. Prieš pradėdant gydyti, būtina atsižvelgti į mutacijų derinius, kurie gali turėti neigiamos įtakos antivirusiniam Aptivus ir mažos ritonaviro dozės poveikiui (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Aptivus reikia visuomet vartoti su maža ritonaviro doze, kuris sustiprina farmakokinetiką, ir su kitais antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais. Prieš pradėdant gydyti Aptivus, reikia perskaityti ritonaviro charakteristikų santrauką, ypač kontraindikacijas, išpėjimus ir nepageidaujamą poveikį.

Aptivus gali išrašyti tik gydytojas, turintis patyrimą gydyti ŽIV-1 infekcinę ligą.

Aptivus su ritonaviru negalima vartoti anksčiau negydytiems pacientams.

Dozavimas

Rekomenduojama dozė 2–12 metų vaikams yra po 375 mg/m² Aptivus ir 150 mg/m² ritonaviro du kartus per parą. Dozės vaikams neturi viršyti 500 mg/200 mg.

Aptivus/ritonaviro dozė (375 mg/m² Aptivus + 150 mg/m² ritonaviro)				
<u>Kūno paviršiaus plotas (m²)</u>	<u>Aptivus dozė (mg)</u>	<u>Aptivus tūris (ml)</u>	<u>Ritonaviro dozė (mg)</u>	<u>Ritonaviro tūris (ml)</u>
<u>0,37 – 0,42</u>	<u>140</u>	<u>1,4</u>	<u>56</u>	<u>0,7</u>
<u>0,43 – 0,47</u>	<u>160</u>	<u>1,6</u>	<u>63</u>	<u>0,8</u>
<u>0,48 – 0,52</u>	<u>180</u>	<u>1,8</u>	<u>71</u>	<u>0,9</u>
<u>0,53 – 0,58</u>	<u>200</u>	<u>2</u>	<u>79</u>	<u>1</u>
<u>0,59 – 0,63</u>	<u>220</u>	<u>2,2</u>	<u>87</u>	<u>1,1</u>
<u>0,64 – 0,68</u>	<u>240</u>	<u>2,4</u>	<u>95</u>	<u>1,2</u>
<u>0,69 – 0,74</u>	<u>260</u>	<u>2,6</u>	<u>103</u>	<u>1,3</u>
<u>0,75 – 0,79</u>	<u>280</u>	<u>2,8</u>	<u>111</u>	<u>1,4</u>
<u>0,80 – 0,84</u>	<u>300</u>	<u>3</u>	<u>119</u>	<u>1,5</u>
<u>0,85 – 0,90</u>	<u>320</u>	<u>3,2</u>	<u>127</u>	<u>1,6</u>
<u>0,91 – 0,95</u>	<u>340</u>	<u>3,4</u>	<u>135</u>	<u>1,7</u>
<u>0,96 – 1,00</u>	<u>360</u>	<u>3,6</u>	<u>143</u>	<u>1,8</u>
<u>1,01 – 1,06</u>	<u>380</u>	<u>3,8</u>	<u>151</u>	<u>1,9</u>
<u>1,07 – 1,11</u>	<u>400</u>	<u>4</u>	<u>159</u>	<u>2</u>
<u>1,12 – 1,16</u>	<u>420</u>	<u>4,2</u>	<u>167</u>	<u>2,1</u>
<u>1,17 – 1,22</u>	<u>440</u>	<u>4,4</u>	<u>174</u>	<u>2,2</u>
<u>1,23 – 1,27</u>	<u>460</u>	<u>4,6</u>	<u>182</u>	<u>2,3</u>
<u>1,28 – 1,32</u>	<u>480</u>	<u>4,8</u>	<u>190</u>	<u>2,4</u>
<u>> 1,33</u>	<u>500</u>	<u>5</u>	<u>200</u>	<u>2,5</u>

Ritonaviro dozių, mažesnių kaip 150 mg/m² du kartus per parą, vartoti negalima, nes dėl to gali keistis vaistinių preparatų derinio veiksmingumas.

Tiekiamos ir Aptivus minkštosios kapsulės suaugusiems žmonėms ir paaugliams nuo 12 metų (išsamesnės informacijos reikia ieškoti atitinkamoje preparato charakteristikų santraukoje). Aptivus gydomi pacientai, kuriems sueina 12 metų, turi pereiti prie kapsulių vartojimo (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius).

Praleista dozė

Pacientus reikia informuoti apie būtinumą Aptivus ir ritonavirą kasdien vartoti taip, kaip skirta. Jeigu pacientas dozės neišgėrė ilgiau negu 5 valandas, jis turi palaukti, o kitą Aptivus ir ritonaviro dozę gerti įprastiniu planiniu laiku. Jeigu dozės jis neišgėrė mažiau negu 5 valandas, praleistą dozę turi išgerti nedelsiant, o kitą Aptivus ir ritonaviro dozę gerti įprastiniu planiniu laiku.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Tipranaviras metabolizuojamas kepenyse. Sutrikus kepenų funkcijai gali padidėti tipranaviro ekspozicija ir sumažėti jo vartojimo saugumas. Pacientams, kurių kepenų funkcija nedaug sutrikusi (A klasė pagal Child-Pugh), Aptivus vartoti reikia atsargiai ir dažniau atlikti kontrolę. Pacientams, kurių kepenų funkcija vidutiniškai arba labai sutrikusi (B ar C klasė pagal Child-Pugh), Aptivus vartoti draudžiama (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Inkstų funkcijos sutrikimas

Pacientams, kurių inkstų funkcija sutrikusi, dozės keisti nereikia (žr. 4.4 ir 5.2 skyrių).

Vaikų populiacija

Aptivus saugumas ir veiksmingumas mažesniems kaip 2 metų vaikams neištirti. Duomenų nėra.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Aptivus geriamąjį tirpalą kartu su maža ritonaviro geriamojo tirpalo doze reikia vartoti su maistu (žr. 5.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Vidutinis arba sunkus kepenų funkcijos sutrikimas (B ar C klasė pagal Child-Pugh).

Rifampicino vartojimas kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze (žr. 4.5 skyrių).

Vaistažolių preparatų, kuriuose yra jonažolių (*Hypericum perforatum*) vartojimas, nes gali sumažėti tipranaviro koncentracija plazmoje ir susilpnėti gydymasis jo poveikis (žr. 4.5 skyrių).

Aptivus ir mažos ritonaviro dozės derinio vartojimas kartu su aktyviomis medžiagomis, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP3A ir kuriems koncentracijos plazmoje padidėjimas yra susijęs su sunkiais ir net gyvybei pavojingais reiškiniais. Tai antiaritmikai (tokie, kaip amjodaronas, bepridilis, chinidinas), antihistamininiai preparatai (tokie, kaip astemizolas, terfenadinas), skalsių dariniai (tokie, kaip dihidroergotaminas, ergonovinas, ergotaminas, metilergonovinas), virškinimo trakto motoriką veikiančios vaistiniai preparatai (tokie, kaip cisapridas), antipsichotikai (tokie, kaip pimozidas, sertindolis, ketiapinas, lurazidonas), raminamieji bei migdomieji medikamentai (tokie, kaip geriamasis midazolamas ir triazolamas) ir HMG-CoA reduktazės inhibitoriai (tokie, kaip simvastatinas ir lovastatinas) (žr. 4.5 skyrių). Taip pat alfa 1 adrenoreceptorių antagonistų alfuzosino ir sildenafilio vartojimas plaučių arterijų hipertenzijai gydyti. Be to, Aptivus ir mažos ritonaviro dozės derinio vartojimas kartu su preparatais, kurių klirensas labai priklauso nuo CYP2D6, pvz., antiaritminiais vaistiniais preparatais flekainidu, propafenonu ir metoprololu, širdies nepakankamumo atveju, (žr. 4.5 skyrių).

Kolchicino vartojimas kartu su Aptivus ir ritonaviro deriniu pacientams, kurių inkstų ar kepenų funkcija sutrikusi, (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kad pasireikštų gydymasis Aptivus poveikis, preparato reikia vartoti su maža ritonaviro doze (žr. 4.2 skyrių). Netinkamai vartojant Aptivus su ritonaviru, sumažėja Aptivus koncentracija plazmoje, todėl reikiamo antivirusinio poveikio gali nebūti. Pacientus reikia tinkamai apie tai informuoti.

Aptivus neišgydo ŽIV-1 sukeltos infekcinės ligos ar AIDS. Pacientai, vartojantys Aptivus ar bet kurio kito antiretrovirusinio preparato, gali susirgti gretutinėmis infekcinėmis ligomis, jiems gali atsirasti kitokių ŽIV-1 infekcijos sukeltų komplikacijų.

Nors įrodytas antiretrovirusinio gydymo virusų slopinimo veiksmingumas reikšmingai sumažinant kitų asmenų užkrėtimo virusais lytiniu keliu riziką, liekamosios rizikos paneigti negalima. Kad būtų išvengta kitų asmenų užkrėtimo virusais, reikia laikytis atsargumo priemonių pagal nacionalines rekomendacijas.

Perėjimas nuo Aptivus kapsulių prie geriamojo tirpalo

Aptivus kapsulės nėra tolygios geriamajam tirpalui. Vartojant tokią pačią dozę geriamojo tirpalo pavidalu, Aptivus ekspozicija yra didesnė negu vartojant kapsules. Be to, geriamojo tirpalo sudėtis skiriasi nuo kapsulių, labiausiai dideliu vitamino E kiekiu. Abu šie veiksniai gali prisidėti prie didesnės nepageidaujamų reakcijų rizikos (jų rūšies, dažnio ir sunkumo). Todėl pacientams pereiti nuo Aptivus kapsulių prie Aptivus geriamojo tirpalo negalima (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Perėjimas nuo Aptivus geriamojo tirpalo prie kapsulių

Aptivus geriamasis tirpalas nėra tolygus kapsulėms. Vartojant tokią pačią dozę kapsulėmis, Aptivus ekspozicija yra mažesnė, negu vartojant geriamojo tirpalo. Tačiau vaikai, anksčiau gydyti Aptivus geriamuoju tirpalu ir sulaukę 12 metų, turi pereiti prie kapsulių ypač dėl didesnio kapsulių saugumo. Pažymėtina, kad perėjus nuo geriamojo tirpalo prie Aptivus kapsulių gali sumažėti ekspozicija. Todėl rekomenduojama pacientams, perėjusiems nuo Aptivus geriamojo tirpalo prie kapsulių, kai jiems suėjo 12 metų, atidžiai sekti antiretrovirusinio gydymo virologinį atsaką (žr. 5.1 ir 5.2 skyrius).

Kepenų ligos

Aptivus draudžiama vartoti, pacientams, sergantiems vidutiniu arba sunkiu kepenų nepakankamumu (B ar C klasė pagal Child-Pugh). Šiuo metu yra nedaug duomenų apie Aptivus ir mažos ritonaviro dozės vartojimą pacientams, užsikrėtusiems dar ir hepatitu B ar C. Pacientams, sergantiems lėtiniu hepatitu B ar C ir gydomiems keliais antiretrovirusiniais preparatais, gresia didesnis sunkios ir net mirtinos nepageidaujamos kepenų reakcijos pavojus. Aptivus vartoti tokiems pacientams galima tik tuomet, jei laukiama nauda viršija galimą žalą. Be to, klinikinė ir laboratorinė kontrolė turi būti sustiprinta. Jei kartu vartojama antivirusinių preparatų ir kartu gydoma nuo hepatito B ar C, reikia susipažinti su tų preparatų charakteristikų santrauka.

Pacientus, kuriems yra nedidelis kepenų funkcijos sutrikimas (A klasė pagal Child-Pugh), reikia atidžiai sekti.

Pacientai, kuriems yra kepenų funkcijos sutrikimų, įskaitant lėtinį aktyvų hepatitą, sudėtinio gydymo metu kepenų funkcija gali sutrikti dar labiau. Tokius ligonius reikia kontroliuoti įprastiniu būdu. Gydymą Aptivus su ritonaviru būtina nutraukti, jei pacientams, jau sergantiems kepenų liga, atsiranda kepenų funkcijos pablogėjimo požymių.

Aptivus, vartojamas su maža ritonaviro doze, kai kada siejamas su hepatitu ir kepenų dekomensacija, įskaitant kelis mirties atvejus. Toks poveikis dažniausiai pasireiškė ligoniams, sergantiems progresuojančia ŽIV liga ir kartu vartojantiems daug įvairių vaistinių preparatų. Aptivus vartoti reikia atsargiai ligoniams, sirgusiems hepatitu ar sutrikus kepenų fermentų aktyvumui. Tokiems pacientams reikia atidžiau sekti ALAT ir ASAT kieki.

Jei ASAT ar ALAT kiekis didesnis už viršutinę normos ribą (angl. *Upper Limit Normal*, ULN) daugiau kaip 5 kartus, gydymo Aptivus negalima pradėti, kol ASAT/ALAT taps stabiliai mažesniu kaip $5 \times$ ULN (išskyrus tuos atvejus, kai laukiama nauda viršija galimą pavojų).

Gydymą Aptivus reikia nutraukti, jei gydymo metu ASAT ar ALAT kiekis padidėja daugiau kaip $10 \times$ ULN arba atsiranda klinikinio hepatito požymių ar simptomų. Jei nustatomos kitokios priežastys (pvz., ūminis virusinis hepatitas A, B arba C, tulžies pūslės liga, kitų vaistinių preparatų vartojimas), tai svarstyti galimybę atnaujinti gydymą Aptivus galima tada, kai ASAT/ALAT grįžta į pradinį lygį.

Kepenų funkcijos kontrolė

Kepenų funkcijos mėginius reikia atlikti prieš gydymą, o pradėjus gydymą – po dviejų ir keturių savaičių ir toliau kas keturias savaites iki 24-tos savaitės, o vėliau kas 8-12 savaičių. Kepenų funkciją reikia dažniau tikrinti (t.y., prieš gydymą, kas dvi savaites per pirmus tris gydymo mėnesius, kas mėnesį iki 48-tos savaitės, o vėliau kas 8-12 savaičių) gydant Aptivus ir mažą ritonaviro doze pacientus, kuriems ASAT ir ALAT kiekis yra padidėjęs, kepenų funkcija nedaug susilpnėjusi ar kurie serga lėtiniu hepatitu B ar C ir kitomis kepenų ligomis.

Anksčiau negydyti ligoniai

Atlikus tyrimą su anksčiau antiretrovirusiniais preparatais negydytais suaugusiais ligoniais nustatyta, kad du kartus per parą vartojamos 500 mg tipranaviro ir 200 mg ritonaviro dozės, palyginti su gydymu lopinaviru ir ritonaviru, sukėlė daugiau reikšmingų (3-čiojo ar 4-tojo laipsnio) transaminazės padidėjimo

atvejų ir neturėjo gydymo pranašumų (net pastebėta mažesnio veiksmingumo tendencija). Šis tyrimas po 60 savaičių (pirma laiko) buvo nutrauktas.

Todėl tipranaviro su ritonaviru negalima vartoti anksčiau negydytiems ligoniams (žr. 4.2 skyrių).

Inkštų funkcijos sutrikimas

Aptivus inkstų klirensas yra nereikšmingas, todėl pacientams, kurių inkstų veikla yra sutrikusi, preparato koncentracija plazmoje neturėtų padidėti.

Hemofilija

Pastebėta, kad A ir B tipo hemofilija sergantiems pacientams, gydomiems proteazių inhibitoriais, padidėja kraujavimas, savaime atsiranda odos hematomų ar hemartrozė. Kai kurie ligoniai buvo papildomai gydomi faktoriumi VIII. Daugiau kaip pusei ligonių gydymas proteazių inhibitoriais buvo tęsiamas arba atnaujintas. Įtariama, kad tokio poveikio priežastis yra proteazių inhibitoriai, bet jo atsiradimo būdas nenustatytas. Hemofilija sergančius pacientus reikia informuoti apie galimą kraujavimo padidėjimą.

Kraujavimas

RESIST tyrimuose dalyvaujančių ligonių, gydomų Aptivus ir ritonaviru, rizika kraujuoti buvo didesnė. 24-ąją savaitę santykinė rizika buvo 1,98 (95% CI=1,03; 3,80). Po 48 savaičių santykinė rizika sumažėjo iki 1,27 (95% CI=0,76; 2,12). Ypatingo kraujavimo būdo ar krešėjimo rodmenų skirtumo pacientų grupėse nenustatyta. Šių duomenų reikšmė stebima toliau.

Buvo gauta pranešimų apie mirtinus ir nemirtinus intrakranijinės hemoragijos (IKH) atvejus, įvykusius pacientams, gydomiems Aptivus. Daugelis šių pacientų turėjo kitokių sveikatos sutrikimų arba kartu vartojo kitų preparatų, kurie galėjo sukelti šiuos sutrikimus ar prisidėti prie jų. Tačiau kai kuriais atvejais negalima atmesti ir Aptivus įtakos. Kokių nors būdingų hematologinių ar krešėjimo pakitimų nebuvo pastebėta nei apskritai, nei prieš IKH išsivystymą. Todėl šiuo metu įprastiniai krešėjimo rodiklių tyrimai nėra būtini pacientams, vartojantiems Aptivus.

Anksčiau buvo pastebėta, kad pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV sukelta liga (AIDS), (tokie buvo Aptivus klinikinio tyrimo metu gydyti pacientai), yra didesnis IKH pavojus.

In vitro bandymų metu nustatyta, kad Aptivus koncentracija, atitinkanti ekspoziciją, kuri būna Aptivus ir ritonaviru gydomų pacientų organizme, slopina žmogaus trombocitų agregaciją.

Kartu vartojamas vitaminas E žiurkėms didina tipranaviro keliamą kraujavimo pavojų (žr. 5.3 skyrių).

Pacientams, kuriems galėtų būti stipresnio kraujavimo pavojus dėl patirtos traumos, operacijos ar kitų sveikatos sutrikimų, bei tiems, kurie vartoja kraujavimo pavojų didinančius preparatus tokius kaip antitrombocitiniai preparatai ir antikoagulantai, ar kurie vartoja vitaminą E papildomai, Aptivus kartu su maža ritonaviro doze reikia vartoti atsargiai. Remiantis ekspozicijos ribomis, nustatytomis klinikiniais tyrimais, pacientams rekomenduojama nevartoti vitamino E dozių, didesnių kaip 1200 TV per parą.

Kūno masė ir metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais vaistinėmis preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su ligos kontroliavimu ir gyvenimo būdu. Buvo gauta įrodymų, kad kai kuriais atvejais lipidų pokyčiai yra su gydymu susijęs poveikis, bet kad kūno masės pokyčiai būtų susiję su tam tikru gydymu, tvirtų įrodymų nėra. Klinikinių tyrimų metu buvo pastebėtas didesnis lipidų kraujyje padidėjimas taikant gydymą tipranaviru / ritonaviru, nei gydant kitais proteazės inhibitoriais. Į nustatytas ŽIV gydymo gaires yra įtraukta nuoroda matuoti lipidų ir gliukozės koncentracijas kraujyje. Lipidų sutrikimus reikia gydyti, atsižvelgiant į klinikinę situaciją.

Imuninės reaktyvacijos sindromas

ŽIV užsikrėtusiems ligoniams, kurių imunitetas labai susilpnėjęs, pradėdant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (angl. *combination antiretroviral therapy*, CART), gali pasireikšti uždegiminė reakcija į simptomų nesukėlusius ar užsilikusius gretutinių ligų sukėlėjus, ir sukelti sunkias kliniškes būkles ar pasunkinti simptomus. Paprastai tokios reakcijos pasireiškia pirmųjų kelių savaičių ar mėnesių laikotarpiu. Gali pasireikšti, pvz., citomegalovirusinis retinitas, išplitusi ir/arba židininė mikobakterijų sukelta infekcinė liga ir *Pneumocystis carinii* sukelta pneumonija. Bet kokius uždegimo simptomus būtina įvertinti ir prireikus juos šalinti. Be to, klinikinių tyrimų metu, vartojant Aptivus su maža ritonaviro doze, buvo pastebėta, kad atsinaujina paprastoji ir juostinė pūslelinė.

Buvo pranešta, kad autoimuniniai sutrikimai (pvz., Greivso liga ir autoimuninis hepatitas) pasireiškia ir imuninės reaktyvacijos metu, tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios.

Išbėrimas

Vartojant Aptivus su maža ritonaviro doze gali pasireikšti nedidelis ar vidutinio intensyvumo išbėrimas (dilgėlinė, makulopapulinis išbėrimas ir fotosensibilizacija). 48-ąją III fazės tyrimų savaitę, vartojant Aptivus su maža ritonaviro doze, įvairaus pobūdžio išbėrimas atsirado 15,5% vyrų ir 20,5% moterų. Be to, vieno sąveikos tyrimo metu išbėrimas pasireiškė 33% sveikų savanorių moterų, pavartojusių vienkartinę etinilestradiolio dozę ir po to Aptivus su maža ritonaviro doze. Išbėrimas kartu su sąnarių skausmu ar nelankstumu, gerklės veržimu ar bendru niežėjimu buvo pastebėtas ir vyrams, ir moterims, vartojant Aptivus su maža ritonaviro doze. Klinikinio vaikų tyrimo metu visų laipsnių ir priežasčių išbėrimo dažnis per 48 gydymo savaites buvo didesnis negu suaugusių pacientų.

Kaulų nekrozė

Nepaisant to, kad kaulų nekrozės etiologijoje dalyvauja daug veiksnių (įskaitant kortikosteroidų, alkoholio vartojimą, sunkią imunosupresiją, padidėjusį kūno masės indeksą), ypač daug jos atvejų aprašyta pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV liga, ir (arba) ilgo sudėtinio antiretrovirusinio gydymo (CART) metu. Pacientams reikėtų patarti kreiptis į gydytoją, jeigu jie jaučia sąnarių skausmus, sustingimą arba jeigu jiems darosi sunku judėti.

Sąveika

Tipranaviro, vartojamo su maža ritonaviro doze, sąveika yra sudėtinga. Sąveikos pobūdis ir galimi veiksniai, įtakojantys sąveiką, aprašyti (žr. 4.5 skyrių).

Abakaviras ir zidovudinas

Aptivus ir maža ritonaviro dozė, vartojami su zidovudinu ar abakaviru, gerokai mažina šių nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitorių (NRTI) koncentraciją plazmoje. Zidovudino ar abakaviro vartoti kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze nerekomenduojama, nebent jei nėra kitų NRTI, tinkamų pacientui gydyti (žr. 4.5 skyrių).

Proteazių inhibitoriai

Aptivus, vartojamas su maža ritonaviro doze, ir kartu su proteazių inhibitoriais amprenaviru, lopinaviru ar sakvinaviru (kiekvienas iš jų vartojamas su maža ritonaviro doze) dvigubo skatinimo (angl. *dual-boosted*) būdu, reikšmingai sumažina šių proteazių inhibitorių koncentraciją plazmoje. Vartojant Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su atazanaviru, buvo pastebėtas reikšmingas atazanaviro koncentracijos plazmoje sumažėjimas ir žymus Aptivus ir ritonaviro koncentracijos padidėjimas (žr. 4.5 skyrių). Duomenų apie tipranaviro, vartojamo su maža ritonaviro doze, sąveiką su kitais proteazių inhibitoriais, išskyrus tuos, kurie išvardyti aukščiau, šiuo metu nėra. Vartoti tipranavirą ir mažą ritonaviro dozę kartu su proteazių inhibitoriais nerekomenduojama.

Geriamieji kontraceptikai ir estrogenai

Etinilestradiolio koncentracija mažėja vartojant jo kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze, todėl kartu jų vartoti nerekomenduojama ir reikia rinktis alternatyvias ar papildomas kontraceptines priemones (žr. 4.5 skyrių). Vartojant estrogenų pakaitinei hormonų terapijai, būtina sekti, ar neatsiranda klinikinių estrogenų trūkumo požymių. Moterims, vartojančioms estrogenų, yra didesnė nesunkaus išbėrimo tikimybė.

Antikonvulsantai

Skirti karbamazepiną, fenobarbitalį ir fenitoiną reikia atsargiai. Aptivus, vartojamas kartu su jais, gali būti mažiau veiksmingas, nes šie preparatai mažina tipranaviro koncentraciją plazmoje.

Halofantrinas ir lumefantrinas

Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę su halofantrinu ir lumefantrinu nerekomenduojama dėl pastarųjų preparatų metabolizmo ypatumų ir pavojaus sukelti *torsades de pointes* (tam tikrą širdies aritmiją).

Flutikazonas

Vartoti tipranavirą ir mažą ritonaviro dozę su flutikazonu ir kitais gliukokortikoidais, kuriuos metabolizuoja CYP3A4, nerekomenduojama, nebent jei laukiama gydymo nauda viršija sisteminio kortikosteroidų poveikio pavojų, įskaitant Cushingo sindromą ir antinksčių funkcijos slopinimą (žr. 4.5 skyrių).

Atorvastatinas

Tipranaviras, vartojamas su maža ritonaviro doze, padidina atorvastatino koncentraciją plazmoje (žr. 4.5 skyrių), todėl kartu jų vartoti nerekomenduojama. Reikia apsvarstyti galimybę vartoti kitų HMG-CoA reduktazės inhibitorių, pvz., parvastatino, fluvastatino ar rosuvastatino (žr. 4.5 skyrių). Jei pacientui gydyti reikia būtent atorvastatino, pradėti jo vartoti reikia nuo mažiausios dozės ir rūpestingai sekti.

Omeprazolas ir kiti protonų siurblio inhibitoriai

Vartoti Aptivus ir ritonaviro kartu su omeprazolu, ezomeprazolu ar kitais protonų siurblio inhibitoriais nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Kolchicinas

Pacientams, kurių inkstų ir kepenų funkcija normali, gydymo Aptivus/ritonoviru metu rekomenduojama mažinti kolchicino dozę arba gydymą juo nutraukti (žr. 4.5 skyrių).

Salmeterolis

Vartoti salmeterolio kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze nerekomenduojama (žr. 4.5 skyrių).

Bozentanas. Dėl ryškaus hepatotoksinio bosentano poveikio ir galimo tokio poveikio sustiprėjimo, kartu vartojant Aptivus su maža ritonaviro doze, toks preparatų derinys nerekomenduojamas.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Aptivus, vartojamo su maža ritonaviro doze, sąveika yra sudėtinga. Būtina atkreipti ypatingą dėmesį į sąveiką su kitais antiretrovirusiniais preparatais.

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiems.

Metabolinis tipranaviro apibūdinimas

Tipranaviras yra citochromo P450 CYP3A substratas, induktorius ir inhibitorius. Vartojamas su ritonaviru rekomenduojamomis dozėmis (žr. 4.2 skyrių), veikia kaip P450 CYP3A inhibitorius. Aptivus, vartojamas su maža ritonaviro doze ir vaistiniais preparatais, kuriuos daugiausiai metabolizuoja CYP3A, gali keisti Aptivus ar kitų medikamentų koncentraciją plazmoje, todėl gali kisti gydomasis ar nepageidaujamas jų poveikis (žr. tokių preparatų sąrašą ir aprašymą žemiau). Vaistiniai preparatai, kurių vartoti draudžiama

dėl galimos sąveikos dydžio ir galimos sunkios nepageidaujamos reakcijos, yra aprašyti šiame skyriuje ir išvardyti 4.3 skyriuje.

Preparatų mišinio tyrimas buvo atliktas su 16 sveikų savanorių, kurie 10 parų vartojo 500 mg tipranaviro ir 200 mg ritonaviro kapsules du kartus per parą. Buvo siekiama nustatyti, kokią poveikį daro kiti kartu vartojami preparatai kepenų fermentams CYP 1A2 (kofeinas), 2C9 (varfarinas), 2D6 (dekstrometorfanas), žarnyno ar kepenų CYP 3A4 (midazolamas) ir P glikoproteinui (Pgp) (digoksinas). Nusistovėjusios pusiausvyros metu nustatyta reikšminga CYP 1A2 ir nedidelė CYP 2C9 indukcija. Pastebėta stipri CYP 2D6 ir kepenų bei žarnyno CYP 3A4 aktyvumo inhibicija. Nustatyta reikšminga Pgp aktyvumo inhibicija po pirmosios dozės, bet nedidelė indukcija nusistovėjusios pusiausvyros metu. Praktinės rekomendacijos, kylančios iš šių tyrimų, pateiktos toliau.

Žmogaus kepenų mikrosomų tyrimai rodo, kad tipranaviras yra CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 ir CYP 2D6 inhibitorius. Bendras tipranaviro ir ritonaviro poveikis yra CYP 2D6 slopinimas, nes ritonaviras yra taip pat CYP 2D6 inhibitorius. Bendro Aptivus ir ritonaviro poveikio CYP 1A2, CYP 2C9 ir CYP 2C19 preliminarūs tyrimai *in vivo* rodo, kad po kelių gydymo parų tipranaviras su ritonaviru indukuoja CYP 1A2 ir mažesniu laipsniu CYP 2C9 ir P-gp. Dar nežinoma, ar tipranaviras slopina, ar indukuoja gliukuronoziltransferazes.

In vitro tyrimai rodo, kad tipranaviras yra Pgp substratas ir taip pat Pgp inhibitorius.

Sunku numatyti bendrą Aptivus ir mažos ritonaviro dozės įtaką geriamųjų preparatų, kurie yra kartu ir CYP 3A, ir Pgp substratai, bioprieinamumui ir koncentracijai plazmoje. Galutinis poveikis gali priklausyti nuo šių kartu vartojamų medžiagų santykinio afiniteto CYP 3A ir Pgp bei nuo žarnyno pirmojo prasiskverbimo metabolizmo arba išstūmimo.

Kartu vartojant Aptivus ir preparatų, indukuojančių CYP3A ar Pgp, gali sumažėti tipranaviro koncentracija ir susilpnėti gydomasis jo poveikis (žr. tokių preparatų sąrašą ir aprašymą žemiau). Kartu vartojant Aptivus ir preparatų, kurie slopina Pgp, gali padidėti tipranaviro koncentracija plazmoje.

Nustatyta arba teorinė sąveika su parinktais antiretrovirusiniais ir ne antiretrovirusiniais preparatais yra išvardyta žemiau pateiktoje lentelėje.

Sąveikos lentelė

Aptivus sąveikos su kartu vartojamais preparatais išvardytos žemiau (↑ – padidėjimas, ↓ – sumažėjimas, ↔ – be pakeitimų, 1 k./p. – vieną kartą per parą, 2 k./p. – du kartus per parą).

Tyrimai, pateikti žemiau, buvo atlikti vartojant rekomenduojamas Aptivus/ritonaviro dozes (t. y. 500/200 mg 2 k./p.), jei nenurodyta kitaip. Kai kurie FK sąveikos tyrimai buvo atlikti ne su rekomenduojamomis dozėmis. Vis dėlto, daugelio šių sąveikų tyrimo rezultatus galima ekstrapoliuoti rekomenduojamoms dozėms, nes vartotos dozės (pvz., TPV/r 500/100 mg, TPV/r 750/200 mg) sukelia didžiausią kepenų fermentų indukciją ar inhibavimą ir prilygsta rekomenduojamoms Aptivus/r dozėms.

Vaistinių preparatų grupė pagal terapinį poveikį	Sąveika Geometrinio vidurkio pokytis (%)	Vartojimo kartu rekomendacijos
Antiinfekciniai		
Antiretrovirusiniai		
Nukleozidų ir nukleotidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NRTI)		
Vartojant Aptivus kartu su šiais preparatais dozės keisti nereikia, nes nukleozidų ir nukleotidų analogų poveikis P450 fermentų sistemai yra nereikšmingas		
Abakaviras 300 mg 2 k./p. (TPV/r 750/100 mg 2 k./p.)	Abakaviro C_{max} ↓ 46% Abakaviro AUC ↓ 36% Šio sumažėjimo klinikinė reikšmė nenustatyta, bet dėl to gali mažėti abakaviro veiksmingumas. Mechanizmas nežinomas.	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su abakaviru nerekomenduojama, nebent nėra kito NRTI, tinkamo pacientui gydyti. Tokiu atveju abakaviro dozės keisti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Didanozinas 200 mg 2 k./p., ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg 2 k./p.) – 125 mg 2 k./p., < 60 kg (TPV/r 750/100 mg 2 k./p.)	Didanozino C_{max} ↓ 43% Didanozino AUC ↓ 33% Didanozino C_{max} ↓ 24% Didanozino AUC ↔ Didanozino koncentracijos sumažėjimo klinikinė reikšmė nenustatyta Mechanizmas nežinomas.	Žarnyne tirpaus didanozino vartojimą nuo Aptivus minkštųjų kapsulių su maža ritonaviro doze vartojimo turi skirti ne mažiau kaip 2 val. tarpas nesuderinamumui išvengti
Emtricitabine Sąveikos tyrimų neatlikta	Galimos sąveikos su pro inkstus išskiriamomis medžiagomis visiškai atmesti negalima.	Pacientams, kurių inkstų funkcija normali, dozavimą keisti nebūtina. Paskyrus emtricitabino ir Aptivus/ritonaviro derinio, prieš pradėdant juo gydyti, reikia iširti inkstų funkciją.
Lamivudinas 150 mg 2 k./p. (TPV/r 750/100 mg 2 k./p.)	Kliniškai reikšmingos sąveikos nepastebėta.	Dozių keisti nereikia.
Stavudinas 40 mg 2 k./p. ≥ 60 kg 30 mg 2 k./p. < 60 kg (TPV/r 750/100 mg 2 k./p.)	Kliniškai reikšmingos sąveikos nepastebėta.	Dozių keisti nereikia.
Zidovudinas 300 mg 2 k./p. (TPV/r 750/100 mg 2 k./p.)	Zidovudino C_{max} ↓ 49% Zidovudino AUC ↓ 36% Šio sumažėjimo klinikinė reikšmė nenustatyta, bet dėl to gali mažėti zidovudino veiksmingumas. Mechanizmas nežinomas.	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su zidovudinu nerekomenduojama, nebent nėra kito NRTI, tinkamo pacientui gydyti. Tokiu atveju zidovudino dozės keisti nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Tenofoviras 300 mg 1 k./p. (TPV/r 750/200 mg BID)	Kliniškai reikšmingos sąveikos nepastebėta.	Dozių keisti nereikia.

Ne nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriai (NNRTI)		
Efavirenzas 600 mg 1 k./p.	Kliniškai reikšmingos sąveikos nepastebėta.	Dozių keisti nereikia.
Etravirinas	Etravirino C_{max} ↓ 71% Etravirino AUC ↓ 76% Etravirino C_{min} ↓ 82% Derinant su Aptivus/ritonaviru, sumažėja etravirino ekspozicija ir dėl to gali reikšmingai sutrikti virusinis atsakas į etraviriną.	Etravirino skirti vartoti kartu su Aptivus/ritonaviru nerekomenduojama.
Nevirapinas Sąveikos tyrimų neatlikta	Negausūs IIa fazės tyrimų, atliktų su ŽIV užsikrėtusiais pacientais, duomenys rodo, kad reikšmingos sąveikos tarp nevirapino ir TVP/r nėra. Be to, TPV/r ir kito NNRTI (efavirenzos) kliniškai reikšmingos sąveikos nepastebėta (žr. aukščiau).	Dozių keisti nereikia.
Rilpivirinas Sąveikos tyrimų neatlikta	Rilpivirino derinimas su kai kuriais ritonaviru pastiprintais proteazės inhibitoriais parodė rilpivirino koncentracijos padidėjimą kraujo plazmoje.	Gydant rilpivirino deriniu su Aptivus/ritonaviru, rekomenduojamas atidus stebėjimas dėl rilpivirino toksinio poveikio ir galbūt rilpivirino dozės koregavimas.
Proteazių inhibitoriai (PI)		
<u>Vadovaujantis dabartinėmis gydymo direktyvomis, dvigubas gydymas proteazių inhibitoriais apskritai nerekomenduojamas</u>		
Amprenaviras/ritonaviras 600/100 mg 2 k./p.	Amprenaviro C_{max} ↓ 39% Amprenaviro AUC ↓ 44% Amprenaviro C_{min} ↓ 55% Šio amprenaviro koncentracijos sumažėjimo klinikinė reikšmė nenustatyta. Mechanizmas nežinomas.	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su amprenaviru/ritonaviru nerekomenduojama. Jei vis dėlto toks vaistų derinys laikomas reikalingu, būtina sekti amprenaviro koncentraciją plazmoje (žr. 4.4 skyrių).
Atazanaviras/ritonaviras 300/100 mg 1 k./p. (TPV/r 500/100 mg 2 k./p.)	Atazanaviro C_{max} ↓ 57% Atazanaviro AUC ↓ 68% Atazanaviro C_{min} ↓ 81% Mechanizmas nežinomas. Tipranaviro C_{max} ↑ 8% Tipranaviro AUC ↑ 20% Tipranaviro C_{min} ↑ 75% Atazanaviro/ritonaviro sukeliama CYP 3A4 slopinimas ir tipranaviro /r sukeliama indukcija	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su atazanaviru/ritonaviru nerekomenduojama. Jei vis dėlto toks vaistų derinys laikomas reikalingu, būtina atidžiai sekti tipranaviro saugumą ir atazanaviro koncentraciją plazmoje (žr. 4.4 skyrių).

Lopinaviras/ritonaviras 400/100 mg 2 k./p.	Lopinaviro C_{max} ↓ 47% Lopinaviro AUC ↓ 55% Lopinaviro C_{min} ↓ 70% Šio lopinaviro koncentracijos sumažėjimo klinikinė reikšmė nenustatyta. Mechanizmas nežinomas.	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su lopinaviru/ritonaviru nerekomenduojama. Jei vis dėlto toks vaistų derinys laikomas reikalingu, būtina sekti lopinaviro koncentraciją plazmoje (žr. 4.4 skyrių).
Sakvinaviras/ritonaviras 600/100 mg 1 k./p.	Sakvinaviro C_{max} ↓ 70% Sakvinaviro AUC ↓ 76% Sakvinaviro C_{min} ↓ 82% Šio sakvinaviro koncentracijos sumažėjimo klinikinė reikšmė nenustatyta. Mechanizmas nežinomas.	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su sakvinaviru/ritonaviru nerekomenduojama. Jei vis dėlto toks vaistų derinys laikomas reikalingu, būtina sekti sakvinaviro koncentraciją plazmoje (žr. 4.4 skyrių).
Kitokie, negu aukščiau išvardyti, proteazių inhibitoriai	Duomenų apie tipranaviro ir mažos ritonaviro dozės sąveiką su kitokiais, negu aukščiau išvardyti, proteazių inhibitoriais šiuo metu nėra	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su kitokiais proteazių inhibitoriais nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Fuzijos inhibitoriai		
Enfuvirtidas Sąveikos tyrimų neatlikta	Tyrimai, atlikti vartojant tipranavirą ir mažą ritonaviro dozę kartu su enfuvirtidu ir be jo, parodė, kad mažiausia pusiausvyrinė tipranaviro koncentracija plazmoje buvo 45% aukštesnė enfuvirtido vartojusių pacientų, negu jo nevartojusių. Apie parametrų AUC ir C_{max} reikšmes informacijos nėra. Farmakokinetinė sąveika mechanistiškai yra netikėta ir nepatvirtinta kontroliuojamais sąveikos tyrimais.	Pastebėtų duomenų, ypač apie tipranaviro su ritonaviru saugumą, klinikinė reikšmė nežinoma. Nepaisant to, turimi RESIST tyrimų duomenys nerodo kokių nors reikšmingų tipranaviro su ritonaviru saugumo pokyčių vartojant jų su enfuvirtidu palyginti su jų vartojimu be enfuvirtido.
Integrazės vijos perdavimo inhibitoriai		
Raltegraviras 400 mg 2 k./p.	Raltegraviro C_{max} ↔ Raltegraviro AUC 0-12 ↔ Raltegraviro C12: ↓ 45% Nepaisant C12 sumažėjimo beveik perpus, ankstesni klinikiniai šio derinio tyrimai nerodo, kad rezultatas pablogėtų. Manoma, kad veikimo mechanizmas yra tipranaviro ir ritonaviro sukelta glukuroniltransferazės indukcija.	Jokio ypatingo dozių koregavimo nereikia

Farmakokinetikos stiprintojai		
Kobicistatas ir preparatai, kurių sudėtyje yra kobicistato	Karu vartojamų tipranoviro ir kobicistato ekspozicijos būna ženkliai mažesnės už tipranoviro ekspoziciją gydymo maža ritonaviro doze pastiprintu tipranaviru.	Aptivus/ritonaviro skirti vartoti kartu su kobicistatu arba preparatais, kurių sudėtyje yra kobicistato, negalima.
Vaistiniai preparatai nuo hepatito C virusų (HCV) infekcijos		
Bocepreviras Sąveikos tyrimų neatlikta	Farmakokinetikos sveikų savanorių organizme tyrimų metu bocepreviras mažino ritonaviro ir kai kurių ritonaviru pastiprintų proteazės inhibitorių ekspoziciją. Kartu su ritonaviru pastiprintu lopinaviru arba ritonaviru pastiprintu darunaviru vartojamo bocepreviro ekspozicija buvo mažesnė. Ši vaistinių preparatų tarpusavio sąveika gali mažinti ŽIV proteazės inhibitorių ir (arba) bocepreviro veiksmingumą sudėtinio gydymo metu.	Bocepreviro skirti vartoti kartu su Aptivus/ritonaviru nerekomenduojama.
Telapreviras Sąveikos tyrimų neatlikta	Telaprevirą kepenyse metabolizuoja CYP 3A izofermenai ir jis yra P glikoproteino (P-gp) substratas, tačiau metabolizme gali dalyvauti ir kiti fermentai. Aptivus/ritonavirą derinant su telapreviru, galima tikėtis telapreviro ekspozicijos sumažėjimo arba padidėjimo. Telapreviro poveikis ritonaviru pastiprinto proteazės inhibitoriaus koncentracijai kraujo plazmoje yra įvairiarūšis ir priklauso nuo proteazės inhibitoriaus. Taigi Aptivus ekspozicijos paveiktos modifikacijos atmesti negalima.	Telapreviro skirti vartoti kartu su Aptivus/ritonaviru nerekomenduojama.
Priešgrybeliniai preparatai		
Flukonazolas 200 mg 1 k./p. (pirmąją dieną), toliau 100 mg 1 k./p.	Flukonazolas ↔ Tipranaviro C_{max} ↑ 32% Tipranaviro AUC ↑ 50% Tipranavir C_{min} ↑ 69% Mechanizmas nežinomas.	Dozių keisti nereikia. Nerekomenduojama vartoti flukonazolo paros dozių >200 mg.
Itrakonazolas Ketokonazolas Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis teoriniais samprotavimais manoma, kad tipranaviras ir maža ritonaviro dozė gali padidinti itrakonazolo ar ketokonazolo koncentraciją. Remiantis teoriniais samprotavimais	Itrakonazolo ar ketokonazolo reikia vartoti atsargiai (nerekomenduojama vartoti paros dozių >200 mg).

	manoma, kad tipranaviro ar ritonaviro koncentracija gali padidėti vartojant kartu itrakonazolą ar ketokonazolą.	
Vorikonazolas Sąveikos tyrimų neatlikta	Sunku numatyti tipranaviro ir mažos ritonaviro dozės sąveiką su vorikonazolu, nes jo metabolizme dalyvauja daugelis CYP izofermentų sistemų.	Remiantis žinoma vorikonazolo sąveika su maža ritonaviro doze (žr. vorikonazolo PCS), reikia vengti vartoti tipranaviro/r kartu su vorikonazolu, nebent jei naudos ir rizikos pacientui įvertinimas pateisina vorikonazolo vartojimą.
Nuo podagros vartojami preparatai		
Kolchicinas Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis teoriniais samprotavimais, kolchicino koncentracija gali padidėti, jeigu jo vartojama kartu su tipranaviru ir maža ritonaviro doze, kadangi tipranaviras/ritonaviras slopina CYP 3A ir P-gp. Vis dėlto kolchicino koncentracijos sumažėjimo atmesti negalima, kadangi tiek tipranaviras, tiek ritonaviras gali indukuoti CYP 3A ir P-gp. Kolchicinas yra CYP 3A4 ir P-gp (nešiklio iš žarnų ląstelių) substratas.	Jeigu būtina gydyti Aptivus/ritonaviru, pacientams, kurių inkstų ar kepenų funkcija normali, rekomenduojama mažinti kolchicino dozę arba nutraukti jo vartojimą (žr. 4.4 skyrių). Aptivus/ritonaviru gydomiems pacientams, kurių inkstų ar kepenų funkcija sutrikusi, kolchicino skirti negalima (žr. 4.3 skyrių).
Antibiotikai		
Klaritromicinas 500 mg 2 k./p.	Klaritromicino C_{max} ↔ Klaritromicino AUC ↑ 19% Klaritromicino C_{min} ↑ 68% 14-OH-klaritromicino C_{max} ↓ 97% 14-OH-klaritromicino AUC ↓ 97% 14-OH-klaritromicino C_{min} ↓ 95% Tipranaviro C_{max} ↑ 40% Tipranaviro AUC ↑ 66% Tipranaviro C_{min} ↑ 100% Tipranaviro/r sukeltas CYP 3A4 slopinimas ir klaritromicino sukeltas Pgp (žarnyno pernešiklio iš ląstelės) slopinimas.	Nors klaritromicino parametrų pokyčiai laikomi kliniškai nereikšmingais, reikia atsižvelgti į 14-OH metabolito AUC sumažėjimą gydant <i>Haemophilus influenzae</i> sukeltą infekcinę ligą, kurios metu 14-OH metabolitas yra aktyviausias. Tipranaviro C_{min} padidėjimas gali būti kliniškai reikšmingas. Pacientus, kurie vartoja klaritromicino dozes, didesnes nei 500 mg du kartus per parą, reikia atidžiai sekti, ar neatsiranda klaritromicino ir tipranaviro toksinio poveikio požymių. Pacientams, kurių inkstų funkcija yra pablogėjusi, klaritromicino dozę reikėtų mažinti (žr. klaritromicino ir ritonaviro preparatų informacinę medžiagą).
Rifabutinas 150 mg 1 k./p.	Rifabutino C_{max} ↑ 70% Rifabutino AUC ↑ 190% Rifabutino C_{min} ↑ 114% 25-O-dezacetilrifabutino C_{max} ↑ 3,2 karto 25-O-dezacetilrifabutino AUC ↑ 21 kartą 25-O-dezacetilrifabutino C_{min} ↑ 7,8	Įprastinę rifabutino dozę 300 mg/d rekomenduojama sumažinti 75% (t. y. vartoti po 150 mg kas antrą dieną arba 3 kartus per savaitę). Pacientus, gydomus rifabutinu ir Aptivus su maža ritonaviro doze, reikia atidžiai sekti, ar neatsiranda nepageidaujami reiškiniai susiję su gydymu rifabutinu. Gali reikėti jo dozę mažinti dar

	<p>karto</p> <p>Tipranaviro/r sukeltas CYP 3A4 slopinimas</p> <p>Kliniškai reikšmingo tipranaviro FK parametrų pokyčio nepastebėta.</p>	daugiau.
Rifampicinas	Vartojant proteazių inhibitorių kartu su rifampicinu, gerokai sumažėja proteazių inhibitorių koncentracija. Galima manyti, kad vartojant tipranaviro ir mažą ritonaviro dozę kartu su rifampicinu, tipranaviro koncentracija sumažės žemiau optimalios, todėl sumažės virologinis atsakas ir išsivystys atsparumas tipranavirui.	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su rifampicinu negalima (žr. 4.3 skyrių). Reikia galvoti apie kitus antimikobakterinius preparatus, pvz., rifabutiną.
Antimaliariniai preparatai		
Halofantrinas Lumefantrinas Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis teoriniais samprotavimais manoma, kad tipranaviras, vartojamas su maža ritonaviro doze, turėtų padidinti halofantrino ir lumefantrino koncentraciją. Tipranaviro/r sukeltas CYP 3A4 slopinimas	Dėl preparatų metabolizmo ypatumų ir būdingo pavojaus sukelti <i>torsades de pointes</i> , vartoti halofantrino ir lumefantrino su Aptivus ir maža ritonaviro doze nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
Prieštraukuliniai preparatai		
Karbamazepinas 200 mg 2 k./p.	<p>Karbamazepinas visas* C_{max} ↑ 13%</p> <p>Karbamazepinas visas* AUC ↑ 16%</p> <p>Karbamazepinas visas* C_{min} ↑ 23%</p> <p>*Karbamazepinas visas = bendrai karbamazepinas ir epoksi-karbamazepinas (abu yra farmakologiškai aktyvios dalys).</p> <p>Manoma, kad viso karbamazepino FK parametrų padidėjimas neturi klinikinė reikšmės.</p> <p>Tipranaviro C_{min} ↓ 61% (palyginti su žinomais duomenimis)</p> <p>Dėl tipranaviro koncentracijos sumažėjimo gali mažėti jo veiksmingumas.</p> <p>Karbamazepinas indukuoja CYP3A4.</p>	Vartoti karbamazepino kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze reikia atsargiai. Didesnės karbamazepino dozės (>200 mg) gali dar labiau sumažinti tipranaviro koncentraciją plazmoje (žr. 4.4 skyrių).
Fenobarbitalis Fenitoinas Sąveikos tyrimų neatlikta	Fenobarbitalis ir fenitoinas indukuoja CYP3A4.	Vartoti fenobarbitalio ir fenitoino kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze reikia atsargiai (žr. 4.4 skyrių).

Antispazminiai		
Tolterodine Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis teoriniais samprotavimais manoma, kad tipranaviras, vartojamas su maža ritonaviro doze, turėtų padidinti tolterodino koncentraciją. Tipranaviro/r sukeltas CYP 3A4 ir CYP 2D6 slopinimas	Vartoti kartu nerekomenduojama.
Endotelino receptorių antagonistai		
Bosentanas	Remiantis teoriniais samprotavimais manoma, kad bosentano koncentracija gali padidėti, vartojant jo su tipranaviru ir maža ritonaviro doze. Tipranaviro ir ritonaviro sukeltas CYP 3A4 slopinimas	Vartoti bosentano kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių).
HMG CoA reduktazės inhibitoriai		
Atorvastatinas 10 mg 1 k./p.	Atorvastatino C_{max} ↑ 8,6 karto Atorvastatino AUC ↑ 9,4 karto Atorvastatino C_{min} ↑ 5,2 karto Tipranaviras ↔ Tipranaviro/r sukeltas CYP 3A4 slopinimas	Vartoti atorvastatino kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze nerekomenduojama. Reikia galvoti apie kitų HMG CoA reduktazės inhibitorių, pvz., parvastatino, fluvastatino ar rosuvastatino, vartojimą (taip pat žr. 4.4 skyrių ir rosuvastatino ir parvastatino rekomendacijas). Tais atvejais, kai derinti būtina, negalima viršyti 10 mg atorvastatino paros dozės. Pradėti gydyti rekomenduojama mažiausia doze ir būtinas atidus klinikinis stebėjimas (žr. 4.4 skyrių).
Rosuvastatinas 10 mg 1 k./p.	Rosuvastatino C_{max} ↑ 123% Rosuvastatino AUC ↑ 37% Rosuvastatino C_{min} ↑ 6% Tipranaviras ↔ Mechanizmas nežinomas.	Pradėti vartoti rosuvastatino kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze reikia nuo mažiausios rosuvastatino dozės (5 mg/d.) ir didinti ją iki gydomojo atsako. Kartu reikia rūpestingai kliniškai sekti, ar neatsiranda su rosuvastatino vartojimu susijusių simptomų, kaip nurodyta rosuvastatino aprašyme.
Pravastatinas Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis parvastatino ir rosuvastatino eliminacijos panašumais, galima manyti, kad TPV/r gali didinti parvastatino koncentraciją plazmoje. Mechanizmas nežinomas.	Pradėti vartoti parvastatino kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze reikia nuo mažiausios parvastatino dozės (10 mg/d.) ir didinti ją iki gydomojo atsako. Kartu reikia rūpestingai kliniškai sekti, ar neatsiranda su parvastatino vartojimu susijusių simptomų, kaip nurodyta parvastatino aprašyme.

Simvastatinas Lovastatinas Sąveikos tyrimų neatlikta	HMG CoA reduktazės inhibitorių simvastatino ir lovastatino metabolizmas labai priklauso nuo CYP3A.	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su simvastatinu ar lovastatinu negalima, nes didėja miopatijos, įskaitant rbdomiolizę, rizika (žr. 4.3 skyrių).
VAISTAŽOLIŲ PREPARATAI		
Jonažolė (<i>Hypericum perforatum</i>) Sąveikos tyrimų neatlikta	Kartu vartojami jonažolės (<i>Hypericum perforatum</i>) preparatai gali sumažinti tipranaviro koncentraciją plazmoje, nes jonažolė indukuoja vaistus metabolizuojančius fermentus.	Vaistažolių preparatų, kuriuose yra jonažolės, negalima derinti su Aptivus ir maža ritonaviro doze. Manoma, kad vartojant Aptivus ir ritonaviro kartu su jonažole, gali gerokai sumažėti tipranaviro ir ritonaviro koncentracija, tipranaviro koncentracija gali sumažėti žemiau optimalios, todėl gali sumažėti virologinis atsakas ir išsivystyti atsparumas tipranavirui.
Inhaliuojamieji beta agonistai		
Salmeterolis	Vartojant kartu su tipranaviru ir maža ritonaviro doze gali padidėti salmeterolio nepageidaujamo poveikio pavojus širdies ir kraujagyslių sistemai, įskaitant QT pailgėjimą, palpitacijas ir sinusinę tachikardiją. Tipranaviro ir ritonaviro sukeltas CYP 3A4 slopinimas	Vartoti kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze nerekomenduojama.
Geriamieji kontraceptikai / Estrogenai		
Etinilestradiolis 0,035 mg / Noretindronas 1,0 mg 1 k./p. (TPV/r 750/200 mg 2 k./p.)	Etinilestradiolio C_{max} ↓ 52% Etinilestradiolio AUC ↓ 43% Mechanizmas nežinomas. Noretindrono C_{max} ↔ Noretindrono AUC ↑ 27% Tipranaviras ↔	Vartoti kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze nerekomenduojama. Jei geriamieji estrogeniniai kontraceptikai vartojami kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze, reikia naudoti kitokias arba papildomas kontracepcijos priemones. Pacientes, vartojančias estrogenus kaip pakaitinį gydymą hormonais, reikia kliniškai sekti, ar neatsiranda estrogenų trūkumo simptomų (žr. 4.4 ir 4.6 skyrius).
Fosfodiesterazės 5 (PDE5) inhibitoriai		
Sildenafilis Vardenafilis Sąveikos tyrimų neatlikta	Manoma, kad vartojant tipranaviro ir mažą ritonaviro dozę kartu su PDE5 inhibitoriais, gali gerokai padidėti PDE5 koncentracija ir sustiprėti PDE5 inhibitorių sukeliamas nepageidaujamas poveikis, įskaitant hipotenziją, regos pokyčius ir priapizmą. Tipranaviro ir ritonaviro sukeltas CYP 3A4 slopinimas	Pacientams, vartojantiems Aptivus su maža ritonaviro doze, skirti fosfodiesterazės (PDE5) inhibitorių sildenafilio ar vardenafilio reikia ypač atsargiai. Saugi ir veiksminga dozė vartoti kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze nenustatyta. Didėja PDE5 inhibitorių sukiamų nepageidajamų reiškinių pavojus (įskaitant regos sutrikimus, hipotenziją, užsitęsusių erekciją ir nualpimą). Gydant plaučių arterinę

		hipertenziją, Aptivus/ritonavirą derinti su sildenafiliu negalima.
Tadalafilis 10 mg 1 k./p.	Tadalafilio pirmosios dozės C_{max} ↓ 22% Tadalafilio pirmosios dozės AUC ↑ 133% Tipranaviro/r sukeltas CYP 3A4 slopinimas ir indukcija Tadalafilio pusiausvyrinė C_{max} ↓ 30% Tadalafil pusiausvyrinė AUC ↔ Kliniškai reikšmingo tipranaviro FK parametrų pokyčių nepastebėta.	Rekomenduojama skirti tadalafilio ne anksčiau kaip po 7 dienų po Aptivus ir ritonaviro vartojimo. Saugi ir veiksminga dozė vartoti kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze nenustatyta. Didėja PDE5 inhibitorių sukeliamų nepageidaujamų reiškinių pavojus (įskaitant regos sutrikimus, hipotenziją, užsitęsusią erekciją ir nualpimą).
Narkotiniai analgetikai		
Metadonas 5 mg 1 k./p.	Metadono C_{max} ↓ 55% Metadono AUC ↓ 53% Metadono C_{min} ↓ 50% R-metadono C_{max} ↓ 46% R-metadono AUC ↓ 48% S-metadono C_{max} ↓ 62% S-metadono AUC ↓ 63% Mechanizmas nežinomas.	Reikia sekti, ar pacientams neatsiranda opiatų nutraukimo sindromas. Metadono dozę gali tekti didinti.
Meperidinas Sąveikos tyrimų neatlikta	Manoma, kad tipranaviras su maža ritonaviro doze mažina meperidino koncentraciją ir didina metabolito normeperidino koncentraciją.	Didinti dozę ir ilgai vartoti meperidina kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze nerekomenduojama, nes didėja metabolito normeperidino koncentracija. Šis metabolitas turi ir analgetinį, ir CNS jaudinantį poveikį (gali sukelti traukulius).
Buprenorfinas/Naloksonas	Buprenorfinas ↔ Norbuprenorfino AUC ↓ 79% Norbuprenorfino C_{max} ↓ 80% Norbuprenorfino C_{min} ↓ 80%	Aptivus ir maža ritonaviro dozė gali sumažinti kartu vartojamo buprenorfino/naloksono klinikinį veiksmingumą, nes mažina aktyvaus metabolito norbuprenorfino koncentraciją. Todėl reikia stebėti, ar pacientams neprasideda opiatų nutraukimo sindromas.
Imunodepresantai		
Ciklosporinas Takrolimuzas Sirolimuzas Sąveikos tyrimų neatlikta	Vartojant kartu su tipranaviru ir maža ritonaviro doze, ciklosporino, takrolimuzo ar sirolimuzo koncentracijų negalima numatyti dėl prieštaringo tipranaviro ir mažos ritonaviro dozės poveikio CYP 3A ir Pgp.	Rekomenduojama dažniau tikrinti šių preparatų koncentraciją, kol nusistovės jų koncentracija kraujyje.

Preparatai nuo trombozės		
Varfarinas 10 mg 1 k./p.	<p>Pirmoji tipranaviro/r dozė: S-varfarino C_{max} ↔ S-varfarino AUC ↑ 18%</p> <p>Nusistovėjus tipranaviro/r pusiausvyrai: S-varfarino C_{max} ↓ 17% S-varfarino AUC ↓ 12%</p> <p>Pirmoji tipranaviro/r dozė – CYP 2C9 slopinimas, nusistovėjus tipranaviro/r pusiausvyrai – CYP 2C9 indukcija</p>	Vartojant Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su varfarinu, gali keistis INR (tarptautinio norminio santykio) reikšmės ir pasireikšti trombogeninis poveikis arba didėti kraujavimo rizika. Rekomenduojama sekti kliniką ir tikrinti INR, jei varfarinas ir tipranaviras vartojami kartu.
Antacidiniai preparatai		
Antacidiniai preparatai, kurių pagrindas yra aliuminis ir magnis 1 kartą per dieną	<p>Tipranaviro C_{max} ↓ 25% Tipranaviro AUC ↓ 27%</p> <p>Mechanizmas nežinomas.</p>	Tarp Aptivus su maža ritonaviro doze vartojimo ir antacidinių preparatų vartojimo turi būti ne mažiau kaip 2 val. tarpas.
Protonų siurblio inhibitoriai (PPI)		
Omeprazolas 40 mg 1 k./p.	<p>Omeprazolo C_{max} ↓ 73% Omeprazolo AUC ↓ 70% Panašus poveikis pastebėtas ir S-enantiomerui ezomeprazolui.</p> <p>Tipranaviro/r sukelta CYP 2C19 indukcija</p> <p>Tipranaviras ↔</p>	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su omeprazolu ar ezomeprazolu nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jei tai neišvengiama, reikia galvoti apie omeprazolo ar esomeprazolo dozės didinimą, remiantis klinikiniu atsaku į gydymą. Nėra duomenų, rodančių, kad omeprazolo ar esomeprazolo dozės didinimas įveiks pastebėtą farmakokinetinę sąveiką. Didžiausios rekomenduojamos omeprazolo ar esomeprazolo dozės nurodytos atitinkamo preparato informacinėje medžiagoje. Tipranaviro ir ritonaviro dozių keisti nereikia.
Lansoprazolis Pantoprazolis Rabeprazolis Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis metabolinėmis tipranaviro/r ir protonų siurblio inhibitorių savybėmis, galima tikėtis šių preparatų sąveikos. Dėl tipranaviro/r sukeltos CYP3A4 inhibavimo ir CYP2C19 indukcijos sunku nuspėti lansoprazolio ir pantoprazolio koncentraciją plazmoje. Dėl tipranaviro/r sukeltos CYP2C19 indukcijos rabeprazolio koncentracija plazmoje galėtų sumažėti.	Aptivus ir mažos ritonaviro dozės vartoti kartu su protonų siurblio inhibitoriais nerekomenduojama (žr. 4.4 skyrių). Jei nusprendžiama, kad preparatus kartu vartoti būtina, tą galima daryti tik atidžiai stebint klinikinę paciento būklę.

H2 receptorių antagonistai		
Sąveikos tyrimų neatlikta	Duomenų apie H2 receptorių antagonistų vartojimą su tipranaviru ir maža ritonaviro doze nėra.	Manoma, kad galimas skrandžio pH padidėjimas dėl gydymo H2 receptorių antagonistais neturi įtakos tipranaviro koncentracijai plazmoje.
Antiaritminiai		
Amjodaronas Bepiridilis Chinidinas Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis teoriniais samprotavimais manoma, kad tipranaviras, vartojamas su maža ritonaviro doze, turėtų padidinti amjodarono, biperidilio ir chinidino koncentraciją. Tipranaviro/r sukeltas CYP 3A4 slopinimas	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su amiodaronu, biperidiliu ir chinidinu negalima dėl galimų sunkių ir (ar) gyvybei grėšiančių pasekmių (žr. 4.3 skyrių).
Flekainidas Propafenonas Metoprololis (vartojamas širdies nepakankamumo atveju) Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis teoriniais samprotavimais manoma, kad tipranaviras, vartojamas su maža ritonaviro doze, gali padidinti flekainido, propafenono ir metoprololio koncentraciją. Tipranaviro/r sukeltas CYP 2D6 slopinimas	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su flekainidu, propafenonu ir metoprololiu negalima (žr. 4.3 skyrių).
Antihistamininiai		
Astemizolas Terfenadinas Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis teoriniais samprotavimais manoma, kad tipranaviras, vartojamas su maža ritonaviro doze, gali padidinti astemizolo ir terfenadino koncentraciją. Tipranaviro/r sukeltas CYP 3A4 slopinimas	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su astemizolu ar terfenadinu negalima dėl galimų sunkių ir (ar) gyvybei grėšiančių pasekmių (žr. 4.3 skyrių).
Skalsių dariniai		
Dihidroergotaminas Ergonovinas Ergotaminas Metilergonovinas Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis teoriniais samprotavimais manoma, kad tipranaviras, vartojamas su maža ritonaviro doze, gali padidinti dihidroergotamino, ergonovino, ergotamino ir metilergonovino koncentraciją. Tipranaviro/r sukeltas CYP 3A4 slopinimas	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su dihidroergotaminu, ergonovinu, ergotaminu ir metilergonovinu negalima dėl galimų sunkių ir (ar) gyvybei grėšiančių pasekmių (žr. 4.3 skyrių).
Virškinimo trakto motoriką veikiantieji		
Cizapridas Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis teoriniais samprotavimais manoma, kad tipranaviras, vartojamas su maža ritonaviro doze, gali padidinti cizaprido koncentraciją. Tipranaviro/r sukeltas CYP 3A4 slopinimas	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su cizapridu negalima dėl galimų sunkių ir (ar) gyvybei grėšiančių pasekmių (žr. 4.3 skyrių).

Antipsichotikai		
Pimozidas Sertindolis Ketiapienas Lurazidonas Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis teoriniais samprotavimais manoma, kad tipranaviras, vartojamas su maža ritonaviro doze, gali padidinti pimozido, sertindolio, ketiapieno ir lurazidono koncentraciją. Tipranaviro/r sukeltas CYP 3A4 slopinimas	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su pimozidu, sertindoliu, ketiapienu ar lurazidono negalima dėl galimų sunkių ir (ar) gyvybei gresiančių pasekmių, įskaitant ir komą (žr. 4.3 skyrių).
Raminamieji ir migdomieji		
Midazolamas 2 mg 1 k./p. (į veną)	Pirmoji tipranaviro /r dozė: Midazolamo C_{max} ↔ Midazolamo AUC ↑ 5,1 karto Nusistovėjus tipranaviro/r pusiausvyrai: Midazolamo C_{max} ↓ 13% Midazolamo AUC ↑ 181%	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su geriamuoju midozalamu negalima (žr. 4.3 skyrių). Jei Aptivus ir ritonaviro vartojama su injekciniu midozalamu, reikia atidžiai sekti klinikinę paciento būklę, ar nepasireiškia kvėpavimo slopinimas ir ilgalaikė sedacija, ir galvoti apie dozės koregavimą.
Midazolamas 5 mg 1 k./p. (per burną)	Pirmoji tipranaviro/r dozė: Midazolamo C_{max} ↑ 5,0 kartus Midazolamo AUC ↑ 27 kartus Nusistovėjus tipranaviro/r pusiausvyrai: Midazolamo C_{max} ↑ 3,7 karto Midazolamo AUC ↑ 9,8 karto Ritonaviras yra stiprus CYP3A4 inhibitorius, todėl veikia šio fermento metabolizuojamus vaistus.	
Triazolamas Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis teoriniais samprotavimais manoma, kad tipranaviras, vartojamas su maža ritonaviro doze, gali padidinti triazolamo koncentraciją. Tipranaviro/r sukeltas CYP 3A4 slopinimas	Vartoti Aptivus ir mažą ritonaviro dozę kartu su triazolamu negalima dėl galimų sunkių ir (ar) gyvybei gresiančių pasekmių (žr. 4.3 skyrių).
Nukleozidų analogų DNR polimerazės inhibitoriai		
Valacikloviras 500 mg viena dozė	Valacikloviro vartojimas kartu su tipranaviru ir maža ritonaviro doze kliniškai svarbių farmakokinetikos pokyčių nesukėlė. Tipranaviras ↔ Valacikloviras ↔	Valacikloviro ir Aptivus su maža ritonaviro doze galima vartoti nekeičiant dozių.

Alfa 1 adrenoreceptorių antagonistai		
Alfuzosinas	Remiantis teoriniais samprotavimais manoma, kad, vartojant alfuzosino kartu su tipranaviru ir maža ritonaviro doze, alfuzosino koncentracija gali padidėti ir sukelti hipotenziją. Tipranaviro ir ritonaviro sukeltas CYP 3A4 slopinimas	Vartoti alfuzosino kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze draudžiama.
Kiti preparatai		
Teofilinas Sąveikos tyrimų neatlikta	Remiantis vaistų mišinio tyrimais, kurių metu kofeino (CYP 1A2 substrato) AUC sumažėjo 43%, manoma, kad tipranaviras su ritonaviru gali sumažinti teofilino koncentraciją. Tipranaviro/r sukelta CYP 1A2 indukcija	Kartu vartojant teofilino ir Aptivus su maža ritonaviro doze, pirmąsias dvi savaites teofilino koncentraciją plazmoje reikia sekti ir, jei reikia, jo dozę didinti.
Dezipraminas Sąveikos tyrimų neatlikta	Manoma, kad kartu vartojamas tipranaviras su maža ritonaviro doze dezipramino koncentraciją didina. Tipranaviro/r sukeltas CYP 2D6 slopinimas	Rekomenduojama mažinti dezipramino dozę ir sekti jo koncentraciją.
Digoksinas 0,25 mg 1 k./p. (į veną) Digoksinas 0,25 mg 1 k./p. (per burną)	Pirmoji tipranaviro/r dozė Digoksino C_{max} ↔ Digoksino AUC ↔ Nusistovėjus tipranaviro/r pusiausvyrai Digoksino C_{max} ↓ 20% Digoksino AUC ↔ Pirmoji tipranaviro/r dozė Digoksino C_{max} ↑ 93% Digoksino AUC ↑ 91% Trumpalaikis tipranaviro/r sukeltas Pgp slopinimas, o nusistovėjus pusiausvyrai – tipranaviro/r sukelta Pgp indukcija Nusistovėjus tipranaviro/r pusiausvyrai Digoksino C_{max} ↓ 38% Digoksino AUC ↔	Digoksino koncentraciją serume rekomenduojama sekti, kol nusistovės pusiausvyra.
Trazodonas Sąveika tirta tik su ritonaviru	Farmakokinetinių tyrimų, atliktų su sveikais savanoriais, metu, kartu vartojant mažą ritonaviro dozę (200 mg 2 k./p.) ir vieną trazodono dozę, trazodono koncentracija plazmoje padidėjo (AUC padidėjo	Kartu vartoti preparatus reikia atsargiai ir reikia galvoti apie trazodono dozės mažinimą.

	2,4 karto). Šio tyrimo metu, kartu vartojant trazadoną ir ritonavirą, buvo pastebėti šie nepageidaujami reiškiniai: pykinimas, svaigulys, hipotenzija ir alpulis. Tačiau nežinoma, ar tipranaviro ir ritonaviro derinys gali didinti trazodono ekspoziciją.	
Bupropionas 150 mg 2 k./p.	Bupropiono C_{max} ↓ 51% Bupropiono AUC ↓ 56% Tipranaviro ↔ Bupropiono koncentracijos plazmoje sumažėjimas tikriausiai priklauso nuo RTV sukeltos CYP2B6 ir UGT aktyvumo indukcijos.	Jei nusprendžiama, kad kartu vartoti bupropioną būtina, reikia atidžiai sekti bupropiono klinikinį veiksmingumą, bet neviršyti rekomenduojamos dozės, nepaisant indukcijos.
Loperamidas 16 mg 1 k./p.	Loperamido C_{max} ↓ 61% Loperamido AUC ↓ 51% Mechanizmas nežinomas Tipranaviro C_{max} ↔ Tipranaviro AUC ↔ Tipranaviro C_{min} ↓ 26%	Farmakodinaminės sąveikos tyrimas su sveikais savanoriais parodė, kad loperamidas, vartojamas kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze, nesukelia kliniškai reikšmingo kvėpavimo atsako į anglies dioksidą pokyčio. Klinikinė loperamido koncentracijos plazmoje sumažėjimo reikšmė nežinoma.
Flutikazono propionatas Sąveika tirta tik su ritonaviru	Klinikinių tyrimų metu sveikiems žmonėms vartojant ritonaviro 100 mg kapsules 2 k./p. ir flutikazono propionato 50 µg per nosį (4 k./p.) 7 dienas, flutikazono propionato koncentracija plazmoje reikšmingai padidėjo, o vidinio kortizolio koncentracija sumažėjo apie 86% (90% pasikliautinis intervalas 82–89 %). Galima manyti, kad poveikis būtų stipresnis flutikazoną inhaliuojant. Sisteminis kortikosteroidų poveikis, įskaitant Cushingo sindromą, ir antinksčių slopinimą, buvo pastebėtas pacientams, vartojantiems ritonaviro ir inhaliuojantiems arba vartojantiems į nosį flutikazono propionato. Taip gali atsitikti ir su kitais kortikosteroidais, kuriuos metabolizuoja P450 3A, pvz., su budesonidu. Nežinoma, ar tipranaviro ir ritonaviro derinys gali labiau padidinti flutikazono ekspoziciją.	Vartoti šių gliukokortikoidų kartu su Aptivus ir maža ritonaviro doze nerekomenduojama, nebent jei laukiama nauda nusvertų sisteminio kortikosteroidų poveikio riziką (žr. 4.4 skyrių). Reikia svarstyti gliukokortikoidų dozės mažinimą, kartu atidžiai sekant vietinį ir sisteminį poveikį, arba pereiti prie kito gliukokortikoido, kuris nėra CYP3A4 substratas (pvz., beklametazonas). Be to, nutraukiant gliukokortikoidų vartojimą, dozę reikia mažinti laipsniškai per ilgesnį laiką. Didelės sisteminės flutikazono ekspozicijos poveikis ritonaviro koncentracijai plazmoje dar nežinomas.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vyrų ir moterų kontracepcija

Tarp tipranaviro ir geriamųjų kontraceptikų pasireiškia nepageidaujama sąveika, todėl gydymo metu reikia naudoti kitą veiksmingą ir saugų kontracepcijos metodą (žr. 4.5 skyrių).

Nėštumas

Reikiamų duomenų apie tipranaviro vartojimą moterų nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių). Galimas pavojus žmogui nežinomas. Nėščioms moterims tipranaviro galima vartoti tik tuomet, jeigu manoma, kad nauda bus didesnė už žalą vaisiui.

Žindymas

ŽIV užsikrėtusioms motinoms žindyti kūdikio jokia būdu negalima, kad jo neužkrėstų, todėl ir Aptivus vartojančioms motinoms žindyti draudžiama.

Vaisingumas

Klinikinių duomenų apie tipranaviro įtaką vaisingumui nėra. Iki klinikiniai tipranaviro tyrimai jokio nepageidaujamo poveikio vaisingumui neparodė (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Kai kuriems Aptivus vartojantiems pacientams pasireiškė svaigulys, somnolencija ir nuovargis, todėl reikia laikytis atsargumo vairuojant automobilį ar valdant mechanizmus. Jeigu atsiranda nuovargis, svaigulys ar somnolencija, pacientas turi atsisakyti galimai pavojingo darbo, pvz., vairavimo ar mechanizmų valdymo.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Tarp dažniausių nepageidaujamų Aptivus reakcijų buvo nusiskundimai virškinimo trakto sutrikimais, tokiais kaip viduriavimas ir pykinimas, o taip pat hiperlipidemija. Sunkiausios nepageidaujamos reakcijos buvo kepenų funkcijos pablogėjimas ir toksinis poveikis kepenims. Intrakranijinės hemoragijos atvejai buvo pastebėti tik vaistiniam preparatui esant rinkoje (žr. 4.4 skyrių).

Aptivus, vartojamas su maža ritonaviro doze, gali sukelti pastebimą toksinį poveikį kepenims. III fazės RESIST tyrimų metu vartojant tipranaviro ir ritonaviro, transaminazių kiekis padidėjo reikšmingai dažniau, negu lyginamojoje grupėje. Ligonius, gydomus Aptivus su ritonaviru, reikia atidžiai stebėti (žr. 4.4 skyrių).

Apie Aptivus ir mažos ritonaviro dozės vartojimą pacientams, užsikrėtusiems hepatitu B ar C, duomenų yra nedaug, todėl tokiems pacientams šiuos preparatus reikia vartoti atsargiai. Aptivus su maža ritonaviro doze galima vartoti tik tuomet, jei laukiama nauda viršija galimą pavojų. Be to, reikia dar atidžiau sekti klinikinę būklę ir laboratorinių tyrimų duomenis.

Nepageidaujamų reakcijų santrauka lentelėje

Nepageidaujamos reakcijos, nustatytos iš ŽIV-1 klinikinio tyrimo duomenų, remiasi visais II ir III fazės bandomaisiais tyrimais, kurių metu suaugę žmonės (n=1397) buvo gydyti 500 mg tipranaviro ir 200 mg ritonaviro dozėmis du kartus per parą. Nepageidaujamos reakcijos yra išvardytos žemiau pagal organų sistemų klases ir dažnį, suskirstytą į šias kategorijas:

labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$).

Nepageidaujamų reakcijų, susijusių su Aptivus vartojimu, santraukos lentelė pagrįsta klinikiniais tyrimais ir patirtimi vaistiniam preparatui esant rinkoje.

Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	
Nedažni	Neutropenija, anemija, trombocitopenija
Imuninės sistemos sutrikimai	
Nedažni	Padidėjęs jautrumas
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	
Dažni	Hipertrigliceridemija, hiperlipidemija
Nedažni	Anoreksija, sumažėjęs apetitas, sumažėjęs svoris, hiperamilazemija, hipercholesterolemija, cukrinis diabetas, hiperglikemija
Reti	Dehidracija
Psichikos sutrikimai	
Nedažni	Nemiga, miego sutrikimai
Nervų sistemos sutrikimai	
Dažni	Galvos skausmai
Nedažni	Svaigulys, periferinė neuropatija, mieguistumas
Reti	Intrakranijinė hemoragija*
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai	
Nedažni	Dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai	
Labai dažni	Viduriavimas, pykinimas
Dažni	Vėmimas, vidurių pūtimas, pilvo skausmai, pilvo įtempimas, dispepsija
Nedažni	Gastroezofaginio reflukso liga, pankreatitas
Reti	Lipazės padidėjimas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	
Nedažni	Kepenų fermentų (ALAT, ASAT) aktyvumo padidėjimas, citolizinis hepatitas, nenormalūs kepenų funkcijos mėginiai (ALAT, ASAT), toksinis hepatitas
Reti	kepenų nepakankamumas (įskaitant mirtinus atvejus), hepatitas, kepenų steatozė, hiperbilirubinemija
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	
Dažni	Išbėrimas
Nedažni	Niežulys, egzantema
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	
Nedažni	Mialgija, raumenų spazmai

Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	
Nedažni	Inkstų funkcijos sutrikimas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	
Dažni	Nuovargis
Nedažni	Karščiavimas, į gripą panaši liga, negalavimas

*Informacijos šaltinio reikia ieškoti skyriaus „Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas“ poskyryje „Kraujavimas“

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Žemiau pateikti klinikiniai tipranaviro ir ritonaviro vartojimo saugumo požymiai (hepatotoksinis poveikis, hiperlipidemija, kraujavimas ir išbėrimas), kurie pasireiškė dažniau tipranaviru ir ritonaviru gydytiems ligoniams, negu RESIST tyrimų lyginamojo gydymo grupėje. Šių duomenų reikšmė dar ne visiškai iširta.

Hepatotoksinis poveikis

Po 48 savaičių gydymo tipranaviru su ritonaviru 3-čio ir 4-to laipsnio ALAT sutrikimai pasireiškė 10% dažniau, o ASAT sutrikimai 3,4% dažniau negu lyginamojoje grupėje. Daugiavariacinė analizė parodė, kad šio padidėjimo rizikos faktoriai buvo pradinis ALAT ar ASAT kiekio padidėjimas virš DAIDS 1 laipsnio ir kartu hepatitas B ar C. Dauguma ligonių gydymą tipranaviru ir ritonaviru galėjo tęsti.

Metabolizmo rodmenys

Gydymo antiretrovirusiniais vaistinais preparatais metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje (žr. 4.4 skyrių).

Hiperlipemija

3–4 laipsnio trigliceridų kiekio padidėjimas tipranaviro ir ritonaviro grupėje buvo dažnesnis negu lyginamojoje grupėje. 48-ąją savaitę padidėjimo dažnis tipranaviro ir ritonaviro grupėje buvo 25,2%, o lyginamojoje grupėje – 15,6%.

Kraujavimas

Ši nepageidaujama reakcija buvo nustatyta poregistracinės stebėsenos metu, tačiau atsitiktinių imčių kontroliuojamų klinikinių tyrimų (n = 6300) metu ji nepastebėta.

RESIST tyrimuose dalyvaujančių ligonių, gydomų tipranaviru ir ritonaviru, rizika kraujuoti buvo didesnė. 24-ąją savaitę santykinė rizika buvo 1,98 (95% CI=1,03; 3,80). 48-ąją savaitę santykinė rizika sumažėjo iki 1,27 (95% CI=0,76; 2,12). Ypatingo kraujavimų pobūdžio nepastebėta, ir krešumo rodiklių skirtumo tarp gydomų grupių nenustatyta. Šių duomenų reikšmė stebima toliau.

Buvo gauta pranešimų apie mirtinus ir nemirtinus intrakranijinės hemoragijos (IKH) atvejus, įvykusius pacientams, gydomiems tipranaviru. Daugelis šių pacientų turėjo kitų sveikatos sutrikimų arba kartu vartojo kitus preparatus, kurie galėjo sukelti šiuos sutrikimus ar prisidėti prie jų. Tačiau kai kuriais atvejais negalima atmesti ir tipranaviro įtakos. Kokių nors būdingų hematologinių ar krešėjimo pakitimų nebuvo pastebėta nei apskritai, nei prieš IKH išsivystymą. Todėl šiuo metu įprastiniai krešėjimo rodiklių tyrimai nėra būtini pacientams, vartojantiems Aptivus.

Anksčiau buvo pastebėta, kad pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV sukelta liga (AIDS) (tokie buvo Aptivus klinikinio tyrimo metu gydyti pacientai), yra didesnis IKH pavojus.

Išbėrimas

Sąveikos tyrimai, atlikti su moterimis, vartojančiomis tipranaviro ir mažą ritonaviro dozę su etinilestradioliu ar noretindronu, parodė, kad labai dažnai atsiranda nesunkus išbėrimas. Vartojant tipranaviro ir ritonaviro RESIST tyrimų metu, išbėrimo pavojus buvo panašus kaip ir lyginamosios grupės

(16,3% ir 12,5%, atitinkamai, žr. 4.4 skyrių). Klinikinės tipranaviro vystymo programos metu nei Stevens-Johnsono sindromo, nei toksinės epidermio nekrolizės nepastebėta.

Laboratorinių tyrimų duomenų pokyčiai

Didesni (3-čio ir 4-to laipsnio) klinikinių laboratorinių tyrimų duomenų nukrypimai nuo normos, pasireiškę ne mažiau kaip 2% pacientų RESIST-1 ir RESIST-2 III fazės klinikinių tyrimų metu po 48 savaičių, tipranaviro ir ritonaviro grupėje buvo šie: padidėjęs ASAT kiekis (6,1%), padidėjęs ALAT kiekis (9,7%), padidėjęs amilazės kiekis (6,0%), padidėjęs cholesterolio kiekis (4,2%), padidėjęs trigliceridų kiekis (24,9%) ir sumažėjęs leukocitų kiekis (5,7%).

Vartojant proteazių inhibitorių, ypač kartu su nukleozidų atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais, pastebėta kreatinfosfokinazės (CPK) padaugėjimo, mialgijos, miozito ir retai rabdomiolizės atvejų.

Pradedant sudėtinį antiretrovirusinį gydymą (CART), ŽIV užsikrėtusiems ligoniams, kuriems yra sunkus imuniteto nepakankamumas, gali prasidėti uždegimas, t.y. reakcija į simptomų nesukėlusius ar užsilikusius gretutinių ligų sukėlėjus. Taip pat buvo pranešta apie autoimuninius sutrikimus (pvz., Greivso ligą ir autoimuninį hepatitą), tačiau praneštas jų pradžios laikas yra labiau kintamas ir šie reiškiniai galimi per daug mėnesių nuo gydymo pradžios (žr. 4.4 skyrių). RESIST tyrimų metu buvo pastebėta virusinių infekcinių ligų paprastosios (*herpes simplex*) ir juostinės pūslelinės (*herpes zoster*) suaktyvėjimas.

Yra duomenų apie kaulų nekrozės atvejus, ypač pacientams, kuriems yra gerai žinomų rizikos veiksnių, progresavusi ŽIV liga arba ilgai taikomas sudėtinis antiretrovirusinis gydymas (CART). Tačiau tokių atvejų dažnis nežinomas (žr. 4.4 skyrių).

Vaikų populiacija

Atviro tipranaviro ir ritonaviro dozių nustatymo tyrimo metu 28 vaikai, kurių amžius buvo 12 metų ar daugiau, vartojo Aptivus kapsules (tyrimas 1182.14). Apskritai nepageidaujamos reakcijos buvo panašios į suaugusių žmonių, bet vėmimas, išbėrimas ir karščiavimas buvo dažniau negu suaugusiems žmonėms. Dažniausios pastebėtos vidutinio sunkumo ar sunkios reakcijos per 48 savaites pateiktos žemiau.

Dažniausios vidutinio sunkumo ar sunkios nepageidaujamos reakcijos 12-18 metų vaikams, vartojusiems Aptivus kapsules (reakcijos pastebėtos 2 ar daugiau vaikams; tyrimas 1182.14; 48 savaičių analizė; pilnos analizės duomenų rinkinys)

Iš viso gydyta pacientų (N)	28
Atvejai [N(%)]	
Vėmimas/ raugėjimas	3 (10,7)
Pykinimas	2 (7,1)
Pilvo skausmas ¹	2 (7,1)
Išbėrimas ²	3 (10,7)
Nemiga	2 (7,1)
ALAT padidėjimas	4 (14,3)

¹ Įskaitant pilvo skausmą (N=1) ir dispepsiją (N=1).

² Išbėrimas apima vieną ar kelis terminus, kuriems teikiama pirmenybė: erupcija, dėmėtasis išbėrimas, mazgelinis išbėrimas, eritema, dėmėtasis mazgelinis išbėrimas, niežulinis išbėrimas, dilgėlinė.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Apie tipranaviro perdozavimą žmonėms duomenų yra labai mažai. Būdingi perdozavimo požymiai ir simptomai nežinomi. Paprastai perdozavimas gali lemti nepageidaujamų reakcijų padažnėjimą ir pasunkėjimą.

Tipranaviro priešnuodžio nėra. Gydyti reikia bendrosiomis palaikomosiomis priemonėmis, sekant gyvybines funkcijas ir stebint ligonio klinikinę būklę. Jei reikia, neabsorbuotą tipranavirą galima pašalinti sukeltiant vėmimą ar plaunant skrandį. Neabsorbuotą medžiagą šalinti galima ir aktyvinta anglimi. Kadangi tipranaviras stipriai jungiasi su baltymais, dialize pašalinti daug medikamento tikriausiai neįmanoma.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – sisteminio vartojimo antivirusiniai preparatai, proteazių inhibitoriai, ATC kodas – J05A E09.

Veikimo mechanizmas

Žmogaus imunodeficito virusas (ŽIV-1) koduoja aspartilproteazę, kuri yra būtina viruso pirmapradžiam baltymui skaidyti ir bręsti. Tipranaviras yra nepeptidinis ŽIV-1 proteazės inhibitorius, kuris slopina viruso replikaciją, nes stabdo viruso dalelių brendimą.

Antivirusinis poveikis *in vitro*

Ūminiai T ląstelių užkrėtimo modeliai parodė, kad tipranaviras slopina laboratorinių ir klinikinių ŽIV-1 padermių replikaciją. Jo 50% ir 90% efektyvi koncentracija (EC₅₀ ir EC₉₀) yra atitinkamai 0,03–0,07 μM (18–42 ng/ml) ir 0,07–0,18 μM (42–108 ng/ml). Tipranaviras *in vitro* veikia daugelį išskirtų ŽIV-1 M grupės ne B poeilio virusų (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Išskirti O grupės ir HIV-2 virusai *in vitro* buvo mažiau jautrūs tipranavirui, jų EC₅₀ buvo atitinkamai 0,164–1 μM ir 0,233–0,522 μM. Jungimosi su baltymais tyrimai parodė, kad tipranaviro antivirusinis aktyvumas sumažėja vidutiniškai 3,75 karto, jei aplinkoje yra žmogaus serumo.

Atsparumas

Atsparumas tipranavirui *in vitro* formuojasi lėtai ir sudėtingai. Vieno atsparumo tyrimo eksperimento *in vitro* metu po 9 mėnesių buvo išskirtas 87 kartus atsparesnis ŽIV-1, kuriame buvo įvykę 10 proteazės mutacijų: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A 71V, V82L, I84V ir dar *gag* poliproteino CA/P2 skaidymo vietoje. Atvirkštiniai genetiniai eksperimentai parodė, kad reikia 6 proteazės mutacijų (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V), kad atsparumas tipranavirui taptų daugiau kaip 10 kartų didesnis, o visų 10 mutacijų genotipas įgijo 69 kartus didesnę atsparumą. Tarp atsparumo tipranavirui laipsnio ir virusų replikacinio pajėgumo *in vitro* yra atvirkštinė koreliacija. Tris ir daugiau kartų atsparesnių tipranavirui rekombinantinių virusų augimo greitis yra lėtesnis negu 1% įprastinių ŽIV-1 virusų augimo greičio tokiomis pačiomis sąlygomis. Tipranavirui atsparūs virusai, kilę *in vitro* iš įprastinių ŽIV-1, yra mažiau jautrūs proteazių inhibitoriams ampenavirui, atazanavirui, indinavirui, lopinavirui, nelfinavirui ir ritonavirui, bet lieka jautrūs sakvinavirui.

Atlikus pradinių ir gydymo paveiktų genotipų, išskirtų visų klinikinių tyrimų metu, dauginę laipsnišką regresinę analizę, nustatyta, kad su sumažėjusiu jautrumu tipranavirui ir sumažėjusiu per 48 savaites poveikiu virusų kiekiui yra susijusios 16 aminorūgščių: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D ir 84V. Klinikinėms virusų padermėms, kurios tapo ≥ 10 kartų mažiau jautrios tipranavirui, buvo įvykusios ne mažiau kaip 8 su tipranaviru susijusios mutacijos. II ir III fazės klinikiniai tyrimai, atlikti su 276 ligoniais parodė, kad pagrindinės mutacijos, gydant

tipranaviru, yra L33F/I/V, V82T/L ir I84V. Paprastai reikia jų visų trijų, kad jautrumas preparatui sumažėtų. Mutacijos 82 padėtyje vyksta dviem būdais: vienas, iš jau esančios mutacijos 82A atrenkant 82T, kitas – iš įprastinių 82V atrenkant 82L.

Kryžminis atsparumas

Antivirusinis tipranaviro poveikis išlieka (atsparumas jam padidėjęs mažiau kaip 4 kartus) daugumai ŽIV-1 klinikinių padermių, kurios tapo mažiau jautrios po gydymo šiuo metu pripažintais proteazių inhibitoriais: amprenaviru, atazanaviru, indinaviru, lopinaviru, nelfinaviru ir sakvinaviru. Daugiau kaip 10 kartų padidėjęs atsparumas tipranavirui pasitaiko nedažnai, mažiau kaip 2,5% tirtų virusų, kurie buvo išskirti iš daugeliu peptidinių proteazių inhibitorių gydytų pacientų organizmo.

EKG vertinimas

Tipranaviro ir mažos ritonaviro dozės poveikis QTcF intervalui buvo išmatuotas tyrime, kuriame dalyvavo 81 sveikas žmogus. Tiriama asmenys 2,5 paros kasdien du kartus per parą vartojo šiuo preparatų: tipranaviro ir ritonaviro (500/200 mg), tipranaviro ir ritonaviro, esant tipranaviro dozei didesnei už gydomąją (750/200 mg), ir placebo/ritonaviro (-/200 mg.). Atlikus korekciją pagal pradinę būklę ir placebo, nustatyta, kad didžiausias QTcF vidurkio pokytis buvo 3,2 ms (vienpusis 95% viršutinis PI: 5,6 ms), vartojant 500/200 mg dozę, ir 8,3 ms (vienpusis 95% viršutinis PI: 10,8 ms), vartojant dozę, viršijančią gydomąją (750/200 mg). Taigi, gydomoji tipranaviro dozė su maža ritonaviro doze nepailgina QTc intervalo, bet dozė, viršijanti gydomąją, gali ją pailginti.

Klinikiniai farmakodinaminiai duomenys

Ši indikacija yra paremta vieno II fazės tyrimo, kurio metu buvo nustatinėjama Aptivus farmakokinetika 12-18 metų paauglių pacientų, daugiausia jau patyrusių gydymą, organizme bei saugumas ir veiksmingumas jiems, rezultatais.

Toliau pateikti klinikiniai rezultatai, gauti išanalizavus RESIST-1 ir RESIST-2 tyrimų 48 savaičių duomenis, rodančius poveikį ŽIV RNR koncentracijai plazmoje ir CD4 ląstelių kiekiui. RESIST-1 ir RESIST-2 yra dar tebevykstantys, atviri (angl. *open-label*), daugiacentriai atsitiktiniu būdu parinktų, ŽIV užsikrėtusių, gydytų trijų klasių preparatais ligonių tyrimai. Jų metu vertinamas sudėtinis gydymas tipranaviru (500 mg) ir ritonaviru (200 mg), vartojamais du kartus per parą, ir optimizuotu foniniu režimu OBR (angl. *optimized background regimen*), parinktu kiekvienam pacientui, atsižvelgiant į genotipinio atsparumo mėginį ir ligos istoriją. Buvo lyginamas ritonaviro skatinamas proteazių inhibitorius, parinktas kiekvienam ligoniui atskirai, ir OBR. Buvo parenkamas ritonaviro skatinamas proteazių inhibitorius sakvinaviras, amprenaviras, indinaviras arba lopinaviras.

Visi pacientai jau buvo gydyti proteazių inhibitoriais ne mažiau kaip dviem būdais ir pradėdant tyrimą jų gydymas proteazių inhibitoriais buvo neveiksmingas. Tyrimo pradžioje turėjo būti bent viena pirminė proteazės genų mutacija 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V ar 90M, bet ne daugiau kaip dvi kodonų 33, 82, 84 ar 90 mutacijos.

Po 8 savaičių lyginamosios grupės ligoniai, kuriems, remiantis protokolo kriterijais, trūko pradinio antivirusinio poveikio, turėjo galimybę nutraukti gydymą ir pereiti prie gydymo tipranaviru su ritonaviru atskiro pakeisto tyrimo metu.

Atlikta pirminė 1483 ligonių analizė. Jų vidutinis amžius buvo 43 metai (17–80 metų), 86% buvo vyrų, 75% baltųjų, 13% juodaodžių ir 1% azijiečių. Tipranaviro vartojusių pacientų ir lyginamosios grupės ligonių vidutiniai pradiniai duomenys atitinkamai buvo tokie: CD4 ląstelių kiekis – 158 ląstelės/mm³ (1–1893 ląstelės/mm³) ir 166 ląstelės/mm³ (1–1184 ląstelės/mm³), ŽIV-1 RNR kiekis plazmoje – 4,79 log₁₀ kopijos/ml (2,34–6,52 log₁₀ kopijos/ml) ir 4,80 log₁₀ kopijos/ml (2,01–6,76 log₁₀ kopijos/ml).

Pacientai buvo anksčiau gydyti vidutiniškai šešiais NRTI, vienu NNRTI ir keturiais PI. Bendrai 67% abiejų tyrimo grupių pacientų virusai buvo atsparūs ir 22% turbūt atsparūs parinktiems lyginamiesiems

proteazių inhibitoriams. Iš viso 10% pacientų anksčiau vartojo enfuvirtido. Iš pacientų organizmo pradžioje išskirtiems ŽIV-1 buvo įvykę vidutiniškai 16 ŽIV-1 proteazės genų mutacijų, įskaitant vidutiniškai 3 iš pirminių proteazės genų mutacijų D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V ir L90M. Apie 4% ligonių virusų kodonų 33, 82, 84 ir 90 mutacijų nebuvo, 24% buvo 82 kodono mutacijos (mažiau kaip 1% pacientų virusų mutacijos buvo V82L padėtyje) ir 90 kodono mutacijos, 18% buvo 84 ir 90 kodono mutacijos, 53% buvo nors viena pagrindinė 90 kodono mutacija. Vieno tipranaviro grupės paciento virusai turėjo 4 mutacijas. Daugumos tiriamųjų virusų mutacijos buvo susijusios su atsparumu ir NRTI, ir NNRTI. Pradinis fenotipinis jautrumas buvo įvertintas 454 pacientams. Nustatyta, kad įprastinių (angl. *wild type* – WT) virusų jautrumas buvo sumažėjęs: tipranavirui 2 kartus, amprenavirui 12 kartų, atazanavirui 55 kartus, indinavirui 41 kartą, lopinavirui 87 kartus, nelfinavirui 41 kartą, ritonavirui 195 kartus, sakvinavirui 20 kartų.

Sudėtinio 48 savaičių gydymo poveikis (sudėtinė baigtis, apibūdinama kaip pacientų dalis, kuriai buvo patvirtintas ≥ 1 log RNR sumažėjimas, palyginti su pradiniu kiekiu, ir nebuvo nesėkmingo gydymo požymių) buvo 34% Aptivus ir ritonaviro grupėje ir 15% lyginamojoje grupėje. Žemiau pateiktoje lentelėje parodytas gydymo poveikis visiems ligoniams (vartojusiems ir nevartojusiems enfuvirtido), smulkiau nurodant proteazių inhibitorių FAS ir PP daliai pacientų, kurių virusų padermės buvo genotipiškai atsparios.

Gydymo poveikis* 48 savaitę (bendri anksčiau gydytų ligonių RESIST-1 ir RESIST-2 tyrimų duomenys)

RESIST tyrimas	Tipranaviras /RTV		CPI/RTV**		P reikšmė
	n (%)	N	n (%)	N	
Visi ligoniai					
FAS	255 (34,2)	746	114 (15,5)	737	<0,0001
PP	171 (37,7)	454	74 (17,1)	432	<0,0001
- vartoję ENF (FAS)	85 (50,0)	170	28 (20,7)	135	<0,0001
- nevartoję ENF (FAS)	170 (34,9)	576	86 (14,3)	602	<0,0001
Genotipiškai atsparūs					
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

* Sudėtinė baigtis, apibūdinanti ligonius, kuriems nustatytas 1 log RNR sumažėjimas, palyginti su pradiniu kiekiu, ir nenustatyta nesėkmingo gydymo požymių

** Lyginamieji PI ir RTV: 400 mg LPV ir 100 mg RTV du kartus per parą (n=358), 800 mg IDV ir 100 mg RTV du kartus per parą (n=23), 1000 mg SQV ir 100 mg RTV du kartus per parą arba 800 mg SQV ir 200 mg RTV du kartus per parą (n=162), 600 mg APV ir 100 mg RTV du kartus per parą (n=194)

Santrumpos: ENF Enfuvirtidas; FAS – pilna analizė, PP – viename protokole, APV/rtv – amprenaviras/ritonaviras, IDV/rtv – indinaviras/ritonaviras, LPV/rtv – lopinaviras/ritonaviras, SQV/rtv – sakvinaviras/ritonaviras, CPI/rtv – lyginamieji proteazių inhibitoriai/ritonaviras.

Vidutinis gydymo nesėkmės paaiškėjimo laikas abiejų 48 savaičių trukmės tyrimų bendrai buvo 115 dienų tipranaviro/ritonaviro grupėje ir 0 dienų lyginamojoje grupėje (jokio gydomojo poveikio nebuvo priskiriama 0 dienai).

Po 48 gydymo savaičių ligonių, kurių ŽIV-1 RNR buvo < 400 kopijų/ml, tipranaviro ir ritonaviro grupėje buvo 30%, lyginamųjų PI ir ritonaviro grupėje buvo 14%. Ligonų, kurių ŽIV-1 RNR buvo < 50 kopijų/ml, procentas Aptivus ir ritonaviro grupėje buvo 23%, lyginamųjų PI ir ritonaviro grupėje buvo 10%. Visų atsitiktiniu būdu parinktų gydymui ligonių vidutinis ŽIV-1 RNR pokytis iki 48-os gydymo savaitės buvo $-0,64 \log_{10}$ kopijų/ml pradinio kiekio atžvilgiu pacientams, gydomiems tipranaviru ir ritonaviru, palyginti su $-0,22 \log_{10}$ kopijų/ml pacientams, gydomiems lyginamaisiais PI ir ritonaviru.

Visų atsitiktiniu būdu parinktų gydymui ligonių vidutinis CD4+ ląstelių pokytis paskutinio matavimo metu iki 48-os gydymo savaitės buvo +23 ląstelės/ml pradinio kiekio atžvilgiu pacientams, gydomiems tipranaviru ir ritonaviru (N=740), palyginti su +4 ląstelėmis/ml pacientams, gydomiems lyginamaisiais PI ir ritonaviru (N=727).

Tipranaviro, vartojamo su maža ritonaviro doze, pranašumą prieš lyginamuosius proteazių inhibitorius, vartojamus su ritonaviru, 48-ąją savaitę rodo visi efektyvumo parametrai. Nenustatyta, kad tipranaviras būtų pranašesnis už kitus skatinamus proteazių inhibitorius pacientams, kurių virusų padermės buvo jautrios tiems inhibitoriams. RESIST duomenys taip pat rodo, kad tipranaviro, vartojamo su maža ritonaviro doze, gydymasis poveikis po 48 savaičių yra geresnis, jei į OBR yra įtrauktas ir genotipiškai prieinamas antivirusinis preparatas, pvz., enfuvirtidas.

Kol kas nėra kontroliuojamų tyrimų rezultatų, kurie nustatytų tipranaviro įtaką klinikiniam ŽIV ligos sunkėjimui.

Vaikų populiacija

ŽIV teigiami 2–18 metų vaikai buvo tiriami atviro daugiacentrio atsitiktinių imčių tyrimo metu (tyrimas 1182.14). Parinkti pacientai, kurių pradinė ŽIV-1 RNR koncentracija buvo ne mažesnė kaip 1500 kopijų/ml. Pacientai buvo suskirstyti pagal amžiaus grupes (nuo 2 iki < 6 metų, nuo 6 iki < 12 metų ir 12–18 metų) ir jiems atsitiktinai parinktas vienas iš dviejų tipranaviro/ritonaviro dozavimo režimų: $375 \text{ mg/m}^2/150 \text{ mg/m}^2$ dozė arba $290 \text{ mg/m}^2/115 \text{ mg/m}^2$ dozė. Kartu buvo gydoma ir bent dviem antiretrovirusiniais preparatais (ne proteazių inhibitoriais), tinkamiausiais pagal pradinį genotipinio atsparumo mėginį. Iš pradžių visi pacientai vartojo geriamąjį Aptivus tirpalą. 12 metų ir vyresni pacientai, kurie vartojo didžiausią $500 \text{ mg}/200 \text{ mg}$ dozę du kartus per parą, nuo 28-tos tyrimo dienos galėjo pereiti prie Aptivus kapsulių. Buvo vertinama farmakokinetika, saugumas ir tolerancija bei virologinis ir imunologinis atsakas per 48 savaites.

Turimi klinikiniai duomenys neparemia Aptivus geriamojo tirpalo vartojimo paaugliams ar suaugusiems žmonėms. Vartojant tokią pačią dozę geriamojo tirpalo pavidalu, tipranaviro ekspozicija yra didesnė negu vartojant kapsules (žr. 5.2 skyrių). Dėl to ir dėl didelio vitamino E kiekio geriamajame tirpale nepageidaujamų reakcijų rizika (jų rūšis, dažnis ir sunkumas) gali būti didesnė negu vartojant kapsules. Tačiau jaunesniems kaip 12 metų pacientams geriamasis tirpalas yra vienintelė galimybė gydyti tipranaviru, nes duomenų apie Aptivus kapsulių veiksmingumą ir saugumą jaunesniems kaip 12 metų vaikams nėra. Aptivus kapsulės ir geriamasis tirpalas nėra biologiškai ekvivalentiški, todėl rezultatų, gautų gydant geriamuoju tirpalu, negalima ekstrapoliuoti kapsulėms (žr. taip pat 5.2 skyrių). Be to, pacientams, kurių kūno paviršiaus plotas mažesnis kaip $1,33 \text{ m}^2$, pritaikyti dozę kapsulėmis neįmanoma. Remiantis šiais veiksniais galima daryti išvadą, kad Aptivus geriamojo tirpalo nauda viršija pavojų tik 2–12 metų vaikams, kuriems nėra kitų gydymo galimybių (žr. 4.1 skyrių).

Aptivus geriamuoju tirpalu gydomų vaikų pradiniai duomenys ir svarbiausi veiksmingumo rezultatai 48 savaitę pateikti lentelėse žemiau.

2 – <12 metų pacientų, gydytų Aptivus geriamuoju tirpalu, pradinės charakteristikos

Požymis		Reikšmė
Pacientų skaičius		62
Amžiaus vidurkis (metais)		8,1
Lytis	Vyrų (%)	59,7%
Rasė	Baltaodžių (%)	71,0%
	Juodaodžių (%)	25,8%
	Azijiečių (%)	3,2%
Pradinis ŽIV-1 RNR kiekis (log ₁₀ kopijų/ml)	Vidurkis (minimumas – maksimumas)	4,8 (3,3 – 6,0)
	VL > 100,000 kopijų/ml (%)	37,1%
Pradinis CD4+ kiekis (ląstelių/mm ³)	Vidurkis (minimumas – maksimumas)	600 (24 – 2578)
	≤ 200 (%)	15,5%
Pradinis CD4+ ląstelių kiekis (%)	Vidurkis (minimumas – maksimumas)	21,9% (1,5% – 44,0%)
Ankstesnė ADI*	C kategorija (%)	48,4%
Ankstesnis gydymas	Bet kokiu ARV (%)	96,8%
	Vidutinis NRTI skaičius	4
	Vidutinis NNRTI skaičius	1
	Vidutinis PI skaičius	1

* AIDS apibūdinanti liga (angl. *AIDS defining illness*).

2 – <12 metų pacientų, gydytų Aptivus geriamuoju tirpalu, svarbiausi veiksmingumo rezultatai 48 savaitę

Galutinė būklė	Rezultatas
Pacientų skaičius	62
Galutinis pirminis veiksmingumas: kai VL < 400 (%)	50,0%
Vidutinis pokytis pradinio kiekio atžvilgiu log ₁₀ ŽIV-1 RNR (kopijų/ml)	-2,06
Vidutinis pokytis pradinio kiekio atžvilgiu CD4+ ląstelių skaičius (ląstelių/mm ³)	167
Vidutinis pokytis pradinio kiekio atžvilgiu CD4+ ląstelių (%)	5%

Atsparumo tipranavirui analizė, atlikta anksčiau gydytiems ligoniams

Tipranaviro ir ritonaviro veiksmingumo laipsnis RESIST tyrimų metu buvo nustatomas, atsižvelgiant į pradinį tipranaviro genotipą ir fenotipą. Buvo nustatytas pradinio fenotipo jautrumo tipranavirui, pirminių PI mutacijų, proteazių 33, 82, 84 ir 90 kodonų mutacijų ir mutacijų, susijusių su atsparumu tipranavirui, ryšys su reakcija į gydymą tipranaviru ir ritonaviru.

Pastebėtina, kad RESIST pacientams buvo nustatyta specifinė pradinė mutacijų struktūra, turinti bent vieną pirminę proteazės genų kodonų 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V ar 90M mutaciją, bet ne daugiau kaip dvi kodonų 33, 82, 84 ar 90 mutacijas.

Buvo gauti tokie rezultatai.

- *Pirminės PI mutacijos*

Buvo atlikta analizė virusologinėms pasekmėms įvertinti, atsižvelgiant į tyrimų pradžioje buvusių pirminių PI mutacijų skaičių (bet kokius proteazės kodonų 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 ir 90 pokyčius). Poveikis buvo stipresnis tipranaviru ir ritonaviru gydomiems pacientams, negu pacientams, gydomiems lyginamaisiais PI bei ritonaviru ir naujai gydomiems ar negydomiems enfuvirtidu. Tačiau antivirusinis poveikis kai kuriems pacientams 4 – 8 savaitę ėmė silpnėti, jei jie nebuvo naujai gydomi enfuvirtidu.

- *Proteazės kodonų 33, 82, 84 ir 90 mutacijos*

Silpnesnis virusologinis poveikis buvo pastebėtas tokiems pacientams, kurių virusų padermės turėjo dvi ar daugiau ŽIV proteazės kodonų 33, 82, 84 ar 90 mutacijų ir kurie nebuvo naujai gydomi enfuvirtidu.

- *Mutacijos, susijusios su atsparumu tipranavirui*

Antivirusinis gydymo tipranaviru ir ritonaviru poveikis buvo vertinamas su tipranaviru susijusių mutacijų balais, remiantis pradiniu genotipu, nustatytu RESIST-1 ir RESIST-2 ligoniams. Balais buvo vertinama pradinė viruso proteazių seka, skaičiuojant 16 aminorūgščių, susijusių su sumažėjusiu jautrumu tipranavirui ar sumažėjusiu virusų kiekio pokyčiu (10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D ir 84V). Nustatyta, kad yra koreliacija tarp tipranavirio mutacijos balų ir gydomojo tipranavirio bei ritonavirio poveikio 48-ąją savaitę.

Balai buvo nustatyti atrinktiems RESIST pacientams, kurie buvo įtraukti į tyrimą, remiantis tam tikrais mutacijų kriterijais, todėl ekstrapoliuoti rezultatus platesnei populiacijai reikia atsargiai.

48-ąją savaitę, vartojant tipranavirio ir ritonavirio, gydymas buvo veiksmingesnis didesnei daliai pacientų, negu vartojant lyginamuosius proteazių inhibitorius ir ritonavirą beveik visiems galimiems pradinės būklės genotipinio atsparumo mutacijų deriniams (žr. lentelę žemiau).

RESIST pacientų dalis, kuriai 48-ąją savaitę gydymas buvo veiksmingas (nustatytas $\geq 1 \log_{10}$ kopijų/ml virusų kiekio sumažėjimas, palyginti su pradiniu kiekiu), atsižvelgiant į pradinį tipranavirio mutacijų balą ir enfuvirtido vartojimą

	Naujai gydomi ENF	Naujai negydomi ENF*
TPV mutacijų skaičiaus balai**	TPV/r	TPV/r
0; 1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
≥ 5	47%	13%
Visi pacientai	61%	29%

* Įskaitant pacientus, kurie nebuvo gydomi ENF ir pacientus, kurie anksčiau buvo gydomi ENF ir toliau tęsė gydymą

** ŽIV proteazės mutacijos L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D ar I84V padėtyse.

ENF – enfuvirtidas, TPV/r – tipranaviras su ritonaviru

Ilgalaikis ŽIV-1 RNR sumažėjimas iki 48-osios savaitės dažniausiai buvo pastebimas ligoniams, gydomiems tipranaviru bei ritonaviru ir naujai gydomiems enfuvirtidu. Jei pacientai, gydomi tipranaviru ir ritonaviru, nebuvo kartu naujai gydomi ir enfuvirtidu, gydymasis poveikis 48-ąją savaitę sumažėjo, palyginti su pacientais, kurie buvo naujai gydomi enfuvirtidu (žr. lentelę žemiau).

RESIST ligonių virusų kiekio vidutinis sumažėjimas, palyginti su pradiniu kiekiu, 48-ąją savaitę, atsižvelgiant į tipranaviro pradinės mutacijos balą ir enfuvirtido vartojimą

	Naujai gydomi ENF	Naujai negydomi ENF*
TPV mutacijų skaičiaus balai**	TPV/r	TPV/r
0; 1	-2,3	-1,6
2	-2,1	-1,1
3	-2,4	-0,9
4	-1,7	-0,8
≥ 5	-1,9	-0,6
Visi pacientai	-2,0	-1,0

* Įskaitant pacientus, kurie nebuvo gydomi ENF ir pacientus, kurie anksčiau buvo gydomi ENF ir toliau tęsė gydymą

** ŽIV proteazės mutacijos L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D ar I84V padėtyse.

ENF – enfuvirtidas, TPV/r – tipranaviras ir ritonaviras

- *Fenotipinis atsparumas tipranavirui*

Padidėjęs pradinis tipranaviro fenotipinis išskirtų virusų pokytis, išreikštas kartais, koreliuoja su mažesniu antivirusiniu poveikiu. Išskirti virusai, kurių pradinis fenotipinis pokytis >0 – 3 kartai, laikomi jautriais, kurių pokytis >3 – 10 kartų, yra sumažėjusio jautrumo, kurių pokytis >10 kartų yra atsparūs.

Išvados apie tam tikrų mutacijų ar jų struktūros reikšmę gali keistis, atsiradus naujų duomenų, todėl rekomenduojama visuomet ieškoti einamosios interpretacijos sistemų, skirtų atsparumo mėginių rezultatams analizuoti.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Kad tipranaviro, vartojamo 2 kartus per parą, koncentracija plazmoje taptų veiksminga, kartu būtina vartoti mažą ritonaviro dozę (žr. 4.2 skyrių). Ritonaviras veikia slopindamas kepenų citochromą P450 CYP3A, žarnyno glikoproteino P (Pgp) išsiurbimo siurblių ir, gal būt žarnyno citochromą P450 CYP3A. 113 neužsikrėtusių ŽIV sveikų vyrų ir moterų savanorių, vartojusių įvairias ritonaviro dozes, tyrimai parodė, kad ritonaviras didina tipranaviro AUC_{0-12h}, C_{max}, C_{min} ir sumažina jo klirensą. Vartojant 500 mg tipranaviro ir 200 mg ritonaviro dozes du kartus per parą, rytinės pusiausvyrinės mažiausios koncentracijos plazmoje geometrinis vidurkis būna 29 kartus didesnis už tą, kuris būna vartojant vien tipranaviro 500 mg du kartus per parą.

Absorbcija

Tipranaviro absorbcija žmogaus organizme yra ribota, nors tikslus jos kiekis nėra nustatytas. Tipranaviras yra Pgp substratas, silpnas Pgp inhibitorius ir stiprus Pgp induktorius. Duomenys rodo, kad nors ritonaviras yra Pgp inhibitorius, bendras Aptivus ir ritonaviro poveikis, vartojant rekomenduojamas jų dozes ir nusistovėjęs pusiausvyrai, yra Pgp indukcija. Didžiausia jo koncentracija plazmoje būna praėjus 1–5 val. po vartojimo ir priklauso nuo dozės. Pakartotinai pavartoto tipranaviro koncentracija plazmoje būna mažesnė, negu turėtų būti, sprendžiant iš vienkartinės dozės duomenų, turbūt dėl kepenų fermentų indukcijos. Daugumoje atvejų koncentracija plazmoje nusistovi po 7 vartojimo dienų. Nusistovėjęs pusiausvyrai, tipranaviro, vartojamo su maža ritonaviro doze, farmakokinetika yra tiesinė.

Vartojant 500 mg Aptivus kapsulių ir 200 mg ritonaviro du kartus per parą 2–4 savaites ir neribojant maisto, tipranaviro maksimali koncentracija plazmoje (C_{max}), praėjus maždaug 3 val. po vartojimo, moterims ($n=14$) buvo $94,8 \pm 22,8 \mu\text{M}$, o vyrams ($n=106$) – $77,6 \pm 16,6 \mu\text{M}$. Mažiausia pusiausvyrinė koncentracija prieš rytinę dozę moterims buvo $41,6 \pm 24,3 \mu\text{M}$, o vyrams – $35,6 \pm 16,7 \mu\text{M}$. 12 valandų laikotarpio tipranaviro AUC moterims buvo $851 \pm 309 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ ($CL=1,15 \text{ l/val.}$), vyrams – $710 \pm 207 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ ($CL=1,27 \text{ l/val.}$). Pusinės eliminacijos laiko vidurkis moterims buvo 5,5 val., vyrams – 6,0 val.

Maisto įtaka išgerto preparato absorbcijai

Maistas gerina toleranciją tipranavirui ir ritonavirui, todėl Aptivus ir mažą ritonaviro dozę reikia vartoti su maistu.

Tipranaviro, vartojamo su maža ritonaviro doze, absorbcija sumažėja vartojant antacidinių preparatų (žr. 4.5 skyrių).

Pasiskirstymas

Daugiau kaip 99,9% tipranaviro jungiasi su plazmos baltymais. Klinikinių tyrimų, atliktų su sveikais savanoriais ir ŽIV užsikrėtusiais žmonėmis, vartojusiais vien tipranaviro, analizė parodė, kad vidutinė nesusijungusio tipranaviro dalis plazmoje buvo panaši: sveikų savanorių – $0,015\% \pm 0,006\%$, ŽIV užsikrėtusių žmonių – $0,019\% \pm 0,076\%$. Bendra šių mėginių tipranaviro koncentracija plazmoje svyravo nuo 9 iki $82 \mu\text{M}$. Kai koncentracija buvo tokia, nesusijungusi tipranaviro frakcija nepriklausė nuo bendros vaisto koncentracijos.

Tipranaviro pasiskirstymo žmogaus smegenų skystyje ar spermoje tyrimų neatlikta.

Biotransformacija

Žmogaus kepenų mikrosomų tyrimai *in vitro* parodė, kad CYP3A4 yra pagrindinė CYP izoforma, dalyvaujanti tipranaviro metabolizme.

Geriamojo tipranaviro, pavartoto su ritonaviru, klirensas mažėja, gal būt dėl to, kad mažėja vaisto pirmo prasiskverbimo pro virškinimo traktą ir kepenis klirensas.

Tipranaviro, vartojamo su maža ritonaviro doze, metabolizmas labai mažas. Su žmonėmis atlikti tyrimai parodė, kad vartojant ^{14}C tipranaviro (du kartus per parą 500 mg ^{14}C tipranaviro ir 200 mg ritonaviro) plazmoje nepakitusio tipranaviro buvo daugiausia: 98,4% ar daugiau viso plazmos radioaktyvumo, praėjus 3 val., 8 val., ir 12 valandų po preparato vartojimo. Tik keli metabolitai buvo nustatyti plazmoje, jų koncentracija buvo labai maža (0,2% ar mažiau plazmos radioaktyvumo). Išmatose nepakitęs tipranaviras sudarė didžiąją dalį (79,9%) išmatų radioaktyvumo. Išmatose daugiausia iš metabolitų (4,9% išmatų radioaktyvumo, t.y. 3,2% dozės) nustatyta tipranaviro hidroksilo. Šlapime nepakitusio tipranaviro rasti tik pėdsakai (0,5% šlapimo radioaktyvumo). Šlapime iš metabolitų daugiausia (11,0% šlapimo radioaktyvumo, t.y. 0,5% dozės) nustatyta tipranaviro gliukurono.

Eliminacija

Tyrimai, atlikti su žmonėmis ($n=8$), vartojusiais du kartus per parą 500 mg tipranaviro ir 200 mg ritonaviro iki tol, kol preparato koncentracija nusistovėjo, parodė, kad didžiausia ^{14}C tipranaviro radioaktyvumo dalis (vidutiniškai 82,3%) pašalinama su išmatomis ir tik 4,4% – su šlapimu. Didžioji radioaktyvumo dalis (56%) buvo pašalinama praėjus 24–96 val. po preparato vartojimo. Vartojant 500 mg tipranaviro ir 200 mg ritonaviro du kartus per parą su lengvu maistu ir nusistovėjus preparato koncentracijai, vidutinis efektyvus pusinės eliminacijos laikas sveikų savanorių ($n=67$) organizme buvo maždaug 4,8 val., o ŽIV užsikrėtusių suaugusių žmonių ($n=120$) organizme – 6,0 val.

Ypatingos populiacijos

Nors šiuo metu galutinei analizei duomenų nepakanka, bet jie rodo, kad senyviems žmonėms farmakokinetika nesikeičia ir yra panaši įvairios rasės žmonėms. Tuo tarpu mažiausios pusiausvyrinės

tipranaviro koncentracijos plazmoje tyrimai, praėjus 10–14 val. po preparato vartojimo, su RESIST-1 ir RESIST-2 grupių tiriamaisiais parodė, kad moterų plazmoje tipranaviro koncentracija paprastai būna didesnė negu vyrų. 4 savaites du kartus per parą vartojus 500 mg Aptivus ir 200 mg ritonaviro, mažiausios tipranaviro koncentracijos moterų plazmoje vidurkis buvo 43,9 µM, vyrų 31,1 µM. Šis koncentracijų skirtumas neduoda pagrindo keisti dozę.

Inkstų funkcijos sutrikimas

Tipranaviro farmakokinetika pacientų, kurių inkstų funkcija sutrikusi, organizme nebuvo tirta, tačiau viso kūno klirensas pacientų, kurių inkstų funkcija susilpnėjusi, sumažėti neturėtų, kadangi tipranaviro inkstų klirensas yra nereikšmingas.

Kepenų funkcijos sutrikimas

Vieno tyrimo metu buvo lyginti 9 pacientai, kuriems buvo nedidelis kepenų funkcijos pablogėjimas (A klasė pagal Child-Pugh), ir 9 kontroliniai žmonės. Ligonių, kurių kepenų funkcija buvo sutrikusi, organizme vienkartinės ir kartotinių tipranaviro bei ritonaviro dozių ekspozicija buvo padidėjusi, bet klinikinių tyrimų metu nustatytų ribų neperžengė. Todėl pacientams, kuriems yra nedidelis kepenų funkcijos sutrikimas, dozės keisti nereikia, bet reikia juos atidžiai sekti (žr. 4.2 ir 4.4 skyrius).

Vidutinio (B klasė pagal Child-Pugh) ar sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo (C klasė pagal Child-Pugh) įtaka dauginių tipranaviro ir ritonaviro dozių farmakokinetikai netyrinėta. Vidutinio ar sunkaus kepenų funkcijos sutrikimo atveju tipranaviro vartoti draudžiama (žr. 4.2 ir 4.3 skyrius).

Vaikų populiacija

Nustatyta, kad geriamojo tirpalo biologinis prieinamumas yra didesnis negu minkštųjų kapsulių.

5.3 Iki klinikinių saugumo tyrimų duomenys

Toksikologinio poveikio tyrimai buvo atlikti pelėms, žiurkėms ir šunims, vartojant vien tipranaviro ir žiurkėms bei šunims jo vartojant su ritonaviru (svorio santykis 3,75:1). Tipranaviro ir ritonaviro vartojant kartu, didesnio toksinio poveikio už tokį, koks pasireiškia vartojant vien tipranaviro, nebuvo.

Dažniausias kartotinio tipranaviro vartojimo sukeltas toksinis poveikis visoms tirtoms gyvūnų rūšims buvo poveikis virškinimo traktui (vėmimas, išmatų suminkštėjimas, viduriavimas) ir kepenims (hipertrofija). Poveikis kepenims ir virškinimo traktui praėjo baigus gydymą. Gali atsirasti ir didelių dozių sukeltas kraujavimas žiurkėms (specifinis poveikis graužikams). Kraujavimas žiurkėms siejamas su protrombino laiko (PT) pailgėjimu, dalinio aktyvinto tromboplastino laiko (APTT) pailgėjimu ir kai kurių nuo vitamino K priklausomų faktorių kiekio sumažėjimu. Žiurkėms vartojant tipranaviro kartu su vitaminu E TPGS (d-alfa tokoferolio polietilenglikolio 1000 sukcinato) pavidalu 2 322 TV/m² ir didesnėmis dozėmis, reikšmingai padidėjo poveikis krešėjimo parametrams ir padaugėjo kraujavimo bei žūties atvejų. Atliekant ikiklinikinius tipranaviro tyrimus su šunimis, poveikio krešėjimo parametrams nepastebėta. Tipranaviro kartu su vitaminu E poveikis šunims netirtas.

Dauguma pokyčių, tiriant kartotinių dozių toksinį poveikį, pasireiškė esant sisteminei ekspozicijai, atitinkančiai ar net mažesnei už tą, kuri yra žmogaus organizme, vartojant rekomenduojamas klinikines dozes.

In vitro tyrimai rodo, kad tipranaviro koncentracija, atitinkanti ekspoziciją, kuri būna Aptivus ir ritonaviru gydomų pacientų organizme, slopina žmogaus trombocitų agregaciją (žr. 4.4 skyrių) ir tromboksano A2 prisijungimą ląsteliniame *in vitro* modelyje. Klinikinė šių duomenų reikšmė nežinoma.

Bandymai, atlikti su žiurkėmis, sudarant tipranaviro sistemine ekspoziciją (AUC), atitinkančią tokia, kokia būna žmogaus organizme vartojant rekomenduojamas klinikines dozes, nepageidaujamo poveikio poravimuisi ar vaisingumui nepastebėta. Patelėms vartojant dozes, sudarančias sistemine ekspoziciją,

panašią ar mažesnę už tą, kokia būna žmogaus organizme vartojant rekomenduojamas klinikinės dozės, tipnavirus teratogeninio poveikio nesukėlė. Tipnaviro ekspozicija žiurkių organizme, atitinkanti 0,8 ekspozicijos žmogaus organizme vartojant klinikinės dozės, sukėlė fetotoksinį poveikį (lėtėjo krūtinkaulio kaulėjimas, mažėjo kūno svoris). Prenatalinio ir postnatalinio vystymosi tyrimai parodė, kad slopinamas jauniklių augimas, jei patelės vartojo toksines tipnaviro dozes, sudarančias sisteminę ekspoziciją, atitinkančią maždaug 0,8 ekspozicijos žmogaus organizme.

Kancerogeninio poveikio pelėms ir žiurkėms tyrimai parodė galimą tumorogeninį poveikį, būdingą šioms gyvūnų rūšims. Laikoma, kad tai neturi klinikinės reikšmės. Atlikus *in vitro* ir *in vivo* mėginius, genetinio toksinio tipnaviro poveikio nenustatyta.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Makrogolis
Vitamino E polietilenglikolio sukcinatas
Išgrynintas vanduo
Propilenglikolis
Oktano/dekano rūgšties mono/digliceridai
Sukralozė
Sviestinė mėta (skonio medžiaga)
Sviestinis irisas (skonio medžiaga)
Askorbo rūgštis

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtinai.

6.3 Tinkamumo laikas

30 mėnesių.

Vartojimo metu tinka 60 dienų nuo buteliuko atkimšimo pirmą kartą. Patartina, kad buteliuko atkimšimo datą pacientas užrašytų ant etiketės ir/arba dėžutės.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti ne žemesnėje kaip 15 °C temperatūroje. Negalima šaldyti ar užšaldyti.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Gintaro spalvos stiklo buteliukai, užkimšti dvigubu plastikiniu vaikų neatkemsamu kamščiu (išorinis apvalkalas – didelio tankio polietileno – DTPE, vidinis – polipropileno gumos su akytu sluoksniuoto polietileno pamušalu. Kiekvienoje pakuotėje yra 1 buteliukas, kuriame yra 95 ml geriamojo tirpalo, skaidrus geriamasis 5 ml polipropileno švirkštas, DTPE švirkšto viršūnės gaubtelis ir skaidrus MTPE buteliuko ir švirkšto adapteris.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Prieš vartojant Aptivus, reikia patikrinti, ar geriamasis tirpalas yra skaidrus, ar yra kristalų arba kitų dalelių buteliuko dugne. Nedidelis kiekis kristalų buteliuke nekeičia preparato stiprumo ar vartojimo saugumo. Jei yra kristalai, jie paprastai matomi kaip popieriaus storio sluoksnis buteliuko dugne, jei

buteliukas laikomas stačias. Dozavimas matuojamuoju prietaisu išlieka tikslus, net jei yra kristalų. Jei kristalų sluoksnis buteliuko dugne yra storesnis ar abejojama dėl kristalų kiekio, buteliuką reikia skubiai gražinti, kad būtų pakeistas nauju. Kol buteliukas bus pakeistas, pacientas turi tęsti gydymą geriamuoju tirpalu įprastinėmis dozėmis. Pacientams reikia pasakyti, kad jie atidžiai stebėtų kristalus. Tikslią dozę reikia pamatuoti pridėtu matuojamuoju švirkštu ir adapteriu, kaip nurodyta toliau.

1. Atkimškite buteliuką spausdami jo dangtelį ir sukdami jį prieš laikrodžio rodyklę.
2. Nuimkite švirkšto gaubtelį nuo geriamojo švirkšto galo (pirmą kartą naudojant geriamąjį švirkštą, jo galas nebūna uždengtas gaubtelio) ir įkiškite geriamąjį švirkštą į adapterį, kuris yra buteliuko kaklelyje. Įsitinkite, kad geriamasis švirkštas tvirtai įkištas.
3. Apverskite buteliuką ir lėtai pritraukite reikiamą Aptivus geriamojo tirpalo kiekį.
4. Vartokite Aptivus geriamąjį tirpalą tuoj pat. Didžiausias tūris, kurį galima vienu kartu pritraukti, yra 5 ml (atitinka 500 mg tipranaviro). Tai didžiausia vienkartinė dozė vaikui, kurio, kūno paviršiaus plotas > 1,33 m².
5. Po vartojimo uždėkite geriamojo švirkšto gaubtelį.

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/05/315/002

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2005 m. spalio 25 d.
Paskutinio perregistravimo data 2015 m. birželio 19 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

{MMMM m. {mėnesio} DD d.}

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu/>.

II PRIEDAS

- A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

A. GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai**

Šio vaistinio preparato periodiškai atnaujinamo saugumo protokolo pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĒS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS
KARTONINĖ MINKŠTŪJŲ KAPSULIŲ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Aptivus 250 mg minkštosios kapsulės
Tipranavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 250 mg tipranaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Sudėtyje yra makrogolglicerolio ricinoleato, sorbitolio ir etanolio (žr. pakuotės lapelį).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

120 minkštųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki/EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Vartojimo metu tinka 60 dienų nuo buteliuko atkimsimo pirmą kartą (laikant žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje).

Buteliuko atkimšimo pirmą kartą data:

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/05/315/001

13. SERIJOS NUMERIS

Serija/Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Aptivus 250 mg

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris} [preparato kodas]

SN: {numeris} [nuoseklusis numeris]

NN: {numeris} [nacionalinis kompensacijos rūšies kodas arba kitas nacionalinis vaistinio preparato identifikacinis numeris]

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS

MINKŠTŪJŲ KAPSULIŲ BUTELIUKO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Aptivus 250 mg minkštosios kapsulės
Tipranavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekvienoje minkštojoje kapsulėje yra 250 mg tipranaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Yra makrogolglycerolio ricinoleato, sorbitolio ir etanolio (žr. pakuotės lapelį).

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

120 minkštųjų kapsulių

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve.
Vartojimo metu tinka 60 dienų nuo buteliuko atkūrimo pirmą kartą (laikant žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje).

Buteliuko atkimšimo pirmą kartą data:

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/05/315/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

KARTONINĖ GERIAMOJO TIRPALO BUTELIUKO DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Aptivus 100 mg/ml geriamasis tirpalas
Tipranavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ū) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename ml yra 100 mg tipranaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

95 ml geriamojo tirpalo (vienas buteliukas)
Geriamasis švirkštas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

Tinka iki/EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne žemesnėje kaip 15 °C temperatūroje. Negalima šaldyti ar užšaldyti.
Vartojimo metu tinka 60 dienų nuo buteliuko atkimšimo pirmą kartą.
Buteliuko atkimšimo pirmą kartą data:

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/05/315/002

13. SERIJOS NUMERIS

Serija/Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

Aptivus 100 mg/ml

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC: {numeris} [preparato kodas]

SN: {numeris} [nuoseklusis numeris]

NN: {numeris} [nacionalinis kompensacijos rūšies kodas arba kitas nacionalinis vaistinio preparato identifikacinis numeris]

INFORMACIJA ANT VIDINĖS PAKUOTĖS**GERIAMOJO TIRPALO BUTELIUKO ETIKETĖ****1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

Aptivus 100 mg/ml geriamasis tirpalas
Tipranavirum

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename ml yra 100 mg tipranaviro.

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

95 ml

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.
Vartoti per burną

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINĮ PREPARATĄ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**8. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti ne žemesnėje kaip 15 °C temperatūroje. Negalima šaldyti ar užšaldyti.
Vartojimo metu tinka 60 dienų nuo buteliuko atkimšimo pirmą kartą.
Atkimšimo pirmą kartą data:

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/05/315/002

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA

16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

B. PAKUOTĒS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Aptivus 250 mg minkštosios kapsulės Tipranaviras (*Tipranavirum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jums, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Aptivus ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant Aptivus
3. Kaip vartoti Aptivus
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Aptivus
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Jei Aptivus paskirtas Jūsų vaikui, tai visa šio lapelio informacija skiriama jam ir žodį „Jūs“ reikia suprasti kaip „Jūsų vaikas“.

1. Kas yra Aptivus ir kam jis vartojamas

Veiklioji Aptivus medžiaga yra tipranaviras. Jis priklauso vaistų, vadinamųjų proteazės inhibitorių grupei ir yra vartojamas žmogaus imunodeficitinio viruso (ŽIV) sukeltai infekcinei ligai gydyti. Jis blokuoja fermentą proteazę, kuri dalyvauja ŽIV dauginimesi. Šį fermentą užblokavus, virusai normaliai nesidaugina, todėl infekcija silpnėja. Aptivus privalote vartoti kartu su:

- mažą ritonaviro dozę (tai padeda pasiekti pakankamai didelę Aptivus koncentraciją kraujyje),
- kitais vaistais nuo ŽIV. Jūsų gydytojas kartu su Jumis nuspręs, kokius kitus vaistus Jūs turite vartoti. Tai priklauso, pavyzdžiui, nuo to:
 - kokius kitus vaistus nuo ŽIV jau vartojate,
 - kokiems vaistams ŽIV Jūsų organizme yra atsparus. Jei Jūsų ŽIV yra atsparus kai kuriems vaistams nuo ŽIV, tai vaistas neveiks taip gerai arba visiškai neveiks.

Aptivus vartojamas gydyti būtent nuo ŽIV, kuris yra atsparus daugeliui kitų proteazės inhibitorių. Prieš gydymo pradžią gydytojas paėmė Jūsų kraujo mėginius ŽIV atsparumui nustatyti. Šie mėginiai parodė, kad ŽIV Jūsų kraujyje yra atsparus daugumai kitų proteazės inhibitorių. Todėl gydymas Aptivus Jums tinka. Aptivus vartoti negalima, jeigu Jūs niekada nebuvote gydytas antiretrovirusiniais vaistais arba turite kitokias gydymo galimybes.

Aptivus minkštosios kapsulės skirtos:

- 12 metų ir vyresniems paaugliams,
- suaugusiems žmonėms.

2. Kas žinotina prieš vartojant Aptivus

Aptivus reikia vartoti kartu su maža ritonaviro doze ir kitokiais antiretrovirusiniais preparatais, todėl svarbu žinoti taip pat ir apie tuos vaistus. Jūs turite atidžiai perskaityti ritonaviro ir kitų Jums paskirtų antiretrovirusinių preparatų pakuotės lapelius. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl ritonaviro ar kitų Jums kartu vartoti skirtų preparatų, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

Aptivus vartoti negalima:

- jeigu yra alergija tipranavirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų veiklos sutrikimas. Gydytojas paims kraujo pavyzdį kepenų funkcijai iširti ir atsižvelgęs į tyrimų rezultatus, gali atidėti arba nutraukti gydymą Aptivus.
- jeigu vartojate vaistus, kuriuose yra:
 - rifampicino (vaisto nuo tuberkuliozės),
 - cisaprido (preparato nuo skrandžio sutrikimų),
 - pimozido ar sertindolio (vartojamo šizofrenijai gydyti),
 - ketiapino (vartojamo šizofrenijai, bipoliniam sutrikimui ir sunkiai depresijai gydyti),
 - lurazidono (vartojamo šizofrenijai gydyti),
 - triazolamo ar geriamojo midazolamo (vartojamų nerimo ir miego sutrikimams gydyti),
 - skalsių darinių (nuo galvos skausmo),
 - astemizolo ar terfenadino (vaistų nuo alergijos ir šienligės),
 - simvastatino ar lovastatino (vartojamų cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti),
 - amjodarono, bepridilio, flekainido, propafenono ar chinidino (vartojamų širdies veiklos sutrikimams gydyti),
 - metoprololio (vartojamo širdies nepakankamumui gydyti),
 - alfuzozino ir sildenafilio (vartojamų gydyti retą kraujagyslių sutrikimą, kuriam būdingas kraujospūdžio padidėjimas plaučių arterijoje),
 - kolchicino (jeigu jo vartojama pacientų, sergančių inkstų ar kepenų liga, podagros paūmėjimams gydyti).

Nevartokite paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatų, vartojamų depresijai gydyti, nes gali sumažėti Aptivus veiksmingumas.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Aptivus.

Pasakykite gydytojui, jei sergate:

- hemofilija A ar B,
- diabetu (cukralige),
- kepenų liga.

Jeigu

- Jūsų kepenų funkcijos tyrimų rodmenys yra padidėję arba
- sergate hepatitu B ar C,

Jums yra didesnė sunkaus ar net mirtino kepenų pažeidimo rizika vartojant Aptivus. Gydytojas tikrins Jūsų kepenų funkciją, atlikdamas kraujo tyrimus prieš gydymą Aptivus ir gydymo metu. Jei sergate kepenų liga ar hepatitu, gydytojas nuspręs, ar reikalingi papildomi tyrimai. Jūs turite kiek galima greičiau pasakyti gydytojui, jei pastebite hepatito požymius:

- karščiavimą,
- liguistumą (bendrąjį negalavimą),
- pykinimą (skrandžio veiklos sutrikimą),
- vėmimą,

- pilvo skausmą,
- nuovargį,
- geltą (odos ir akių obuolių pageltimą).

Aptivus neišgydo ŽIV infekcinės ligos

Jums gali pasireikšti infekcinės ar kitos ligos, susijusios su ŽIV liga. Dėl to Jūs turite reguliariai lankytis pas gydytoją. Vartodami šį vaistą, Jūs vis dar galite užkrėsti ŽIV kitus žmones, nors rizika dėl efektyvaus antiretrovirusinio gydymo yra sumažėjusi. Pasitarkite su savo gydytoju dėl atsargumo priemonių, kad neužkrėstumėte kitų žmonių.

Išbėrimas

Maždaug vienam iš 10 pacientų pastebėtas silpnas ar vidutinio stiprumo išbėrimas, įskaitant:

- dilgėlinę,
- išbėrimą su plokščiomis ar iškilomis mažomis raudonomis dėmelėmis,
- jautrumą saulės šviesai.

Kai kuriems tokiems ligoniams taip pat buvo:

- sąnarių skausmas ar sąstingis,
- gerklės veržimas,
- išplitęs niežulys.

Kai kuriems pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV infekcine liga (AIDS) ir sirgusiems gretutine infekcine liga, pačioje antiretrovirusinio gydymo pradžioje, gali atsirasti ankstesnės infekcinės ligos sukulto uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad jie galimi dėl to, kad pagerėja organizmo imuninė reakcija, padedanti organizmui kovoti su infekcija, kuri slypėjo, nesukeldama aiškių simptomų. Jei pastebėsite bet kokių infekcinės ligos simptomų (pvz., karščiavimą, limfmazgių padidėjimą), skubiai pasakykite gydytojui.

Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.

Pasakykite gydytojui, jei alpstate ar jaučiate nenormalų širdies plakimą. Aptivus kartu su maža ritonaviro doze gali keisti širdies ritmą ir elektrinį širdies aktyvumą. Šie pokyčiai gali būti matomi elektrokardiogramoje (EKG).

Kaulų pažeidimas. Taikant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą, kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama kaulų nekroze (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti kombinuoto antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų ar alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas (antsvoris). Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sąstingis, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių sąnarių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite apie tai savo gydytojui.

Vaikams

Jaunesniems nei 12 metų vaikams Aptivus minkštųjų kapsulių vartoti negalima.

Senyviems žmonėms

Jeigu Jums daugiau kaip 65 metai, gydytojas, išrašydamas Jums Aptivus minkštųjų kapsulių, Jus įspės ir atidžiai kontroliuos Jūsų gydymą. Nedidelis 65 metų ir vyresnių pacientų skaičius buvo gydytas tipranaviru.

Kiti vaistai ir Aptivus

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui arba vaistininkui.

Tą padaryti **labai svarbu**, nes kai kurie vaistai, vartojami kartu su Aptivus ir ritonaviru, gali stiprinti arba silpninti šių medikamentų poveikį. Tai vadinama vaistų sąveika. Ji gali sukelti sunkų šalutinį poveikį arba trukdyti kontroliuoti kitas Jūsų ligas.

Sąveika su kitais vaistais nuo ŽIV

- Etravirinas. Jis priklauso vaistų nuo ŽIV, vadinamų ne nukleozido atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NNATI), grupei. Aptivus vartoti kartu su etravirinu nerekomenduojama.
- Abakaviras ir zidovudinas. Jie priklauso vaistų nuo ŽIV klasei nukleozido atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NATI). Gydytojas skirs abakavirą ir zidovudiną tik tuo atveju, jei Jūs negalite vartoti kitų NATI.
- Didanozinas. Jeigu vartojate dengtas žarnyne tirprias didanozino tabletes, jas reikia vartoti ne mažiau kaip 2 valandas prieš arba po Aptivus.
- Emtricitabinas. Jeigu vartojate emtricitabino, Jums turi iširti inkstų funkciją prieš pradėdant gydyti Aptivus.
- Rilpivirinas. Jeigu vartojate rilpivirino, Jūsų gydytojas Jus atidžiai stebės.
- Proteazės inhibitoriai (PI). Vartojant Aptivus gali labai sumažėti kitų ŽIV proteazės inhibitorių (pvz., amprenaviro, atazanaviro, lopinaviro ir sakvinaviro) koncentracija kraujyje. Atazanaviras gali labai padidinti Aptivus ir ritonaviro koncentraciją kraujyje. Gydytojas rūpestingai apsvarstys, ar gydyti Jus Aptivus su šiais proteazės inhibitoriais.

Kiti vaistai, su kuriais gali sąveikauti Aptivus

- Geriamieji kontraceptikai ir pakeičiamasis gydymas hormonais (PGH). Jei vartojate kontraceptikus apsisaugoti nuo pastojimo, turite vartoti papildomą ar skirtingą priemonę (pvz., barjerinę kontracepcijos priemonę prezervatyvą). Apskritai Aptivus ir ritonaviro nerekomenduojama vartoti su geriamaisiais kontraceptikais ar pakaitiniu gydymu hormonais (HRT). Jei norite vartoti geriamuosius kontraceptikus, turite aptarti tai su gydytoju. Jei vartojate kontraceptikus ar HRT, didėja galimybė atsirasti išbėrimui vartojant Aptivus. Jei atsiranda išbėrimas, paprastai jis būna nedidelis ar vidutiniškas. Turite pasitarti su gydytoju, nes gali tekti laikinai nutraukti arba Aptivus, arba geriamuosius kontraceptikus, arba HRT.
- Karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas (vartojami epilepsijai gydyti). Šie preparatai gali sumažinti Aptivus veiksmingumą.
- Sildenafilis, vardenafilis, tadalafilis (preparatai, vartojami erekcijai sukelti ir palaikyti). Sildenafilio ir vardenafilio poveikis gali sustiprėti, vartojant kartu su Aptivus. Tadalafilį leidžiama vartoti tik po to, kai Aptivus buvo vartojamas 7 dienas ar ilgiau.
- Omeprazolas, ezomeprazolas, lansoprazolis, pantoprazolis, rabeprazolis (protonų siurblio slopinkliai, vartojami skrandžio rūgšties gamybai mažinti).
- Metronidazolis (infekciniam susirgimam gydyti).
- Disulfiramą (priklausomybei nuo alkoholio gydyti).
- Buprenorfinas ar naloksonas (vartojami nuo stipraus skausmo).
- Ciklosporinas, takrolimas, sirolimas (vartojami organų atmetimui išvengti – imuninei sistemai slopinti).
- Varfarinas (vartojamas trombozei gydyti ar išvengti).
- Digoksinas (vartojamas širdies ritmo sutrikimams ar širdies nepakankamumui gydyti),
- Vaistai nuo grybelių (flukonazolis, itrakonazolis, ketokonazolis ar vorikonazolis).

Nerekomenduojama vartoti šių vaistų:

- flutikazono (vartojamo astmai gydyti),
- atorvastatino (vartojamo cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti),
- salmeterolio (vartojamo ilgalaikiam astmos gydymui, bronchų spazmams išvengti lėtinės obstrukcinės plaučių ligos atveju),
- bosentano (vartojamo kraujospūdžio padidėjimui plaučių arterijoje gydyti),
- halofantrino ar lumefantrino (vartojamų maliarijai gydyti),
- tolterodino (vartojamo per daug aktyviai šlapimo pūslei gydyti dėl per dažno šlapinimosi, noro šlapintis ar šlapimo nelaikymo),
- bocepreviro ir telapreviro (vaistai, vartojami hepatitui C gydyti),
- kobicistato ir preparatų, kurių sudėtyje yra kobicistato (vaistai, vartojami preparatų nuo ŽIV veiksmingumui didinti).

Vartojant Aptivus, kai kurie vaistai gali netekti savo veiksmingumo, įskaitant:

- metadoną, meperidiną (petidiną). Jie vartojami kaip morfino pakaitalai.

Gydytojas gali padidinti ar sumažinti kitų vaistų, kuriuos vartojate su Aptivus, dozę, tokių kaip:

- rifabutinas ir klaritromicinas (antibiotikai),
- teofilinas (vartojamas astmai gydyti),
- dezipraminas, trazodonas ir bupropionas (vartojami depresijai gydyti; bupropionas vartojamas taip pat rūkymui nutraukti),
- midazolamas (injekcinis); midazolamas yra raminamasis vaistas nerimui ir nemigai gydyti,
- rozuvastatinas ar parvastatinas (vartojami cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti),
- kolchicino (vaistas, vartojamas pacientų, kurių inkstų ir kepenų veikla normali, podagros paūmėjimams gydyti).

Jei vartojate aliuminio ar magnio preparatus skrandžio rūgštingumui mažinti (virškinimo sutrikimui, skrandžio ir stemplės refluksui gydyti), tai laiko tarpas tarp Aptivus ir rūgštingumą mažinančių vaistų vartojimo turi būti ne mažesnis kaip 2 valandos.

Pasakykite gydytojui, jei vartojate vaistų, kaip antai kraują skystinančių preparatų, arba vitamino E. Tokiu atveju gydytojas gali svarstyti, ar imtis tam tikrų atsargumo priemonių.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba vaistininku. Ar saugu Aptivus vartoti nėštumo metu, neiširta. Maitinti krūtimi kūdikį draudžiama, nes galite jį užkrėsti ŽIV per savo pieną. Taip pat žr. 2 skyrių „Geriamieji kontraceptikai ir pakeičiamasis gydymas hormonais“.

Aptivus sudėtyje yra labai mažas alkoholio kiekis (žr. “*Aptivus kapsulių sudėtyje yra etanolio*”).

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kai kurie Aptivus šalutiniai reiškiniai (pvz., svaigulys ir mieguistumas) gali turėti įtakos gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus. Jei toks poveikis pasireiškia, vairuoti ar valdyti mechanizmus negalima.

Aptivus kapsulių sudėtyje yra etanolio, makroglicerolio ricinoleato ir sorbitolio (E420)

Aptivus sudėtyje yra 7% etanolio, t.y. apie 400 mg paros dozėje. Šis kiekis atitinka 8 ml alaus arba mažiau kaip 4 ml vyno. Tai gali būti kenksminga kenčiantiems nuo alkoholizmo. Į tai būtina atkreipti dėmesį nėščioms ar žindančioms moterims, vaikams ir rizikos grupių pacientams, pvz., sergantiems kepenų ligomis ar epilepsija.

Aptivus sudėtyje yra ir makroglicerolio ricinoleato, kuris gali sukelti skrandžio veiklos sutrikimus ir viduriavimą.

Šio vaisto sudėtyje yra sorbitolio. Jeigu gydytojas Jums yra sakęs, kad netoleruojate kokių nors angliavandenių, kreipkitės į jį prieš pradėdami vartoti šį vaistą.

3. Kaip vartoti Aptivus

Visada vartokite šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką. Aptivus būtina vartoti su ritonaviru.

Rekomenduojama dozė suaugusiems žmonėms ir 12 metų ar vyresniems paaugliams yra:

- 500 mg (dvi 250 mg kapsulės) Aptivus kartu su
- 200 mg (dvi 100 mg kapsulės) ritonaviro.

Tokia dozė geriama du kartus per parą su maistu.

Vartoti per burną.

Aptivus kapsules reikia vartoti su maistu.

Aptivus visuomet vartokite su kitais antiretrovirusiniais vaistais ir vadovautis nurodymais, pateiktais prie jų pridėtuose pakuotės lapeliuose.

Aptivus reikia vartoti tiek laiko, kiek nurodė gydytojas.

Ką daryti pavartojus per didelę Aptivus dozę?

Jeigu išgėrėte didesnę negu paskirta Aptivus dozę, skubiai pasakykite gydytojui.

Pamiršus pavartoti Aptivus

Praleidus dozę ir praėjus daugiau kaip 5 valandoms nuo paskirto laiko, reikia palaukti, kol ateis kitos dozės laikas ir toliau reguliariai vartoti Aptivus ir ritonavirą nustatytu laiku. Jei praėjo mažiau kaip 5 valandos nuo paskirto laiko, vartokite praleistą dozę tuoj pat. Kitą Aptivus ir ritonaviro dozę vartokite reguliariai nustatytu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Aptivus

Nustatyta, kad, vartojant tinkamas dozes reguliariai

- labai padidėja kartu vartojamų antiretrovirusinių vaistų veiksmingumas,
- mažėja ŽIV atsparumo vartojamiems antiretrovirusiniams vaistams atsiradimo tikimybė.

Todėl svarbu tęsti Aptivus vartojimą tiksliai taip, kaip aprašyta aukščiau. Nenutraukite Aptivus vartojimo, nebent jei gydytojas liepė tai padaryti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistų nuo ŽIV vartojimu. Jūsų gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Gali būti sunku atskirti

- Aptivus šalutinį poveikį,

- kitų tuo pat metu vartojamų medikamentų šalutinį poveikį,
- ŽIV sukeltos ligos komplikacijas.

Dėl šių priežasčių labai svarbu pasakyti gydytojui apie bet kokius sveikatos pokyčius.

Sunkus šalutinis poveikis, susijęs su Aptivus vartojimu

- Sutrikusi kepenų funkcija
 - hepatitas ir kepenų suriebėjimas,
 - kepenų nepakankamumas, jis gali baigtis mirtimi,
 - padidėjęs bilirubino (hemoglobino irimo produkto) kiekis kraujyje.
 Pasakykite gydytojui, jeigu Jums
 - pranyksta apetitas,
 - atsiranda pykinimas (skrandžio veiklos sutrikimas),
 - prasideda vėmimas arba gelta.
 Tai gali būti kepenų sutrikimo simptomai.
- Kraujavimas
 - *Kraujavimas į smegenis. Jis gali sukelti nuolatinę negalią ar mirtį. Taip atsitiko keliems pacientams, gydomiems Aptivus klinikinių tyrimų metu. Daugumai šių pacientų kraujavimo priežastys galėjo būti kitokios. Pvz., jie turėjo kitokių sveikatos sutrikimų ar jie vartojo kitus vaistus, kurie galėjo sukelti kraujavimą.

Galimas šalutinis poveikis

Labai dažni (gali pasireikšti daugiau negu 1 iš 10 žmonių)

- viduriavimas,
- pykinimas (skrandžio veiklos sutrikimas).

Dažni (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 10 žmonių)

- vėmimas,
- pilvo skausmas,
- vidurių pūtimas, „oro gadinimas“,
- nuovargis,
- galvos skausmas,
- nedidelis išbėrimas (pvz., dilgėlinė su plokščiomis ar iškilomis raudonomis dėmelėmis),
- lipidų (riebalų) kiekio kraujyje padidėjimas,
- virškinimo sutrikimas.

Nedažni (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 100 žmonių)

- raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas,
- kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas,
- alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos,
- sumažėjęs apetitas,
- diabetas,
- cukraus kiekio kraujyje padidėjimas,
- cholesterolio kiekio padidėjimas kraujyje,
- nemiga ir kiti miego sutrikimai,
- mieguistumas,
- svaigulys,
- pėdų ir plaštakų tirpimas, dilgčiojimas ar skausmas,
- kvėpavimo pasunkėjimas,
- rėmuo,
- kasos uždegimas,

- odos uždegimas,
- niežulys,
- raumenų mėšlungis,
- raumenų skausmas,
- inkstų liga,
- panašūs į gripo simptomai (negalavimas),
- karščiavimas,
- svorio mažėjimas,
- kasos fermento amilazės kiekio kraujyje padidėjimas,
- kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas,
- hepatitas (kepenų uždegimas) ir kepenų ląstelių pažeidimas dėl toksino poveikio.

Reti (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 1000 žmonių)

- kepenų nepakankamumas (gali baigtis mirtimi),
- hepatitas,
- kepenų suriebėjimas,
- padidėjęs bilirubino (hemoglobino irimo produkto) kiekis kraujyje,
- dehidracija (vandens kiekio sumažėjimas organizme),
- veido poodinių riebalų sunykimas,
- kraujavimas į smegenis* (žr. aukščiau),
- kasos fermento lipazės kiekio padidėjimas kraujyje.

Daugiau informacijos apie galimą šalutinį poveikį, susijusį su sudėtinu antiretrovirusiniu gydymu:

- Kraujavimas
 - Padidėjęs kraujavimas. Jeigu sergate hemofilija A arba B, gali padidėti kraujavimas (pvz., į odą ar sąnarius). Jei prasideda padidėjęs kraujavimas, skubiai kreipkitės į gydytoją.

Raumenų sutrikimai

Aprašyti raumenų skausmai, jautrumas ir silpnumas. Jie ypač pasireiškia, kai Aptivus ar kiti proteazių inhibitoriai vartojami kartu su nukleozidų analogais. Šie raumenų sutrikimai retai kada būna sunkūs, sukeltys raumenų audinio suirimą (rabdmiolizę).

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Dažniausi šalutiniai poveikiai paprastai yra panašūs į aprašytus suaugusiems žmonėms, bet vaikams dažniau pasitaikė vėmimas, išbėrimas ir karščiavimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė bet koks šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede nurodyta nacionaline pranešimo sistema](#). Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Aptivus

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C temperatūroje). Atkimšus buteliuką, vaisto tinkamumo laikas – 60 dienų (laikyti žemesnėje kaip 25 °C temperatūroje). Buteliuko atkimšimo datą užrašykite ant buteliuko etiketės ar dėžutės.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Aptivus sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tipranaviras. Kiekvienoje kapsulėje yra 250 mg tipranaviro.
- Pagalbinės medžiagos yra makrogolglicerolio ricinoleatas, etanolis (alkoholis), oktano ar dekanio rūgšties monogliceridai arba digliceridai, propilenglikolis, išgrynintas vanduo, trometamolis ir propilo galatas. Kapsulės kiauštelė yra želatinos, raudonojo geležies oksido, propilenglikolio, išgryninto vandens, „specialaus sorbitolio ir glicerolio mišinio“ (d-sorbitolio, 1,4 sorbitano, manitolio ir glicerolio) ir titano dioksido. Juoduose užrašo dažuose yra propilenglikolio, juodojo geležies oksido, polivinilacetato ftalato, makrogolio ir amonio hidroksido.

Aptivus išvaizda ir kiekis pakuotėje

Aptivus minkštosios kapsulės yra rožinės spalvos pailgos minkštosios želatininės kapsulės su įspaustu juodu užrašu „TPV 250“. Kiekvienoje Aptivus kapsulėje yra 250 mg veikliosios medžiagos tipranaviro. Aptivus tiekiamas buteliukais, kurių kiekviename yra 120 kapsulių.

Registruotojas ir gamintojas

Registruotojas

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Vokietija

Gamintojas

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG

Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein

Vokietija

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m.-{mėnesio} mėn.}

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.

Pakuotės lapelis: informacija vartotojui

Aptivus 100 mg/ml geriamasis tirpalas Tipranaviras (*Tipranavirum*)

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš Jūsų vaikui pradėdant vartoti šį vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į Jūsų vaiko gydytoją arba vaistininką.
- Šis vaistas skirtas tik Jūsų vaikui, todėl kitiems žmonėms jo duoti negalima. Vaistas gali jiems pakenkti (net tiems, kurių ligos požymiai yra tokie patys kaip Jūsų vaiko).
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į Jūsų vaiko gydytoją arba vaistininką. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Aptivus ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Aptivus
3. Kaip vartoti Aptivus
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Aptivus
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Aptivus ir kam jis vartojamas

Veiklioji Aptivus medžiaga yra tipranaviras. Jis priklauso vaistų, vadinamųjų proteazės inhibitorių grupei ir yra vartojamas žmogaus imunodeficitinio viruso (ŽIV) sukeltai infekcinei ligai gydyti. Jis blokuoja fermentą proteazę, kuri dalyvauja ŽIV dauginimesi. Ši fermentą užblokavus, virusai normaliai nesidaugina, todėl infekcija silpnėja. Jūsų vaikas privalo vartoti Aptivus kartu su:

- maža ritonaviro doze (tai padeda pasiekti pakankamai didelę Aptivus koncentraciją kraujyje),
- kitais vaistais nuo ŽIV. Jūsų vaiko gydytojas kartu su Jumis nuspręs, kokius kitus vaistus Jūsų vaikas turi vartoti. Tai priklauso, pavyzdžiui, nuo to:
 - kokius kitus vaistus nuo ŽIV Jūsų vaikas jau vartoja,
 - kokiems vaistams ŽIV Jūsų vaiko organizme yra atsparus. Jei Jūsų vaiko ŽIV yra atsparus kai kuriems vaistams nuo ŽIV, tai vaistas neveiks taip gerai arba visiškai neveiks.

Aptivus vartojamas gydyti būtent nuo ŽIV, kuris yra atsparus daugeliui kitų proteazės inhibitorių. Prieš gydymo pradžią gydytojas paėmė Jūsų vaiko kraujo mėginius ŽIV atsparumui nustatyti. Šie mėginiai parodė, kad ŽIV Jūsų vaiko kraujyje yra atsparus daugumai kitų proteazės inhibitorių. Aptivus vartoti negalima, jeigu Jūs niekada nebuvote gydytas antiretrovirusiniais vaistais arba turite kitokias gydymo galimybes.

Aptivus geriamasis tirpalas skirtas

- vaikams nuo 2 iki 12 metų.

2. Kas žinotina prieš Jūsų vaikui vartojant Aptivus

Jūsų vaikas turi vartoti Aptivus kartu su maža ritonaviro doze ir kitokiais antiretrovirusiniais preparatais, todėl svarbu žinoti taip pat ir apie tuos vaistus. Jūs turite atidžiai perskaityti ritonaviro ir kitų Jūsų vaikui paskirtų antiretrovirusinių preparatų pakuotės lapelius. Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl ritonaviro ar kitų Jūsų vaikui kartu vartoti skirtų preparatų, kreipkitės į Jūsų vaiko gydytoją arba vaistininką.

Aptivus vartoti negalima:

- jeigu Jūsų vaikui yra alergija tipranavirui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu Jūsų vaikui yra vidutinio sunkumo arba sunkus kepenų veiklos sutrikimas. Jūsų vaiko gydytojas paims kraujo pavyzdį kepenų funkcijai iširti ir atsižvelgęs į tyrimų rezultatus, gali atidėti arba nutraukti gydymą Aptivus.
- jeigu Jūsų vaikas vartoja vaistus, kuriuose yra:
 - rifampicino (vaisto nuo tuberkuliozės),
 - cisaprido (preparato nuo skrandžio sutrikimų),
 - pimozido ar sertindolio (vartojamo šizofrenijai gydyti),
 - ketiapino (vartojamo šizofrenijai, bipoliniam sutrikimui ir sunkiai depresijai gydyti),
 - lurazidono (vartojamo šizofrenijai gydyti),
 - triazolamo ar geriamojo midazolamo (vartojamų nerimo ir miego sutrikimams gydyti),
 - skalsių darinių (nuo galvos skausmo),
 - astemizolo ar terfenadino (vaistų nuo alergijos ir šienligės),
 - simvastatino ar lovastatino (vartojamų cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti),
 - amjodarono, bepridilio, flekainido, propafenono ar chinidino (vartojamų širdies veiklos sutrikimams gydyti),
 - metoprololio (vartojamo širdies nepakankamumui gydyti),
 - alfuzozino ir sildenafilio (vartojamų gydyti retą kraujagyslių sutrikimą, kuriam būdingas kraujospūdžio padidėjimas plaučių arterijoje),
 - kolchicino (jeigu jo vartojama pacientų, sergančių inkstų ar kepenų liga, podagros paūmėjimams gydyti).

Jūsų vaikas turi nevirtoti paprastųjų jonažolių (*Hypericum perforatum*) preparatų, vartojamų depresijos gydymui, nes gali sumažėti Aptivus veiksmingumas.

Išpėjimai ir atsargumo priemonės

Pasitarkite su Jūsų vaiko gydytoju arba vaistininku, prieš pradėdami vartoti Aptivus.

Specialių atsargumo priemonių reikia

Pasakykite gydytojui, jei Jūsų vaikas serga:

- hemofilija A arba B,
- diabetu (cukralige),
- kepenų liga.

Jeigu

- Jūsų vaiko kepenų funkcijos tyrimų rodmenys yra padidėję arba
- Jūsų vaikas serga hepatitu B ar C,

tuomet Jūsų vaikui yra didesnė sunkaus ar net mirtino kepenų pažeidimo rizika vartojant Aptivus.

Gydytojas tikrins Jūsų vaiko kepenų funkciją, atlikdamas kraujo tyrimus prieš gydymą Aptivus ir gydymo metu. Jei Jūsų vaikas serga kepenų liga ar hepatitu, gydytojas nuspręs, ar reikalingi papildomi tyrimai. Jūs turite kiek galima greičiau pasakyti Jūsų vaiko gydytojui, jei pastebite hepatito požymius:

- karščiavimą,
- liguistumą (bendrąjį negalavimą),

- pykinimą (skrandžio veiklos sutrikimą),
- vėmimą,
- pilvo skausmą,
- nuovargį,
- geltą (odos ir akių obuolių pageltimą).

Aptivus neišgydo ŽIV infekcinės ligos

Jūsų vaikui gali pasireikšti infekcinės ar kitos ligos, susijusios su ŽIV liga. Dėl to Jūs turite reguliariai tartis su Jūsų vaiko gydytoju. Vartodamas šį vaistą, Jūsų vaikas vis dar gali užkrėsti ŽIV kitus žmones, nors rizika dėl efektyvaus antiretrovirusinio gydymo yra sumažėjusi. Pasitarkite su Jūsų vaiko gydytoju dėl atsargumo priemonių, kad neužkrėstumėte kitų žmonių.

Išbėrimas

Maždaug vienam iš 10 pacientų pastebėtas silpnas ar vidutinio stiprumo išbėrimas, įskaitant:

- dilgėlinę,
- išbėrimą su plokščiomis ar iškilomis mažomis raudonomis dėmelėmis,
- jautrumą saulės šviesai.

Kai kuriems tokiems ligoniams taip pat buvo:

- sąnarių skausmas ar sąstingis,
- gerklės veržimas,
- išplitęs niežulys.

Kai kuriems pacientams, sergantiems progresavusia ŽIV infekcine liga (AIDS) ir sirgusiems gretutine infekcine liga, pačioje antiretrovirusinio gydymo pradžioje, gali atsirasti ankstesnės infekcinės ligos sukelti uždegimo požymių ir simptomų. Manoma, kad jie galimi dėl to, kad pagerėja organizmo imuninė reakcija, padedanti organizmui kovoti su infekcija, kuri slėpėsi, nesukeldama aiškių simptomų. Jei pastebėsite bet kokių infekcinės ligos simptomų (pvz. karščiavimą, limfmazgių padidėjimą), skubiai pasakykite Jūsų vaiko gydytojui.

Pradėjus vartoti vaistų ŽIV sukeltai infekcinei ligai gydyti, be oportunistinių infekcijų, Jums gali atsirasti ir autoimuninių sutrikimų (tai būklės, kurios pasireiškia imuninei sistemai atakuojant sveikus kūno audinius). Autoimuniniai sutrikimai gali pasireikšti per daug mėnesių nuo gydymo pradžios. Jeigu pastebite bet kokius infekcijos simptomus ar kitokius simptomus, pvz., raumenų silpnumą, silpnumą, prasidedantį nuo plaštakų ar pėdų ir plintantį į liemenį, palpitaciją, drebulį arba padidėjusį aktyvumą, nedelsdami kreipkitės į savo gydytoją dėl būtino gydymo.

Pasakykite gydytojui, jei Jūsų vaikas alpsta ar jaučia nenormalų širdies plakimą. Aptivus kartu su maža ritonaviro doze gali keisti Jūsų vaiko širdies ritmą ir elektrinį širdies aktyvumą. Šie pokyčiai gali būti matomi elektrokardiogramoje (EKG).

Kaulų pažeidimas. Taikant kombinuotą antiretrovirusinį gydymą, kai kuriems pacientams gali atsirasti kaulų liga, vadinama kaulų nekroze (kaulų audinio žuvimas, atsiradęs sutrikus kraujo patekimui į kaulą). Tarp daugelio šios ligos rizikos veiksnių gali būti kombinuoto antiretrovirusinio gydymo trukmė, kortikosteroidų ar alkoholio vartojimas, stiprus imuniteto slopinimas, padidėjęs kūno masės indeksas (antsvoris). Kaulų nekrozės požymiai yra sąnarių sąstingis, skausmai (ypač klubų, kelių ir pečių sąnarių) ir pasunkėję judesiai. Jeigu pastebite kuriuos nors iš šių simptomų, pasakykite apie tai Jūsų vaiko gydytojui.

Vaikams ir paaugliams

Jaunesniems kaip 2 metų vaikams ir vyresniems kaip 12 metų paaugliams Aptivus vartoti negalima. Aptivus geriamojo tirpalo sudėtyje yra vitamino E, todėl Jūsų vaikas turi nevirtoti papildomai vitamino E preparatų.

Kiti vaistai ir Aptivus

Jeigu Jūsų vaikas vartoja ar neseniai vartojo kitų vaistų, įskaitant įsigytus be recepto, arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite Jūsų vaiko gydytojui arba vaistininkui.

Tą padaryti **labai svarbu**, nes kai kurie vaistai, vartojami kartu su Aptivus ir ritonaviru, gali stiprinti arba silpninti šių medikamentų poveikį. Tai vadinama vaistų sąveika. Ji gali sukelti sunkų šalutinį poveikį arba trukdyti kontroliuoti kitas Jūsų vaiko ligas.

Sąveika su kitais vaistais nuo ŽIV

- Etravirinas. Jis priklauso vaistų nuo ŽIV, vadinamų ne nukleozido atvirkštinės transkriptazės inhibitoriais (NNATI) grupei. Aptivus vartoti kartu su etravirinu nerekomenduojama.
- Abakaviras ir zidovudinas. Jie priklauso vaistų nuo ŽIV klasei nukleozido atvirkštinės transkriptazės inhibitoriams (NATI). Jūsų vaiko gydytojas skiria abakavirą ir zidovudiną tik tuo atveju, jei Jūsų vaikas negali vartoti kitų NATI.
- Didanozinas. Jeigu Jūsų vaikas vartoja dengtas žarnyne tirpias didanozino tabletes, jas reikia vartoti ne mažiau kaip 2 valandas prieš arba po Aptivus.
- Emtricitabinas. Jeigu Jūsų vaikas vartoja emtricitabino, jam turi ištirti inkstų funkciją prieš pradėdant gydyti Aptivus.
- Rilpivirinas. Jeigu Jūsų vaikas vartoja rilpivirino, jo gydytojas jį atidžiai stebės.
- Proteazės inhibitoriai (PI). Vartojant Aptivus gali labai sumažėti kitų ŽIV proteazės inhibitorių (pvz., amprenaviro, atazanaviro, lopinaviro ir sakvinaviro) koncentracija kraujyje. Atazanaviras gali labai padidinti Aptivus ir ritonaviro koncentraciją kraujyje. Gydytojas rūpestingai apsvarstys, ar gydyti Jūsų vaiką Aptivus kartu su šiais proteazės inhibitoriais.

Kiti vaistai, su kuriais gali sąveikauti Aptivus

- Geriamieji kontraceptikai ir pakeičiamasis gydymas hormonais (PGH). Jei Jūsų vaikas vartoja kontraceptikus apsisaugoti nuo pastojimo, jis turi vartoti papildomą ar skirtingą priemonę (pvz., barjerinę kontracepcijos priemonę prezervatyvą). Apskritai Aptivus ir ritonaviro nerekomenduojama vartoti su geriamaisiais kontraceptikais ar pakaitiniu gydymu hormonais (HRT). Jei norite, kad Jūsų vaikas vartotų geriamuosius kontraceptikus, turite aptarti tai su Jūsų vaiko gydytoju. Vartojant kontraceptikus ar pakaitinį gydymą hormonais, didėja galimybė atsirasti išbėrimui vartojant Aptivus. Jei atsiranda išbėrimas, paprastai jis būna nedidelis ar vidutiniškas. Turite pasitarti su Jūsų vaiko gydytoju, nes gali tekti laikinai nutraukti arba Aptivus, arba geriamuosius kontraceptikus, arba pakaitinį gydymą hormonais.
- Karbamazepinas, fenobarbitalis ir fenitoinas (vartojami epilepsijai gydyti). Šie preparatai gali sumažinti Aptivus veiksmingumą.
- Sildenafilis, vardenafilis, tadalafilis (preparatai, vartojami erekcijai sukelti ir palaikyti). Sildenafilio ir vardenafilio poveikis gali sustiprėti, vartojant kartu su Aptivus. Tadalafilį leidžiama vartoti tik po to, kai Aptivus buvo vartojamas 7 dienas ar ilgiau.
- Omeprazolas, ezomeprazolas, lansoprazolis, pantoprazolis, rabeprazolis (protonų siurblio slopikliai, vartojami skrandžio rūgšties gamybai mažinti).
Metronidazolis (infekciniam susirgimams gydyti).
- Disulfiramą (priklausomybei nuo alkoholio gydyti).
- Buprenorfinas ar naloksonas (vartojami nuo stipraus skausmo).
- Ciklosporinas, takrolimas, sirolimas (vartojami organų atmetimui išvengti – imuninei sistemai slopinti).
- Varfarinas (vartojamas trombozei gydyti ar išvengti).
- Digoksinas (vartojamas širdies ritmo sutrikimams ar širdies nepakankamumui gydyti).

- Vaistai nuo grybelių (flukonazolis, itrakonazolis, ketokonazolis ar vorikonazolis).

Nerekomenduojama vartoti šių vaistų:

- flutikazono (vartojamo astmai gydyti),
- atorvastatino (vartojamo cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti),
- salmeterolio (vartojamo ilgalaikiam astmos gydymui, bronchų spazmams išvengti lėtinės obstrukcinės plaučių ligos atveju),
- kolchicino (vartojamo podagros paūmėjimams gydyti),
- bosentano (vartojamo kraujospūdžio padidėjimui plaučių arterijoje gydyti),
- halofantrino ar lumefantrino (vartojamų maliarijai gydyti),
- tolterodino (vartojamo per daug aktyviai šlapimo pūslei gydyti dėl per dažno šlapinimosi, noro šlapintis ar šlapimo nelaikymo),
- bocepreviro ir telapreviro (vaistai, vartojami hepatitui C gydyti),
- kobicistato ir preparatų, kurių sudėtyje yra kobicistato (vaistai, vartojami preparatų nuo ŽIV veiksmingumui didinti).

Vartojant Aptivus, kai kurie vaistai gali netekti savo veiksmingumo, įskaitant:

- metadonas, meperidiną (petidiną). Jie vartojami kaip morfino pakaitalai.

Jūsų vaiko gydytojas gali padidinti ar sumažinti kitų vaistų, kuriuos vartojate su Aptivus, dozę, tokių kaip:

- rifabutinas ir klaritromicinas (antibiotikai),
- teofilinas (vartojamas astmai gydyti),
- dezipraminas, trazodonas ir bupropionas (vartojami depresijai gydyti; bupropionas vartojamas taip pat rūkymui nutraukti),
- midazolamas (injekcinis); midazolamas yra raminamasis vaistas nerimui ir nemigai gydyti,
- rozuvastatinas ar parvastatinas (vartojami cholesterolio kiekiui kraujyje mažinti),
- kolchicinas (vaistas, vartojamas pacientų, kurių inkstų ir kepenų veikla normali, pofagros paūmėjimams gydyti).

Jei Jūsų vaikas vartoja aliuminio ar magnio preparatus skrandžio rūgštingumui mažinti (virškinimo sutrikimui, skrandžio ir stemplės refluksui gydyti), tai laiko tarpas tarp Aptivus ir rūgštingumą mažinančių vaistų vartojimo turi būti ne mažesnis kaip 2 valandos.

Pasakykite gydytojui, jei Jūsų vaikas vartoja vaistų, kaip antai kraują skystinančių preparatų, arba vitamino E. Tokiu atveju gydytojas gali svarstyti, ar imtis tam tikrų atsargumo priemonių.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Jeigu Jūsų dukra yra nėščia, žindo kūdikį, manote, kad ji galbūt yra nėščia arba planuoja pastoti, pasitarkite su jos gydytoju ar vaistininku prieš jai vartojant šį vaistą. Ar saugu Aptivus vartoti nėštumo metu, neištirta. Jūsų dukrai maitinti krūtimi kūdikį draudžiama, nes ji gali jį užkrėsti ŽIV per savo pieną. Taip pat žr. 2 skyrių „Geriamieji kontraceptikai ir pakeičiamasis gydymas hormonais“.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Kai kurie Aptivus šalutiniai reiškiniai (pvz., svaigulys ir mieguistumas) gali turėti įtakos gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus. Jei toks poveikis pasireškia, Jūsų vaikui vairuoti ar valdyti mechanizmus negalima.

3. Kaip vartoti Aptivus

Jūsų vaikas visada turi vartoti šį vaistą tiksliai kaip nurodė gydytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į Jūsų vaiko gydytoją arba vaistininką. Aptivus būtina vartoti su ritonaviru.

Aptivus geriamojo tirpalo reikia vartoti su maistu.

Įprastinę dozę vaikams nuo 2 iki 12 metų apskaičiuos gydytojas. Dozė nustatoma remiantis vaiko kūno paviršiaus plotu, išreikštu kvadratiniais metrais. Dozė vaikams neturi viršyti 5 ml tirpalo (500 mg veikliosios medžiagos), geriamo du kartus per parą su maistu. Įsitikinkite, kad gerai supratote, kokią tikslią dozę gydytojas paskyrė Jūsų vaikui. Tikslią dozę reikia atmatuoti pridėtu matuojamuoju širkštu ir adapteriu, kaip nurodyta toliau.

1. Patikrinkite, ar geriamasis tirpalas yra skaidrus (žr. žemiau).
2. Atkimškite buteliuką spausdami jo dangtelį ir sukdami jį prieš laikrodžio rodyklę.
3. Nuimkite švirkšto gaubtelį nuo geriamojo švirkšto galo (pirmą kartą naudojant švirkštą, jo galas nebūna uždengtas gaubteliu).
4. Įkiškite geriamąjį švirkštą į adapterį, kuris yra buteliuko kaklelyje. Įsitikinkite, kad geriamasis švirkštas tvirtai įkištas. Didžiausias tūris, kurį galima vienu kartu pritraukti yra 5 ml (atitinka 500 mg tipranaviro). Tai didžiausia vienkartinė dozė vaikui, kurio, kūno paviršiaus plotas didesnis kaip 1,33 m².
5. Apverskite buteliuką ir lėtai pritraukite reikiamą Aptivus geriamojo tirpalo kiekį.
6. Švelniai išstumkite Aptivus geriamąjį tirpalą iš švirkšto į vaiko burną.
7. Po vartojimo uždėkite geriamojo švirkšto gaubtelį.

Prieš vartojant Aptivus reikia patikrinti, ar geriamasis tirpalas yra skaidrus. Jei buteliukas laikomas stačias, jo dugne gali būti matomas popieriaus storio sluoksnis kristalų. Gali būti ir kitų dalelių buteliuko dugne. Nedidelis kiekis kristalų nekeičia preparato stiprumo ar vartojimo saugumo. Dozavimas matuojamuoju prietaisu išlieka tikslus, net jei yra kristalų.

Buteliuką reikia skubiai gražinti Jūsų vaiko vaistininkui ar gydytojui, kad būtų pakeistas nauju, jeigu:

- kristalų sluoksnis butelio dugne yra storesnis arba
- abejojate dėl kristalų kiekio, arba
- matomos kitos dalelės.

Kol buteliukas bus pakeistas, turite tęsti vaiko gydymą geriamuoju tirpalu įprastinėmis dozėmis.

Jūsų vaikas visuomet turi vartoti Aptivus su kitais antiretrovirusiniais vaistais. Jūs turite vadovautis nurodymais, pateiktais prie jų pridėtuose pakuotės lapeliuose.

Aptivus reikia vartoti tiek laiko, kiek nurodė gydytojas. Sulaukę 12 metų vaikai, gydomi Aptivus geriamuoju tirpalu, turi pereiti prie kapsulių vartojimo.

Ką daryti pavartojus per didelę Aptivus dozę?

Jeigu Jūsų vaikas išgėrė didesnę negu paskirta Aptivus dozę, skubiai praneškite gydytojui.

Pamiršus pavartoti Aptivus

Jei Jūsų vaikas praleido Aptivus ar ritonaviro dozę ir praėjo daugiau kaip 5 valandos nuo paskirto laiko, reikia palaukti, kol ateis kitos dozės laikas ir toliau jis turi reguliariai vartoti Aptivus ir ritonavirą nustatytu laiku. Jei praėjo mažiau kaip 5 valandos nuo paskirto laiko, jis turi suvartoti praleistąją dozę tuoj pat. Kitą Aptivus ir ritonaviro dozę jis turi vartoti reguliariai nustatytu laiku.

Negalima vartoti dvigubos dozės norint kompensuoti praleistą dozę.

Nustojus vartoti Aptivus

Nustatyta, kad, vartojant tinkamas dozes reguliariai

- labai padidėja kartu vartojamų antiretrovirusinių vaistų veiksmingumas,
- mažėja ŽIV atsparumo vartojamiems antiretrovirusiniams vaistams atsiradimo tikimybė.

Todėl Jūsų vaikui svarbu tęsti Aptivus vartojimą tiksliai taip, kaip aprašyta aukščiau. Negalima nutraukti Aptivus vartojimo, nebent jei gydytojas liepė tai padaryti.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją arba vaistininką.

4. Galimas šalutinis poveikis

Gydymo nuo ŽIV metu gali padidėti kūno masė ir lipidų bei gliukozės koncentracijos kraujyje. Tokie pokyčiai iš dalies gali būti susiję su sveikatos būklės pagerėjimu ir gyvenimo būdu, o lipidų pokyčiai kai kuriais atvejais yra susiję su vaistu nuo ŽIV vartojimu. Jūsų vaiko gydytojas tirs, ar neatsiranda tokių pokyčių.

Šis vaistas, kaip ir visi kiti vaistai, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Gali būti sunku atskirti

- Aptivus šalutinį poveikį,
- kitų tuo pat metu Jūsų vaiko vartojamų medikamentų šalutinį poveikį,
- ŽIV sukeltos ligos komplikacijas.

Dėl šių priežasčių labai svarbu pasakyti gydytojui apie bet kokius Jūsų vaiko sveikatos pokyčius.

Sunkus šalutinis poveikis, susijęs su Aptivus vartojimu

- Sutrikusi kepenų funkcija
 - hepatitas ir kepenų suriebėjimas,
 - kepenų nepakankamumas, jis gali baigtis mirtimi,
 - padidėjęs bilirubino (hemoglobino irimo produkto) kiekis kraujyje.
- Pasakykite gydytojui, jeigu Jūsų vaikui
- pranyksta apetitas,
 - atsiranda pykinimas (skrandžio veiklos sutrikimas),
 - prasideda vėmimas arba gelta.
- Tai gali būti kepenų sutrikimo simptomai.
- Kraujavimas
 - * Kraujavimas į smegenis. Jis gali sukelti nuolatinę negalią ar mirtį. Taip atsitiko keliems pacientams, gydomiems Aptivus klinikinių tyrimų metu. Daugumai šių pacientų kraujavimo priežastys galėjo būti kitokios. Pvz., jie turėjo kitokių sveikatos sutrikimų ar jie vartojo kitus vaistus, kurie galėjo sukelti kraujavimą.

Galimas šalutinis poveikis

Labai dažnas (gali pasireikšti daugiau negu 1 iš 10 žmonių)

- viduriavimas,
- pykinimas (skrandžio veiklos sutrikimas).

Dažnas (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 10 žmonių)

- vėmimas,
- pilvo skausmas,
- vidurių pūtimas, „oro gadinimas“,
- nuovargis,
- galvos skausmas,
- nedidelis išbėrimas (pvz., dilgėlinė su plokščiomis ar iškilomis raudonomis dėmelėmis),
- lipidų (riebalų) kiekio kraujyje padidėjimas,
- virškinimo sutrikimas.

Nedažnas (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 100 žmonių)

- raudonųjų ir baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimas,
- kraujo plokštelių kiekio sumažėjimas,
- alerginės (padidėjusio jautrumo) reakcijos,
- sumažėjęs apetitas,
- diabetas,
- cukraus kiekio kraujyje padidėjimas,
- cholesterolio kiekio padidėjimas kraujyje,
- nemiga ir kiti miego sutrikimai,
- mieguistumas,
- svaigulys,
- pėdų ir plaštakų tirpimas, dilgčiojimas ar skausmas,
- kvėpavimo pasunkėjimas,
- rėmuo,
- kasos uždegimas,
- odos uždegimas,
- niežulys,
- raumenų mėšlungis,
- raumenų skausmas,
- inkstų liga,
- panašūs į gripo simptomai (negalavimas),
- karščiavimas,
- svorio mažėjimas,
- kasos fermento amilazės kiekio kraujyje padidėjimas,
- kepenų fermentų aktyvumo padidėjimas,
- hepatitas (kepenų uždegimas) ir kepenų ląstelių pažeidimas dėl toksino poveikio.

Reti (gali pasireikšti mažiau negu 1 iš 1000 žmonių)

- kepenų nepakankamumas (gali baigtis mirtimi),
- hepatitas,
- kepenų suriebėjimas,
- padidėjęs bilirubino (hemoglobino irimo produkto) kiekis kraujyje,
- dehidracija (vandens kiekio sumažėjimas organizme),
- veido poodinių riebalų sunykimas,
- kraujavimas į smegenis* (žr. aukščiau),
- kasos fermento lipazės kiekio padidėjimas kraujyje.

Daugiau informacijos apie galimą šalutinį poveikį, susijusį su sudėtinu antiretrovirusiniu gydymu:

- Kraujavimas
 - Padidėjęs kraujavimas. Jeigu Jūsų vaikas serga hemofilija A arba B, gali padidėti kraujavimas (pvz., į odą ar sąnarius). Jei prasideda padidėjęs kraujavimas, skubiai kreipkitės į gydytoją.

Raumenų sutrikimai

Aprašyti raumenų skausmai, jautrumas ir silpnumas. Jie ypač pasireiškia, kai Aptivus ar kiti proteazių inhibitoriai vartojami kartu su nukleozidų analogais. Šie raumenų sutrikimai retai kada būna sunkūs, sukeltys raumenų audinio suirimą (rabdomiolizę).

Kitas šalutinis poveikis, kuris gali pasireikšti vaikams ir paaugliams

Dažniausi šalutiniai poveikiai paprastai yra panašūs į aprašytus suaugusiems žmonėms, bet vaikams dažniau pasitaiko vėmimas, išbėrimas ir karščiavimas.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu Jūsų vaikui pasireiškė bet koks šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite Jūsų vaiko gydytojui arba vaistininkui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Aptivus

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant buteliuko po „Tinka iki/EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Laikyti ne žemesnėje kaip 15 °C temperatūroje. Negalima šaldyti ar užšaldyti. Atkimšus buteliuką, vaisto tinkamumo laikas – 60 dienų. Buteliuko atkimšimo datą užrašykite ant buteliuko etiketės ar dėžutės. Laikykite buteliuką dėžutėje.

Jeigu pastebėjote storesnį kristalų sluoksnį buteliuko dugne:

- sugirdykite vaikui sekančią dozę,
- skubiai gražinkite buteliuką vaistininkui ar gydytojui, kad būtų pakeistas nauju.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite vaistininko. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Aptivus sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra tipranaviras. Viename mililitre yra 100 mg tipranaviro.
- Pagalbinės medžiagos yra makrogolis, vitamino E polietilenglikolio sukcinatas, išgrynintas vanduo, propilenglikolis, oktano ar dekanio rūgšties monogliceridai arba digliceridai, sukralozė, askorbo rūgštis, sviestinės mėtos ir sviestinio iriso skonio medžiagos.

Aptivus išvaizda ir kiekis pakuotėje

Aptivus geriamasis tirpalas yra skaidrus geltonas skystis.

Aptivus geriamasis tirpalas yra tiekiamas gintaro spalvos stiklo buteliukais, kurių kiekviename yra 95 ml geriamojo tirpalo. Pakuotėje yra 5 ml geriamasis švirkštas ir adapteris.

Registruotojas ir gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Lietuvos filialas
Tel.: +370 37 473922

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Tel: +43 1 80 105-0

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas {MMMM m.-{mėnesio} mėn.}

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu/>.