

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aptivus 250 mg mīkstās kapsulas

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katra mīkstā kapsula satur 250 mg tipranavīra (*tipranavirum*).

Palīgvielas ar zināmu iedarbību: katra mīkstā kapsula satur 100 mg etilspirta, 455 mg makrogolglicerīna rīcinoleāta un 12,6 mg sorbīta.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Mīkstā kapsula.

Sārtas, iegarenas formas mīkstās želatīna kapsulas ar melnā krāsā iespiestu „TPV 250”.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aptivus, kopā ar zemas devas ritonavīru, ir paredzēts kombinētai antiretrovirālai HIV-1 infekcijas terapijai pieaugušiem un 12 gadus veciem un vecākiem pusaudžiem ar lielu ārstēšanas pieredzi un vīrusu rezistenci pret multipliem proteāzes inhibitoriem. Aptivus lietojams tikai kā aktīvas kombinētas antiretrovirālas shēmas daļa pacientiem, kuriem nav citu ārstēšanas iespēju.

Pieņemot lēmumu Aptivus terapijas uzsākšanai, kopā ar zemas devas ritonavīru, uzmanīgi jāanalizē katra atsevišķa pacienta ārstēšanas vēsture un ar dažādiem preparātiem saistītu mutāciju raksturs. Aptivus lietošanas laikā vēlama genotipiska un fenotipiska testēšana (kad vien iespējams) un terapijas vēsture. Terapijas sākumā jāņem vērā mutāciju kombinācijas, kuras var negatīvi ietekmēt virulogisko reakciju uz Aptivus, gadījumos, kad tas nozīmēts kopā ar zemas devas ritonavīru (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Aptivus vienmēr jālieto kopā ar zemas devas ritonavīru, kā farmakokinētikas uzlabotāju, kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem. Tāpēc, pirms uzsākt terapiju ar Aptivus, jāiepazīstas ar ritonavīra zāļu aprakstu (īpaši ar apakšpunktiem, kuros atspoguļotas kontrindikācijas, brīdinājumi un nevēlamās blakusparādības).

Aptivus jāordinē ārstam ar pieredzi HIV1 infekcijas ārstēšanā.

Devas

Pieaugušajiem un pusaudžiem (vecumā no 12 līdz 18 gadiem)

Ieteicamā Aptivus deva ir 500 mg kopā ar 200 mg ritonavīra (zemas devas ritonavīrs), divreiz dienā. (skatīt 4.4. apakšpunktu par piesardzības pasākumiem pusaudžiem).

Par 200 mg divreiz dienā mazākas ritonavīra devas nedrīkst lietot, jo tās var mainīt šīs zāļu kombinācijas efektivitātes raksturojumu.

Tā kā pašreiz pieejami tikai ierobežoti efektivitātes un drošuma dati pusaudžiem (skatīt 5.1. apakšpunktu), šajā pacientu grupā nepieciešama īpaši stingra viroloģiskās atbildes reakcijas un panesamības uzraudzība.

Aizmirstā deva

Pacientiem jāiesaka lietot Aptivus un ritonavīru katru dienu, kā parakstījis ārsts. Pacientiem jānorāda, ka gadījumā, ja devas lietošanas laiks nokavēts par vairāk kā piecām stundām, ir jānogaida un pēc tam jālieto nākamā Aptivus un ritonavīra deva ierastajā plānotajā laikā. Pacientiem jānorāda, ka gadījumā, ja devas lietošanas laiks nokavēts par mazāk kā piecām stundām, nekavējoties jāieņem nokavētā deva un pēc tam jālieto nākamā Aptivus un ritonavīra deva ierastajā plānotajā laikā.

Gados vecāki cilvēki

Aptivus klīniskie pētījumi neietvēra pietiekamu skaitu pacientu, kas ir 65 gadus veci un vecāki, lai noteiktu, vai šai vecuma grupā atbildes reakcija uz ārstēšanu neatšķiras no gados jaunāku pacientu atbildes reakcijas (skatīt 5.2. apakšpunktu). Parasti ir jāievēro piesardzība nozīmējot un kontrolējot Aptivus lietošanu gados vecākiem cilvēkiem, ņemot vērā viņu biežākos aknu, nieru vai sirds funkciju bojājumus un mijiedarbību ar citām zālēm (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Aknu darbības traucējumi

Tipranavīrs metabolizējas ar aknu sistēmas starpniecību. Tāpēc aknu darbības traucējumi var pastiprināt tipranavīra iedarbību un pasliktināt drošības profilu. Tāpēc pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai) Aptivus jālieto piesardzīgi, jāpalielina monitorēšanas biežums. Aptivus ir kontrindicēts pacientiem ar mēreniem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (B vai C klase atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru bojājumiem nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Aptivus kapsulu drošums un efektivitāte, lietojot bērniem no 2 līdz 12 gadu vecumam, nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Bērniem līdz 12 gadu vecumam ar Aptivus kapsulām nevar pienācīgi pielāgot devas. Bērniem no 2 līdz 12 gadu vecumam ir pieejams Aptivus šķīdums iekšķīgai lietošanai (lūdzu, vairāk informācijas lasiet attiecīgajā zāļu aprakstā).

Aptivus drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 2 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai.

Aptivus mīkstās kapsulas kopā ar ritonavīru jālieto ēšanas laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti ar mērenu vai spēcīgu aknu bojājumu (B vai C klase atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai).

Rifampicīna kombinācija ar Aptivus kopā ar mazu ritonavīra devu ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Augu valsts preparāti, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), jo tie var būtiski pazemināt tipranavīra plazmas koncentrāciju un samazināt tipranavīra terapeitisko iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aptivus un zemas devas ritonavīru lietošana vienlaikus ar aktīvām vielām, kuru klīrenss atkarīgs no CYP3A un kurām paaugstināta plazmas koncentrācija saistīta ar nopietniem un/vai dzīvībai bīstamiem notikumiem. Pie šādām aktīvām vielām pieder antiaritmiskie līdzekļi (tādi kā amiodarons, bepridils,

hinidīns), antihistamīna līdzekļi (tādi kā astemizols, terfenadīns), ergotamīna atvasinājumi (tādi kā dihidroergotamīns, ergonovīns, ergotamīns, metilergonovīns), kuņģa un zarnu motoriku ietekmējoši līdzekļi (tādi kā cisaprīds), antipsihotiskie līdzekļi (tādi kā pimozīds, sertindols, kvetiapīns, lurazidons), sedatīvie/miega līdzekļi (tādi kā perorāli nozīmētie midazolāms un triazolāms) un HMG-CoA reduktāzes inhibitori (tādi kā simvastatīns un lovastatīns) (skatīt 4.5. apakšpunktu). Arī alfa-1 adrenoreceptoru antagonista alfuzosīna un sildenafilīna lietošana, ja tie tiek lietoti plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai. Bez tam, Aptivus un zemas devas ritonavīru lietošana vienlaikus ar citām zālēm, kuru klīrenss atkarīgs no CYP2D6, piemēram, antiaritmisko līdzekļu flekainīdu, propafenonu un metoprololu, ko lieto sirds mazspējas gadījumos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem vienlaicīga kolhicīna un Aptivus/ritonavīra lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aptivus jāordinē kopā ar zemas devas ritonavīru, lai nodrošinātu terapeitisko efektu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Nepareizi ordinējot tipranavīru un ritonavīru, samazinās tipranavīra plazmas koncentrācija, kas var būt nepietiekama, lai sasniegtu vēlamu pretvīrusu iedarbību. Pacients atbilstoši jāinstruē.

Aptivus nevar izārstēt HIV-1 infekciju un AIDS. Pacientiem, kuri lieto Aptivus vai kādu citu antiretrovirālu terapiju, var turpmāk attīstīties oportūnistiskas infekcijas un citas HIV-1 infekcijas komplikācijas.

Lai gan ir pierādīts, ka efektīva vīrusu supresija, lietojot pretretrovīrusu terapiju, būtiski mazina seksuālas transmisijas risku, nevar izslēgt noteiktu atlikušo risku. Jāveic piesardzības pasākumi transmisijas novēršanai saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

Pāreja no Aptivus kapsulām uz šķīdumu iekšķīgai lietošanai

Aptivus kapsulas un šķīdums iekšķīgai lietošanai nav savstarpēji aizstājami. Salīdzinot ar kapsulām, tipranavīra kopējā iedarbība, lietojot to pašu devu šķīduma veidā iekšķīgai lietošanai, ir lielāka. Arī sastāvs šķīdumam iekšķīgai lietošanai atšķiras no kapsulu sastāva – īpaši pieminams ir lielais E vitamīna daudzums. Abi šie faktori var veicināt palielināto blakusparādību risku (veidu, sastopamības biežumu un/vai smaguma pakāpi). Tāpēc pacientiem nedrīkst nomainīt ārstēšanu ar Aptivus kapsulām uz Aptivus šķīdumu iekšķīgai lietošanai (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Pāreja no Aptivus šķīduma iekšķīgai lietošanai uz kapsulām

Aptivus šķīdums iekšķīgai lietošanai un kapsulas nav savstarpēji aizstājamas. Salīdzinot ar šķīdumu iekšķīgai lietošanai, tipranavīra kopējā iedarbība, lietojot to pašu devu kapsulu veidā, ir mazāka. Tomēr bērniem, kuri iepriekš ārstēti ar Aptivus šķīdumu iekšķīgai lietošanai un kļuvuši 12 gadus veci, jāpāriet uz kapsulām, īpaši tāpēc, ka kapsulām ir labvēlīgāks lietošanas drošuma raksturojums. Jāpiezīmē, ka pāreja no šķīduma iekšķīgai lietošanai uz Aptivus kapsulu zāļu formu varētu būt saistīta ar samazinātu kopējo iedarbību. Tāpēc pacientiem, kuri pāriet no Aptivus šķīduma iekšķīgai lietošanai uz kapsulām 12 gadu vecumā, ieteicams stingri kontrolēt viroloģisko atbildes reakciju pret viņu antiretrovirālo shēmu (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu slimības

Aptivus nedrīkst lietot pacienti ar mērenu vai spēcīgu aknu mazspēju (B vai C klase atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai). Šobrīd ir pieejams ierobežots datu daudzums par Aptivus lietošanu kopā ar zemas devas ritonavīru pacientiem ar B vai C hepatīta infekciju. Pacientiem ar hronisku B vai C hepatītu, kurus ārstē ar kombinētu antiretrovirālu terapiju, novēro palielinātu blakusparādību risku ar smagiem un potenciāli letāliem aknu bojājumiem. Šajā pacientu populācijā Aptivus jālieto tikai tad, ja gaidāmais labums atsver iespējamo risku, nepieciešama pastiprināta klīniskā un laboratoriskā uzraudzība. Ja vienlaikus nepieciešama pretvīrusu terapija B vai C hepatīta ārstēšanai, lūdzu, izlasiet arī šo produktu zāļu aprakstus.

Pacientiem ar viegliem aknu bojājumiem (A klase atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai) nepieciešama rūpīga uzraudzība.

Pacientiem ar iepriekš eksistējošu aknu disfunkciju, tai skaitā hronisku aktīvu hepatītu, kombinētās terapijas laikā novēro palielinātu aknu funkcijas traucējumu biežumu, šādi pacienti jānovēro atbilstoši standarta praksei. Aptivus un ritonavīra lietošana jāpārtrauc, ja pacientiem ar iepriekš eksistējošu aknu slimību pasliktinās aknu funkcija.

Lietojot Aptivus kopā ar zemas devas ritonavīru, saņemti ziņojumi par klīnisku hepatītu un hepatīta dekompensāciju, ieskaitot arī dažus gadījumus ar letālām sekām. To parasti novēroja pacientiem ar progresējošu HIV saslimšanu, kuri vienlaikus lietoja vairākas zāles. Jāievēro piesardzība, lietojot Aptivus un ritonavīru pacientiem, kuriem anamnēzē ir aknu enzīmu izmaiņas vai hepatīts. Šādiem pacientiem pastiprināti jākontrolē paaugstinātie ALAT/AsAT rādītāji.

Terapiju ar Aptivus nedrīkst uzsākt pacientiem, kuriem ASAT vai ALAT pirms ārstēšanas 5 reizes pārsniedz augšējo normas robežu, ārstēšanu drīkst uzsākt, kad ASAT/ALAT stabilizējas vismaz zem pieckārtīgas augšējās normas robežas, ja vien gaidāmais labums nepārsniedz potenciālo risku.

Pacientiem, kuriem ASAT vai ALAT 10 reizes pārsniedz augšējo normas robežu vai terapijas laikā attīstās klīniska hepatīta pazīmes vai simptomi, terapija ar Aptivus jāpārtrauc. Ja konstatēts cits cēlonis (piemēram, akūts A, B vai C vīrusu hepatīts, žultsceļu slimība, citas zāles), pēc tam, kad ASAT/ALAT rādītāji atgriezušies normas robežās, jāapsver Aptivus atsākšanas iespēja.

Aknu funkcijas uzraudzība

Aknu testi jākontrolē pirms terapijas uzsākšanas, pēc divām, četrām nedēļām, līdz 24. nedēļai ik pēc četrām nedēļām, pēc tam ik pa 8-12 nedēļām. Pastiprināta uzraudzība (tas nozīmē pirms terapijas uzsākšanas, ik pa divām nedēļām pirmo trīs ārstēšanas mēnešu laikā, 48 nedēļas vienreiz mēnesī un pēc tam ik pa 8-12 nedēļām) nepieciešama, ja Aptivus kopā ar zemas devas ritonavīru ordinē pacientiem ar paaugstinātu ASAT un ALAT, vieglu aknu bojājumu, hronisku B vai C hepatītu vai citu aknu pamatslimību.

Līdz šim neārstēti pacienti

Pētījumā, kas tika veikts pieaugušiem pacientiem, kas līdz šim nebija saņēmuši antiretrovīrālu terapiju, 500 mg tipranavīra un 200 mg ritonavīra lietošana divreiz dienā, salīdzinot ar lopinavīru un ritonavīru, bija saistīta ar ievērojamu (3. un 4. smaguma pakāpes) transamināžu līmeņa paaugstināšanos bez efektivitātes priekšrocībām (zemākas efektivitātes tendence). Šis pētījums tika pārtraukts priekšlaikus pēc 60 nedēļām. Tādēļ tipranavīru kopā ar ritonavīru nevajadzētu lietot līdz šim neārstētiem pacientiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Tā kā tipranavīra nieru klirens ir niecīgs, paaugstināta plazmas koncentrācija pacientiem ar nieru bojājumu nav gaidāma.

Hemofilija

Pacientiem ar A un B tipa hemofiliju terapijas laikā ar proteāzes inhibitoriem ziņots par pastiprinātu asiņošanu, tai skaitā spontānām ādas hematomām un hemartrozēm. Dažiem pacientiem papildus ordinēja VIII faktoru. Vairāk nekā pusē no ziņotajiem gadījumiem, kad terapija tika pārtraukta, terapiju ar proteāzes inhibitoriem turpināja vai atsāka. Cēloņsakarība tika noteikta, taču darbības mehānisms netika noskaidrots. Tāpēc hemofilijas pacientiem jābūt informētiem par pastiprinātas asiņošanas iespēju.

Asiņošana

RESIST dalībniekiem, kuri saņēma Aptivus kopā ar ritonavīru bija palielināta asiņošanas tendence; pēc 24 nedēļām relatīvais risks bija 1,98 (95% CI= 1,03; 3,80). 48. nedēļā relatīvais risks samazinājās līdz 1,27 (95% CI=0,76; 2,12). Asiņošana bija neregulāra, koagulācijas parametru atšķirības starp terapijas grupām nenovēroja. Šīs atrades nozīme tiek tālāk monitorēta.

Ziņots par letālu un neletālu intrakraniālu asiņošanu (IKA) pacientiem, kas saņem Aptivus, daudziem no viņiem bijis cits medicīniskais traucējums vai viņi vienlaikus saņēmuši zāles, kas varētu būt izraisījušas vai veicinājušas šo asiņošanu. Tomēr dažos gadījumos Aptivus nozīmi nevar izslēgt. Pacientiem kopumā vai pirms IKA rašanās nenovēroja patoloģiskus hematoloģiskus vai asinsreces rādītājus. Tādēļ ar Aptivus ārstētiem pacientiem pagaidām nav indicēta obligāta asinsreces raksturlielumu noteikšana.

Palielināts IKA risks iepriekš novērots progresējoša HIV/AIDS slimniekiem, piemēram, pacientiem, kas ārstēti Aptivus klīniskajos pētījumos.

Ekspērimētos *in vitro* konstatēja, ka tipranavīrs aizkavē cilvēka trombocītu agregāciju tādā pašā līmenī, kā pacientiem, kas saņēma terapiju ar Aptivus un ritonavīru.

E vitamīna un tipranavīra vienlaicīga lietošana žurkām palielināja tipranavīra izraisītos asiņošanas efektus (skatīt 5.3. apakšpunktu).

Aptivus kopā ar zemas devas ritonavīru piesardzīgi lietojams pacientiem, kam var būt palielināts asiņošanas risks traumas, operācijas vai cita medicīniska stāvokļa dēļ vai kas saņem asiņošanas risku palielinošas zāles, piemēram, prettrombocītu līdzekļus un antikoagulantus, vai kas papildus lieto E vitamīnu. Balstoties uz pieejamiem, klīnisko pētījumu laikā iegūtiem datiem, tiek rekomendēts pacientiem vienlaicīgi nelietot vairāk kā 1200 IU E vitamīna dienā.

Kermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Imūnās reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, uzsākot kombinētu antiretrovirālo terapiju (KART), var parādīties iekaisuma reakcijas pret asimptomātiskiem vai reziduāliem oportunistiskiem patogēniem mikroorganismiem un izraisīt nopietnas klīniskas patoloģijas vai pasliktināt simptomus. Tipiskos gadījumos šādas reakcijas var novērot dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc KART uzsākšanas. Nozīmīgi piemēri ir citomegalovīrusu retinīts, ģeneralizēta un/vai fokāla mikobaktēriju infekcija un *pneumocystis* pneimonija. Jebkurš iekaisuma simptoms ir jāizvērtē; ja nepieciešams, jāuzsāk terapija. Klīniskos pētījumos ar Aptivus, lietojot kopā ar zemas devas ritonavīru, novēroja *herpes simplex* un *herpes zoster* reaktivāciju.

Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi imūnsistēmas reaktivācijas sakarībā; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Izsitumi

Subjektiem, kuri lietoja Aptivus kopā ar zemas devas ritonavīru, ziņots par viegliem un mēreniem izsitumiem, ieskaitot nātreni, makulopapulārus izsitumus un fotosensitivitāti. III fāzes pētījumā 15,5% vīriešu un 20,5% sieviešu, kas lietoja Aptivus un zemas devas ritonavīru, pēc 48 nedēļām novēroja dažāda veida izsitumus. Vienā mijiedarbības pētījumā ar veselām brīvprātīgām sievietēm, kuras lietoja vienu etinilestradiola devu ar sekojošu Aptivus kopā ar zemas devas ritonavīru, 33% sieviešu novēroja izsitumus. Gan vīriešiem, gan sievietēm, kuri lietoja Aptivus kopā ar zemas devas ritonavīru, izsitumus novēroja vienlaikus ar sāpēm vai stīvumu locītavās, žņaugšanas sajūtu kaklā vai vispārēju niezi. Klīniskā pētījumā bērniem izsitumu sastopamība (visu pakāpju, jebkādas cēloniskās sakarības) 48 ārstēšanas nedēļās bija lielāka nekā pieaugušiem pacientiem.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Mijiedarbība

Mijiedarbības profils, lietojot tipranavīru kopā ar zemas devas ritonavīru, ir komplekss. Darbības mehānisma un tipranavīra mijiedarbību veicinošo faktoru iespējamā mehānisma aprakstu skatīt 4.5. apakšpunktā.

Abakavīrs un zidovudīns

Vienlaikus lietojot Aptivus kopā ar zemas devas ritonavīru un zidovudīnu vai abakavīru, novēro izteiktu šo nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (NRTI) plazmas koncentrācijas samazināšanos. Tāpēc nav ieteicams lietot zidovudīnu vai abakavīru vienlaikus ar Aptivus kopā ar zemas devas ritonavīru, izņemot gadījumus, kad nav pieejami citi NRTI, kas būtu piemēroti pacienta ārstēšanai (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Proteāzes inhibitori

Vienlaikus lietojot Aptivus kopā ar zemas devas ritonavīru un proteāzes inhibitorus amprenavīru, lopinavīru vai sahinavīru (katrs no tiem kopā ar zemas devas ritonavīru) abpusēji pastipriņošā režīmā, novēro izteiktu šo proteāzes inhibitoru plazmas koncentrācijas samazināšanos. Nozīmīgu atazanavīra un izteiktu tipranavīra un ritonavīra plazmas koncentrācijas palielināšanos novēroja lietojot Aptivus kopā ar zemas devas ritonavīru un atazanavīru vienlaikus. (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šobrīd nav pieejami dati par tipranavīra un zemas devas ritonavīra mijiedarbību ar citiem proteāzes inhibitoriem, izņemot augšminētos. Tāpēc nav ieteicams lietot tipranavīru kopā ar zemas devas ritonavīru vienlaikus ar proteāzes inhibitoriem

Perorālie kontraceptīvie līdzekļi un estrogēni

Tā kā etinilestradiola līmenis ir samazināts, nav ieteicams vienlaikus lietot Aptivus un ritonavīru. Ja estrogēnus saturoši perorālie kontraceptīvie līdzekļi tiek lietoti vienlaikus ar Aptivus un zemas devas ritonavīru (skatīt 4.5. apakšpunktu), jālieto alternatīvas vai papildus kontraceptīvās metodes. Pacientes, kuras hormonu aizstājterapijā lieto estrogēnus, klīniski jānovēro attiecībā uz estrogēna deficīta pazīmēm. Sievietēm, kuras lieto estrogēnus, var būt palielināts mazāk būtisku izsitumu risks.

Prekrampju līdzekļi

Jāievēro piesardzība izrakstot karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu. Sakarā ar samazinātu tipranavīra plazmas koncentrāciju, Aptivus efektivitāte var samazināties pacientiem, kas vienlaicīgi lieto šīs zāles.

Halofantrīns, lumefantrīns

Aptivus kopā ar zemas devas ritonavīru neiesaka lietot vienlaikus ar halofantrīnu un lumefantrīnu, to metaboliskā profila un palielinātā *torsades de pointes* riska dēļ.

Disulfirāms/metronidazols

Aptivus mīkstās kapsulas satur alkoholu (7% etilspirta, tas ir 100 mg uz kapsulu vai līdz 200 mg uz devu), kas var izraisīt disulfirām-veida reakcijas, lietojot vienlaikus ar disulfirāmu vai citām zālēm, kas izraisa šādas reakcijas (piemēram, metronidazolu).

Flutikazons

Tipranavīru kopā ar zemas devas ritonavīru neiesaka lietot vienlaikus ar flutikazonu vai citiem glikokortikosteroīdiem, kas metabolizējas ar CYP3A4 starpniecību, ja vien gaidāmais labvēlīgais efekts no ārstēšanas nepārsniedz sistēmiskas kortikosteroīdu iedarbības risku, ieskaitot Kušinga sindromu un adrenālu supresiju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Atorvastatīns

Tipranavīrs kopā ar zemas devas ritonavīru palielina atorvastatīna plazmas koncentrāciju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpēc šādu kombināciju neiesaka lietot. Jāapsver citu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, kā pravastatīns, fluvastatīns vai rosuvastatīns, lietošanas iespēja (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tomēr, ja pacienta specifiskai ārstēšanai nepieciešams atorvastatīns, tā lietošana jāsāk ar mazāko devu, un nepieciešama īpaši rūpīga uzraudzība.

Omeprazols un citi protonu sūkņa inhibitori

Aptivus kopā ar ritonavīra un omeprazola, esomeprazola vai cita protonu sūkņa inhibitora kombināciju neiesaka lietot (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kolhicīns

Pacientiem ar normālu nieru un aknu darbību vienlaicīgas lietošanas gadījumā ir ieteicams samazināt kolhicīna devu vai pārtraukt kolhicīna lietošanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Salmeterols

Salmeterola un Aptivus, kas lietots kopā ar mazu ritonavīra devu, vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Bosentāns

Bosentāna izteiktās hepatotoksicitātes un ar Aptivus, kas lietots kopā ar mazu ritonavīra devu, saistītās iespējamās palielinātās aknu toksicitātes dēļ šī kombinācija nav ieteicama.

Brīdinājumi saistībā ar palīgvielām

Sakarā ar to, ka Aptivus satur nelielu daudzumu sorbitā, pacientiem ar retu iedzimtu fruktozes nepanesību nevajadzētu lietot šīs zāles.

Aptivus satur makrogola glicerīnrīcinoleātu, kas var izraisīt kuņģa darbības traucējumus un caureju.

Aptivus mīkstās kapsulas satur nelielu daudzumu alkohola (7% etilspirtu), t.i. līdz pat 400 mg dienas devā, kas līdzvērtīgs 8 ml alus, vai mazāk kā 4 ml vīna. Var kaitēt cilvēkiem ar alkohola atkarību. Jāņem vērā grūtniecēm un sievietēm barošanas ar krūti periodā, bērniem un paaugstināta riska grupai - pacientiem ar aknu slimībām, vai epilepsiju.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aptivus un zemas devas ritonavīra mijiedarbības profils ir komplekss, tāpēc tos lietojot nepieciešama īpaša uzmanība, sevišķi kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem.

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Tipranavīra metaboliskais profils

Tipranavīrs ir citohroma P450 CYP3A substrāts, ierosinātājs un inhibitors. Lietojot vienlaikus ar ritonavīru ieteicamā devā (skatīt 4.2. apakšpunktu), novēro tīru P450 CYP3A inhibīciju. Lietojot Aptivus un zemas devas ritonavīru vienlaikus ar līdzekļiem, ko primāri metabolizē CYP3A, var izmainīties tipranavīra vai citu līdzekļu plazmas koncentrācija, kas var izmainīt to terapeitisko efektu un blakusparādības (potenciālo līdzekļu uzskaitījumu un sīkāku izklāstu skatīt zemāk). Līdzekļi, kuru lietošana gaidāmās mijiedarbības un būtisku nevēlamu reakciju potenciāla dēļ ir kontraindicēta, uzskaitīti 4.3. apakšpunktā, bet sīkāk aprakstīti šajā apakšpunktā.

Tika veikts jaukts pētījums ar 16 veselīgiem brīvprātīgiem, nozīmējot divreiz dienā 500 mg tipranavīra kopā ar 200 mg ritonavīra devas kapsulas 10 dienas, lai izvērtētu tīro efektu uz aknu CYP 1A2 (kofeīna), 2C9 (varfarīna), 2D6 (dekstrometorfāna), abu zarnu/aknu CYP 3A4 (midazolāma) un P-glikoproteīna (P-gp) (digoksīna) aktivitāti. Stabīlā stāvoklī bija ievērojama CYP 1A2 indukcija un neliela CYP 2C9 indukcija. Tika novērota pārliecinoša CYP 2D6 un abu-aknu un zarnu CYP 3A4 aktivitātes kavēšana. P-gp aktivitāte tiek nopietni inhibēta pēc pirmās devas, bet stabīlā stāvoklī nomākums bija neliels. No šī pētījuma izrietošie praktiskie ieteikumi ir aprakstīti zemāk.

Pētījumos ar cilvēka aknu mikrosomām konstatēja, ka tipranavīrs inhibē CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 un CYP 2D6. Potenciālais tipranavīra un ritonavīra tīrais efekts uz CYP 2D6 ir inhibīcija, jo ritonavīrs ir arī CYP 2D6 inhibitors. Tipranavīra un ritonavīra tīrais efekts uz CYP 1A2, CYP 2C9 un CYP 2C19 *in vivo*, pateicoties iepriekš minētajam pētījumam, norāda stimulējošu tipranavīra un ritonavīra potenciālu uz CYP 1A2 un mazāk izteiktu uz CYP 2C9 un P-gp pēc dažu dienu ārstēšanas. Nav pieejami dati, kas pierādītu, vai tipranavīrs inhibē vai ierosina glikuronozila transferāzes.

Pētījumi *in vitro* norāda, ka tipranavīrs ir substrāts un arī P-glikoproteīna (P-gp) inhibitors.

Ir grūti paredzēt Aptivus un zemas devas ritonavīra tīro efektu uz CYP3A un P-gp duālo substrātu perorālo biopieejamību un plazmas koncentrāciju. Tīrais efekts mainīsies atkarā no vienlaikus lietoto vielu relatīvās afinitātes pret CYP3A un P-gp, kā arī intestinālā pirmā loka metabolisma/noplūdes pakāpes.

Lietojot vienlaikus Aptivus un līdzekļus, kas ierosina CYP3A un/vai P-gp, var samazināties tipranavīra koncentrācija un tā terapeitiskais efekts (līdzekļu uzskaitījumu un raksturojumu skatīt zemāk). Vienlaikus lietojot Aptivus un līdzekļus, kas inhibē P-gp, var palielināties tipranavīra plazmas koncentrācija.

Turpmāk tabulā ir sniegts pārskats par zināmo vai teorētiski iespējamo mijiedarbību ar noteiktiem pretretrovīrusu līdzekļiem un ne-pretretrovīrusu zālēm.

Mijiedarbības tabula

Tabulā ir sniegta informācija par mijiedarbību starp Aptivus un vienlaikus lietotām zālēm (pieaugums ir apzīmēts ar “↑”, samazinājums — ar “↓”, izmaiņu neesamība — ar “↔”, vienreiz dienā — ar “QD”, divreiz dienā — ar “BID”).

Ja vien nav norādīts citādi, tālāk minētie pētījumi veikti ar ieteicamajām Aptivus/r devām (tas ir, 500/200 mg BID). Tomēr daži farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumi netika veikti ar šo ieteicamo devu. Neraugoties uz to, daudzu šo mijiedarbības pētījumu rezultātus var ekstrapolēt uz ieteicamo devu, jo lietotās devas (piemēram, TPV/r 500/100 mg, TPV/r 750/200 mg) deva galējās enzīmu indukcijas un inhibīcijas vērtības un atbilda ieteicamajai Aptivus/r devai.

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbības ģeometriskās vidējās izmaiņas (%)	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Pretinfekcijas līdzekļi		
Pretretrovīrusu līdzekļi		
Nukleozīdu un nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)		
Tā kā nukleozīdu un nukleotīdu analogi būtiski neietekmē P450 enzīmu sistēmu, nav nepieciešama Aptivus devas pielāgošana, lietojot to vienlaikus ar šiem līdzekļiem.		
Abakavīrs 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Abakavīra C_{max} ↓ 46% Abakavīra AUC ↓ 36% Šī pazeminājuma klīniskā nozīme nav noskaidrota, taču iespējama abakavīra efektivitātes samazināšanās. Mehānisms nav zināms.	Aptivus un ritonavīra nelielās devās vienlaicīga lietošana ar abakavīru nav ieteicama, izņemot gadījumos, kad nav pieejami citi pacienta aprūpei piemēroti NRTI. Šādos gadījumos var ieteikt pielāgot abakavīra devu (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Didanozīns 200 mg BID, ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg BID) — 125 mg BID, < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Didanozīna C_{max} ↓ 43% Didanozīna AUC ↓ 33% Didanozīna C_{max} ↓ 24% Didanozīna AUC ↔	Starp zarnās šķīstošā didanozīna un Aptivus mīksto kapsulu, ko lieto kopā ar ritonavīru nelielās devās, jāievēro vismaz 2 stundu starplaiks, lai novērstu zāļu formu nesaderību.

	Šīs didanozīna koncentrācijas pazemināšanās klīniskā nozīme nav noskaidrota. Mehānisms nav zināms.	
Emtricitabīns Mijiedarbības pētījumi nav veikti	Nav iespējams pilnībā izslēgt iespējamu mijiedarbību ar nieru transportsistēmām.	Pacientiem ar normālu nieru darbību deva nav jāpielāgo. Pirms sākt vienlaicīgu emtricitabīna un Aptivus/ritonavīra lietošanu, jānovērtē pacienta nieru darbība.
Lamivudīns 150 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav novērota.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Stavudīns 40 mg BID ≥ 60 kg; 30 mg BID < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav novērota.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Zidovudīns 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Zidovudīna C _{max} ↓49% Zidovudīna AUC ↓36% Šī pazeminājuma klīniskā nozīme nav noskaidrota, taču iespējama zidovudīna efektivitātes samazināšanās. Mehānisms nav zināms.	Aptivus un ritonavīra nelielās devās vienlaicīga lietošana ar zidovudīnu nav ieteicama, izņemot gadījumos, kad nav pieejami citi pacienta aprūpei piemēroti NRTI. Šādos gadījumos rekomendācijas par zidovudīna devas pielāgošanu nevar sniegt (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Tenofovīrs 300 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav novērota.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)		
Efavirens 600 mg QD	Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav novērota.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Etravirīns	Etravirīna C _{max} ↓71% Etravirīna AUC ↓76% Etravirīna C _{min} ↓82% Vienlaicīga Aptivus/ritonavīra lietošana ir samazinājusi etravirīna iedarbību, un tas var izteikti traucēt viroloģisko atbildreakciju uz etravirīnu.	Vienlaicīga etravirīna un Aptivus/ritonavīra lietošana nav ieteicama.
Nevirapīns Mijiedarbības pētījumi nav veikti	Ierobežota apjoma dati no IIa fāzes pētījuma, kurā piedalījušies ar HIV inficēti pacienti, ļauj domāt, ka būtiska mijiedarbība starp nevirapīnu un TPV/r nav paredzama. Turklāt pētījumā ar TPV/r un citu NNRTI (efavirensu) nav konstatēta nekāda klīniski nozīmīga mijiedarbība (skatīt iepriekš).	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Rilpivirīns Mijiedarbības pētījumi nav veikti	Ir novērots, ka pēc rilpivirīna lietošanas vienlaikus ar dažiem proteāzes inhibitoriem, kas papildināti ar ritonavīru, plazmā ir palielinājusies rilpivirīna	Rilpivirīnu lietojot vienlaikus ar Aptivus/ritonavīru, ir ieteicams rūpīgi kontrolēt rilpivirīna toksicitāti un, iespējams, pielāgot tā devu.

	koncentrācija.	
Proteāzes inhibitori (PI)		
<u>Saskaņā ar spēkā esošajām ārstēšanas vadlīnijām dubulta terapija ar proteāzes inhibitoriem parasti nav ieteicama</u>		
Amprenavīrs/ ritonavīrs 600/100 mg BID	Amprenavīra C_{max} ↓ 39% Amprenavīra AUC ↓ 44% Amprenavīra C_{min} ↓ 55% Šīs amprenavīra koncentrācijas pazemināšanās klīniskā nozīme nav noskaidrota. Mehānisms nav zināms.	Aptivus un ritonavīru nelielās devās kombinācijā ar amprenavīru/ritonavīru lietot neiesaka. Tomēr, ja šādu kombināciju uzskata par nepieciešamu, ļoti ieteicams kontrolēt amprenavīra koncentrāciju plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Atazanavīrs/ritonavīrs 300/100 mg QD (TPV/r 500/100 mg BID)	Atazanavīra C_{max} ↓ 57% Atazanavīra AUC ↓ 68% Atazanavīra C_{min} ↓ 81% Mehānisms nav zināms. Tipranavīra C_{max} ↑ 8% Tipranavīra AUC ↑ 20% Tipranavīra C_{min} ↑ 75% Atazanavīrs/ritonavīrs inhibē CYP 3A4, bet tipranavīrs/r inducē.	Aptivus un ritonavīru nelielās devās kombinācijā ar atazanavīru/ritonavīru lietot neiesaka. Ja vienlaicīga lietošana tomēr ir nepieciešama, stingri ieteicams rūpīgi novērot tipranavīra drošuma rādītājus un atazanavīra koncentrāciju plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg BID	Lopinavīra C_{max} ↓ 47% Lopinavīra AUC ↓ 55% Lopinavīra C_{min} ↓ 70% Šīs lopinavīra koncentrācijas pazemināšanās klīniskā nozīme nav noskaidrota. Mehānisms nav zināms.	Aptivus un ritonavīru nelielās devās kombinācijā ar lopinavīru/ritonavīru lietot neiesaka. Tomēr, ja šādu kombināciju uzskata par nepieciešamu, ļoti ieteicams kontrolēt lopinavīra koncentrāciju plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Sahinavīrs/ritonavīrs 600/100 mg QD	Sahinavīra C_{max} ↓ 70% Sahinavīra AUC ↓ 76% Sahinavīra C_{min} ↓ 82% Šīs sahinavīra koncentrācijas pazemināšanās klīniskā nozīme nav noskaidrota. Mehānisms nav zināms.	Aptivus un ritonavīru nelielās devās kombinācijā ar sahinavīru/ritonavīru lietot neiesaka. Tomēr, ja šādu kombināciju uzskata par nepieciešamu, ļoti ieteicams kontrolēt sahinavīra koncentrāciju plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Iepriekš neminētie proteāzes inhibitori	Informācija par tipranavīru, lietotu kopā ar ritonavīru mazās devās, mijiedarbību ar iepriekš neminētajiem proteāzes inhibitoriem, pašlaik nav pieejama.	Kombinācija ar Aptivus, lietotu kopā ar ritonavīru nelielās devās, nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Šūnu saplūšanas inhibitori		
Enfuvirtīds Mijiedarbības pētījumi nav veikti.	Pētījumos, kuros tipranavīrs, kopā ar ritonavīru nelielās devās tika lietots kombinācijā ar enfuvirtīdu vai bez tā, ir novērots, ka tipranavīra līdzsvara koncentrācija plazmā pacientiem, kuri saņēma	Novēroto datu klīniskā nozīme, jo īpaši attiecībā uz tipranavīra un ritonavīra drošuma profilu, pagaidām nav zināma. Tomēr klīniskie dati no RESIST pētījumiem neliecina par jebkādam būtiskām tipranavīra un

	enfuvirtīdu, bija par 45 % augstāka nekā pacientiem, kuri nesaņēma enfuvirtīdu. Informācija par AUC un C_{max} parametriem nav pieejama. Farmakokinētiskā mijiedarbība no darbības mehānisma viedokļa nav paredzama, un kontrolētā mijiedarbības pētījumā mijiedarbība nav apstiprināta.	ritonavīra drošuma profila izmaiņām, lietojot kombinācijā ar enfuvirtīdu, salīdzinājumā ar pacientiem, kas ārstēti ar tipranavīru un ritonavīru bez enfuvirtīda.
Integrāzes saites pārneses inhibitori		
Raltegravīrs 400 mg BID	Raltegravīra C_{max} ↔ Raltegravīra AUC 0-12 ↔ Raltegravīra C12: ↓ 45% Neskatoties uz C12 samazināšanos gandrīz uz pusi, iepriekšējos klīniskajos pētījumos ar šo kombināciju nav iegūti pierādījumi par traucētu iznākumu. Uzskata, ka darbības mehānisms ir tipranavīra/r izraisītā glikuronoziltransferāzes indukcija.	Nekāda īpaša devas pielāgošana netiek ieteikta.
Farmakokinētikas pātrinātājs		
Kobicistats un kobicistatu saturošas zāles	Pēc vienlaicīgas lietošanas tipranavīra un kobicistata iedarbība ir ievērojami mazāka nekā lietojot ar mazu ritonavīra devu papildinātu tipranavīru.	Aptivus/ritonavīru nedrīkst lietot vienlaikus ar kobicistatu vai to saturošām zālēm.
Zāles pret HIV		
Boceprevīrs Mijiedarbības pētījumi nav veikti	Farmakokinētikas pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem boceprevīrs samazināja ritonavīra un dažu ar ritonavīru papildinātu proteāzes inhibitoru iedarbību. Pēc lietošanas vienlaikus ar lopinavīru vai darunavīru, kas papildināts ar ritonavīru, samazinājās boceprevīra iedarbība. Vienlaicīgas lietošanas laikā šāda zāļu mijiedarbība var samazināt HIV proteāzes inhibitoru un/vai boceprevīra efektivitāti.	Boceprevīra lietošana vienlaikus ar Aptivus/ritonavīru nav ieteicama.
Telaprevīrs Mijiedarbības pētījumi nav veikti	Telaprevīru aknās metabolizē CYP3A4, un telaprevīrs ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts, tomēr metabolismā var būt iesaistīti arī citi enzīmi. Kad Aptivus/ritonavīrs tiek lietots vienlaikus ar telaprevīru, ir paredzama tā iedarbības samazināšanās vai palielināšanās. Telaprevīra ietekme uz proteāzes inhibitora, kas papildināts ar ritonavīru, līmeni plazmā ir heterogēna un atkarīga no proteāzes inhibitora veida. Tādēļ nav	Telaprevīra lietošana vienlaikus ar Aptivus/ritonavīru nav ieteicama.

	iespējams izslēgt nozīmīgas Aptivus iedarbības pārmaiņas.	
Pretsēnīšu līdzekļi		
Flukonazols , 200 mg QD (1. dienā), pēc tam 100 mg QD	Flukonazols ↔ Tipranavīra C_{max} ↑ 32% Tipranavīra AUC ↑ 50% Tipranavīra C_{min} ↑ 69% Mehānisms nav zināms.	Devas pielāgošana netiek ieteikta. Flukonazola devas >200 mg dienā netiek ieteiktas.
Itrakonazols Ketokonazols Mijiedarbības pētījums nav veikts	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, ir paredzams, ka tipranavīrs, lietots kopā ar ritonavīru nelielās devās, varētu paaugstināt itrakonazola vai ketokonazola koncentrāciju. Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, tipranavīra vai ritonavīra koncentrācija var paaugstināties, ja vienlaikus tiek lietots itrakonazols vai ketokonazols.	Itrakonazols vai ketokonazols jālieto piesardzīgi (nav ieteicamas devas >200 mg dienā).
Vorikonazols Mijiedarbības pētījumi nav veikti.	Tā kā vorikonazola metabolismā ir iesaistītas vairākas CYP izoenzīmu sistēmas, ir grūti prognozēt tā mijiedarbību ar tipranavīru, kas lietots kopā ar ritonavīru nelielās devās.	Pamatojoties uz zināmo vorikonazola mijiedarbību ar nelielās devās lietotu ritonavīru (skatīt vorikonazola aprakstu), no tipranavīra/r un vorikonazola vienlaicīgas lietošanas jāizvairās, ja vien vorikonazola lietošana pacientam nav pamatota ar ieguvuma un riska attiecības novērtējumu.
Pretpodagras līdzekļi		
Kolhicīns Mijiedarbības pētījumi nav veikti	Ņemot vērā teorētiskos apsvērumus, kolhicīna koncentrācija var palielināties, vienlaikus lietojot tipranavīru un ritonavīru mazā devā, jo tipranavīrs/ritonavīrs inhibē CYP3A un P-gp. Tomēr nevar izslēgt kolhicīna koncentrācijas samazināšanos, jo gan tipranavīrs, gan ritonavīrs var inducēt CYP3A un P-gp. Kolhicīns ir CYP3A4 un P-gp (zarnu izplūdes transporta olbaltumvielas) substrāts.	Ja pacienti ar normālu nieru vai aknu darbību jāārstē ar Aptivus/ritonavīru, ieteicams samazināt kolhicīna devu vai pārtraukt ārstēšanu ar kolhicīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja pacienti, kam ir nieru vai aknu darbības traucējumi, tiek ārstēti ar Aptivus/ritonavīru, vienlaicīga kolhicīna lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Antibiotikas		
Klaritromicīns 500 mg BID	Klaritromicīna C_{max} ↔ Klaritromicīna AUC ↑ 19% Klaritromicīna C_{min} ↑ 68% 14-OH-klaritromicīna C_{max} ↓ 97% 14-OH-klaritromicīna AUC ↓ 97%	Lai gan klaritromicīna parametru izmaiņas neuzskata par klīniski nozīmīgām, ārstējot <i>Haemophilus influenzae</i> izraisītas infekcijas, kuru gadījumā visaktīvākais ir 14-OH metabolīts, jāņem vērā tā AUC

	<p>14-OH-klaritromicīna C_{\min} ↓ 95%</p> <p>Tipranavīra C_{\max} ↑ 40%</p> <p>Tipranavīra AUC ↑ 66%</p> <p>Tipranavīra C_{\min} ↑ 100%</p> <p>Tipranavīru/r inhibē CYP3A4 un klaritromicīns inhibē P-gp (zarnu izplūdes transporta sistēmu).</p>	<p>samazināšanās. Tipranavīra C_{\min} pieaugums var būt klīniski nozīmīgs. Pacienti, kuri lieto klaritromicīnu devās virs 500 mg divreiz dienā, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai viņiem nerodas klaritromicīna un tipranavīra toksicitātes pazīmes. Attiecībā uz pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāapsver nepieciešamība samazināt klaritromicīna devu (skatīt informāciju par klaritromicīnu un ritonavīru).</p>
Rifabutīns 150 mg QD	<p>Rifabutīna C_{\max} ↑ 70%</p> <p>Rifabutīna AUC ↑ 190%</p> <p>Rifabutīna C_{\min} ↑ 114%</p> <p>25-O-deacetilrifabutīna C_{\max} ↑ 3,2 reizes</p> <p>25-O-deacetilrifabutīna AUC ↑ 21 reizi</p> <p>25-O-deacetilrifabutīna C_{\min} ↑ 7,8 reizes</p> <p>Tipranavīrs/r inhibē CYP 3A4.</p> <p>Tipranavīra farmakokinētisko parametru būtiskas izmaiņas nenovēro.</p>	<p>Ieteicama rifabutīna devas samazināšana vismaz par 75 % no parastās devas, kas ir 300 mg dienā (tas ir, 150 mg katru otro dienu vai trīs reizes nedēļā). Pacienti, kuri saņem rifabutīnu un Aptivus, kas tiek lietots kopā ar ritonavīru nelielās devās, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai viņiem nerodas ar rifabutīna terapiju saistītās nevēlamās blakusparādības. Var būt nepieciešama tālāka devas samazināšana.</p>
Rifampicīns	<p>Proteāzes inhibitoru un rifampicīna vienlaicīga lietošana būtiski pazemina proteāzes inhibitoru koncentrāciju. Gadījumā, ja tipranavīru, ko lieto kopā ar ritonavīru nelielās devās, lieto vienlaicīgi ar rifampicīnu, ir paredzama par optimālo zemāka tipranavīra koncentrācija, kā rezultātā var izpalikt viroloģiskā atbildreakcija un, iespējams, veidoties rezistence pret tipranavīru.</p>	<p>Aptivus, ko lieto kopā ar ritonavīru nelielās devās, un rifampicīna vienlaicīga lietošana ir kontraindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Jāapsver iespēja lietot citus antimikobakteriālos līdzekļus, piemēram, rifabutīnu.</p>
Līdzekļi pret malāriju		
<p>Halofantrīns Lumefantrīns Mijiedarbības pētījums nav veikts</p>	<p>Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, ir paredzams, ka tipranavīrs, lietojot kopā ar mazām ritonavīra devām, paaugstinās halofantrīna un lumefantrīna koncentrāciju.</p> <p>Tipranavīrs/r inhibē CYP 3A4</p>	<p>Halofantrīna un lumefantrīna metabolisma īpašību un raksturīgā <i>torsades de pointes</i> riska dēļ, halofantrīna un lumefantrīna lietošana kopā ar Aptivus un mazām ritonavīra devām nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>

Pretkrampju līdzekļi		
Karbamazepīns 200 mg BID	<p>Kopējā* karbamazepīna C_{max} ↑ 13%</p> <p>Kopējais* karbamazepīna AUC ↑ 16%</p> <p>Kopējā* karbamazepīna C_{min} ↑ 23%</p> <p>*Kopējais karbamazepīns = karbamazepīns un epoksi-karbamazepīns (abi ir farmakoloģiski aktīvi savienojumi).</p> <p>Kopējo karbamazepīna farmakokinētisko parametru pieaugumam klīniskas sekas nav paredzamas.</p> <p>Tipranavīra C_{min} ↓ 61 % (salīdzinot ar agrākajiem datiem)</p> <p>Tipranavīra koncentrācijas pazemināšanās rezultātā var mazināties tā efektivitāte.</p> <p>Karbamazepīns inducē CYP3A4.</p>	<p>Karbamazepīns piesardzīgi jālieto kombinācijā ar Aptivus, kas tiek lietots kopā ar ritonavīru nelielās devās. Lielākas karbamazepīna devas (>200 mg) var vēl izteiktāk pazemināt tipranavīra koncentrāciju plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>
Fenobarbitāls Fenitoīns Mijiedarbības pētījums nav veikts	Fenobarbitāls un fenitoīns inducē CYP3A4.	Fenobarbitāls un fenitoīns piesardzīgi jālieto kombinācijā ar Aptivus, kas tiek lietots kopā ar ritonavīru nelielās devās (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Līdzekļi pret spazmām		
Tolterodīns Mijiedarbības pētījums nav veikts	<p>Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, ir paredzams, ka tipranavīrs, lietojot kopā ar mazām ritonavīra devām, paaugstinās tolterodīna koncentrāciju.</p> <p>Tipranavīrs/r inhibē CYP 3A4 un CYP 2D6</p>	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Endotelīna receptoru antagonisti		
Bosentāns	<p>Ņemot vērā teorētiskus apsvērumus, bosentāna koncentrācija var palielināties, lietojot vienlaikus ar tipranavīru un ritonavīru mazā devā.</p> <p>Tipranavīra/r izraisīta CYP 3A4 inhibīcija</p>	Nav ieteicams vienlaikus lietot bosentānu un Aptivus ar ritonavīru mazā devā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HMG CoA reduktāzes inhibitori		
Atorvastatīns 10 mg QD	<p>Atorvastatīna C_{max} ↑ 8,6 reizes Atorvastatīna AUC ↑ 9,4 reizes Atorvastatīna C_{min} ↑ 5,2 reizes</p> <p>Tipranavīrs ↔</p> <p>Tipranavīrs/r inhibē CYP 3A4.</p>	<p>Atorvastatīna un Aptivus, kas tiek lietots kopā ar ritonavīru nelielās devās, vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Jāapsver iespēja lietot citus HMG CoA reduktāzes inhibitorus, piemēram, pravastatīnu, fluvastatīnu vai rosuvastatīnu (skatīt arī 4.4. apakšpunktu un ieteikumus par rosuvastatīna un pravastatīna lietošanu). Gadījumos, kad nepieciešama vienlaicīga lietošana, atorvastatīna dienas deva nedrīkst būt lielāka par 10 mg. Ārstēšanu ieteicams sākt ar mazāko devu, un ir nepieciešama rūpīga klīniska novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>
Rosuvastatīns 10 mg QD	<p>Rosuvastatīna C_{max} ↑ 123% Rosuvastatīna AUC ↑ 37% Rosuvastatīna C_{min} ↑ 6%</p> <p>Tipranavīrs ↔</p> <p>Mehānisms nav zināms.</p>	<p>Aptivus, ko lieto kopā ar ritonavīru nelielās devās, un rosuvastatīna vienlaicīga lietošana jāsamazina ar mazāko rosuvastatīna devu (5 mg dienā), kas titrējama atbilstoši atbildreakcijai uz ārstēšanu, un papildus nepieciešama rūpīga klīniskā novērošana, lai konstatētu, vai nerodas ar rosuvastatīnu saistītie simptomi, kas aprakstīti rosuvastatīna lietošanas instrukcijā.</p>
Pravastatīns Mijiedarbības pētījums nav veikts	<p>Nemot vērā pravastatīna un rosuvastatīna līdzīgo elimināciju, TPV/r var paaugstināt pravastatīna koncentrāciju plazmā.</p> <p>Mehānisms nav zināms.</p>	<p>Aptivus, ko lieto kopā ar ritonavīru nelielās devās, un pravastatīna vienlaicīga lietošana jāsamazina ar mazāko pravastatīna devu (10 mg dienā), kas titrējama atbilstoši atbildreakcijai uz ārstēšanu, un papildus nepieciešama rūpīga klīniskā novērošana, lai konstatētu, vai nerodas ar pravastatīnu saistītie simptomi, kas aprakstīti pravastatīna lietošanas instrukcijā.</p>
Simvastatīns Lovastatīns Mijiedarbības pētījums nav veikts	<p>HMG CoA reduktāzes inhibitoru simvastatīna un lovastatīna metabolismu lielā mērā nosaka CYP3A</p>	<p>Aptivus, ko lieto kopā ar ritonavīru nelielās devās, un simvastatīna vai lovastatīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta paaugstinātā miopātijas, tostarp rhabdomiolīzes, riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p>
AUGU VALSTS LĪDZEKLI		
Asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>) Mijiedarbības pētījums nav veikts.	<p>Vienlaikus lietojot augu valsts līdzekļus no asinszāles (<i>Hypericum perforatum</i>), iespējama pazemināta tipranavīra koncentrācija plazmā. Cēlonis tam ir zāles metabolizējošo enzīmu indukcija, ko izraisa asinszāle.</p>	<p>Asinszāli saturošus augu valsts līdzekļus nedrīkst kombinēt ar Aptivus, ko lieto kopā ar ritonavīru nelielās devās. Aptivus un ritonavīra un asinszāles vienlaicīgas lietošanas gadījumā paredzama būtiski pazemināta tipranavīra un ritonavīra koncentrācija, kā rezultātā iespējams par optimālo zemāks tipranavīra līmenis un viroloģiskās</p>

		atbildreakcijas iztrūkums, kā arī iespējama rezistences veidošanās pret tipranavīru.
Inhalējamie beta agonisti		
Salmeterols	Vienlaicīga tipranavīra un mazas ritonavīra devas lietošana var izraisīt palielinātu kardiovaskulāro blakusparādību risku, kas saistīts ar salmeterolu, tostarp QT intervāla pagarināšanos, sirdsklauves un sinusa tahikardiju. Tipranavīra/r izraisīta CYP 3A4 inhibīcija.	Nav ieteicams vienlaikus lietot Aptivus, kas tiek lietots kopā ar mazu ritonavīra devu.
Perorālie kontraceptīvie līdzekļi/ estrogēni		
Etinilestradiols 0,035 mg/ noretindrons 1,0 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Etinilestradiola C_{max} ↓ 52% Etinilestradiola AUC ↓ 43% Mehānisms nav zināms Noretindrona C_{max} ↔ Noretindrona AUC ↑ 27% Tipranavīrs ↔	Vienlaicīga lietošana ar Aptivus, ko lieto kopā ar ritonavīru, nav ieteicama. Ja vienlaikus ar Aptivus un ritonavīru nelielās devās lieto kontraceptīvos līdzekļus uz estrogēnu bāzes, jāizmanto alternatīvas vai papildu kontracepcijas metodes. Pacientes, kuras lieto estrogēnus hormonu aizstājterapijas veidā, klīniski jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas estrogēnu deficīta pazīmes (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
5. tipa fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitori		
Sildenafilis Vardenafilis Mijiedarbības pētījums nav veikts	Tipranavīra un nelielu ritonavīra devu vienlaicīgas lietošanas ar PDE5 inhibitoriem gadījumā paredzama būtiski paaugstināta PDE5 koncentrācija, kā rezultātā var pastiprināties ar PDE5 inhibīciju saistītas nevēlamās blakusparādības, tostarp hipotensija, redzes pārmaiņas un priapisms. Tipranavīra/r izraisīta CYP 3A4 inhibīcija	Pacientiem, kuri saņem Aptivus kopā ar ritonavīru nelielās devās, parakstot fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitorus sildenafilu vai vardenafilu, jāievēro īpaša piesardzība. Lietojot vienlaikus ar Aptivus, kas lietots kopā ar mazu ritonavīra devu, droša un efektīva deva nav noskaidrota. Palielināta ar PDE5 inhibitoru saistītu blakusparādību (kas ietver redzes traucējumus, hipotensiju, paildzinātu erekciju un ģīboni) iespējamība. Aptivus/ritonavīra lietošana vienlaikus ar sildenafilu, ja tas tiek lietots plaušu artēriju hipertensijas ārstēšanai, ir kontrindicēta.
Tadalafilis 10 mg QD	Pirmās tadalafila devas C_{max} ↓ 22% Pirmās tadalafila devas AUC ↑ 133% Tipranavīrs/r inhibē un inducē CYP 3A4. Tadalafila C_{max} līdzsvara fāzē ↓ 30% Tadalafila AUC līdzsvara fāzē ↔ Tipranavīra farmakokinētisko	Ieteicams parakstīt tadalafilu pēc tam, kad Aptivus un ritonavīrs lietots vismaz 7 dienas. Lietojot vienlaikus ar Aptivus, kas lietots kopā ar mazu ritonavīra devu, droša un efektīva deva nav noskaidrota. Palielināta ar PDE5 inhibitoru saistītu blakusparādību (kas ietver redzes traucējumus, hipotensiju, paildzinātu erekciju un ģīboni)

	parametru klīniski nozīmīgas izmaiņas nenovēro.	iespējamība.
Narkotiskie pretsāpju līdzekļi		
Metadons 5 mg QD	Metadona C_{max} ↓55% Metadona AUC ↓ 53% Metadona C_{min} ↓ 50% R-metadona C_{max} ↓ 46% R-metadona AUC ↓ 48% S-metadona C_{max} ↓ 62% S-metadona AUC ↓ 63% Mehānisms nav zināms.	Pacienti jānovēro, lai konstatētu, vai viņiem nerodas opiātu abstinences sindroms. Var būt nepieciešama metadona devas palielināšana.
Meperidīns Mijiedarbības pētījums nav veikts	Ir paredzams, ka tipranavīrs, lietots kopā ar ritonavīru nelielās devās, pazeminātu meperidīna koncentrāciju un paaugstinātu metabolīta normeperidīna koncentrāciju.	Meperidīna devas palielināšana un ilgstoša lietošana vienlaikus ar Aptivus, ko lieto ar ritonavīru nelielās devās, nav ieteicama, jo palielinās metabolīta normeperidīna, kam piemīt gan pretsāpju, gan CNS stimulējoša darbība (piemēram, krampji), koncentrācija.
Buprenorfīns/ naloksons	Buprenorfīns ↔ Norbuprenorfīna AUC ↓ 79% Norbuprenorfīna C_{max} ↓ 80% Norbuprenorfīna C_{min} ↓ 80%	Tā kā vienlaicīgas Aptivus un mazu ritonavīra devu un buprenorfīna/naloksona lietošanas laikā pazeminās aktīvā metabolīta norbuprenorfīna koncentrācija, rezultātā var samazināties buprenorfīna klīniskā efektivitāte. Tādēļ pacienti jākontrolē attiecībā uz opiātu abstinences sindromu.
Imūnsupresanti		
Ciklosporīns Takrolīms Sirolīms Mijiedarbības pētījums nav veikts	Vienlaikus ar tipranavīru, kas lietots kopā ar ritonavīru nelielās devās, lietota ciklosporīna, takrolīma vai sirolīma koncentrāciju nevar prognozēt, jo tipranavīrs, lietots kopā ar ritonavīru nelielās devās, konkurē ar tiem attiecībā uz CYP 3A un P-gp.	Ieteicams biežāk pārbaudīt šo zāļu koncentrāciju, līdz koncentrācija asinīs stabilizējas.
Prettrombu līdzekļi		
Varfarīns 10 mg QD	Pirmā tipranavīra/r deva: S-varfarīna C_{max} ↔ S-varfarīna AUC ↑ 18% Tipranavīra/r deva līdzsvara fāzē: S-varfarīna C_{max} ↓ 17% S-varfarīna AUC ↓ 12% Vērojama CYP 2C9 inhibīcija ar pirmo tipranavīra/r devu un pēc tam CYP 2C9 indukcija ar tipranavīru/r līdzsvara fāzē.	Aptivus, ko lieto kopā ar ritonavīru nelielās devās, kombinācija ar varfarīnu var būt saistīta ar INR (starptautiskās normalizētās attiecības) vērtību izmaiņām, un var tikt ietekmēta antikoagulanta darbība (trombogēns efekts) vai palielināties asiņošanas risks. Kombinējot tipranavīru un varfarīnu, ieteicama rūpīga klīniskā un bioloģiskā (INR mērījumi) novērošana.
Antacīdie līdzekļi		
Antacīdais līdzeklis uz alumīnija un magnija	Tipranavīra C_{max} ↓ 25% Tipranavīra AUC ↓ 27%	Starp Aptivus, ko lieto kopā ar ritonavīru nelielās devās, un antacīdo

bāzes QD	Mehānisms nav zināms.	Līdzekļu lietošanu jāievēro vismaz divu stundu starplaiks.
Protonu sūkņa inhibitori (PSI)		
Omeprazols 40 mg QD	Omeprazola C_{max} ↓ 73% Omeprazola AUC ↓ 70% Līdzīgs efekts novērots ar S-enantiomēru ezomeprazolu. Tipranavīrs/r inducē CYP 2C19. Tipranavīrs ↔	Aptīvus un ritonavīru nelielās devās kombinācijā ar omeprazolu vai esomeprazolu lietot neiesaka (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja no tā nevar izvairīties, var apsvērt iespēju palielināt omeprazola vai esomeprazola devu, pamatojoties uz klīnisko atbildreakciju uz terapiju. Nav pieejami dati, kas liecinātu, ka omeprazola vai esomeprazola devas pielāgošana novērs novēroto farmakokinētisko mijiedarbību. Ieteikumi par maksimālajām omeprazola vai esomeprazola devām ir atrodami attiecīgo zāļu aprakstos. Tipranavīra un ritonavīra deva nav jāpielāgo.
Lansoprazols Pantoprazols Rabeprazols Mijiedarbības pētījums nav veikts	Ievērojot tipranavīra/r un protonu sūkņa inhibitoru metabolisma īpašības, ir paredzama mijiedarbība. Tipranavīra/r izraisītas CYP 3A4 inhibīcijas un CYP 2C19 indukcijas rezultātā ir grūti paredzēt lansoprazola un pantoprazola koncentrāciju plazmā. Tipranavīra/r izraisītas CYP 2C19 indukcijas rezultātā var pazemināties rabeprazola koncentrācija plazmā.	Aptīvus un mazu ritonavīra devu lietošana kombinācijā ar protonu sūkņa inhibitoriem nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Uzskatot, ka no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, nepieciešama stingra klīniska kontrole.
H₂ receptoru antagonisti		
Mijiedarbības pētījums nav veikts	Dati par H ₂ receptoru antagonistiem kombinācijā ar tipranavīru un ritonavīru nelielās devās nav pieejami.	Nav paredzams, ka H ₂ receptoru antagonistu terapijas rezultātā iespējamā kuņģa pH paaugstināšanās ietekmētu tipranavīra koncentrāciju plazmā.
Līdzekļi pret aritmiju		
Amiodarons Bepidils Hinidīns Mijiedarbības pētījums nav veikts	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, ir paredzams, ka tipranavīrs, lietojot kopā ar mazām ritonavīra devām, paaugstinās amiodarona, bepidila un hinidīna koncentrāciju. Tipranavīrs/r inhibē CYP 3A4	Tā kā iespējamās nopietnas un/vai dzīvībai bīstamas parādības, Aptīvus un mazu ritonavīra devu lietošana vienlaikus ar amiodaronu, bepidilu vai hinidīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)
Flekainīds Propafenons Metoprolols (lietojot pret sirds mazspēju) Mijiedarbības pētījums nav veikts	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, ir paredzams, ka tipranavīrs, lietojot kopā ar mazām ritonavīra devām, paaugstinās flekainīda, propafenona un metoprolola koncentrāciju. Tipranavīrs/r inhibē CYP 2D6	Aptīvus un mazu ritonavīra devu lietošana kombinācijā ar flekainīdu, propafenonu vai metoprololu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Prehistamīna līdzekļi		
Astemizols Terfenadīns Mijiedarbības pētījumi nav veikti	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, ir paredzams, ka tipranavīrs, lietojot kopā ar mazām ritonavīra devām, paaugstinās astemizola un terfenadīna koncentrāciju. Tipranavīrs/r inhibē CYP 3A4	Tā kā iespējamās nopietnas un/vai dzīvībai bīstamas parādības, Aptivus un mazu ritonavīra devu lietošana vienlaikus ar astemizolu vai terfenadīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)
Melno rudzu graudu preparāti		
Dihidroergotamīns Ergonovīns Ergotamīns Metilergonovīns Mijiedarbības pētījums nav veikts	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, ir paredzams, ka tipranavīrs, lietojot kopā ar mazām ritonavīra devām, paaugstinās dihidroergotamīna, ergonovīna, ergotamīna un metilergonovīna koncentrāciju. Tipranavīrs/r inhibē CYP 3A4	Tā kā iespējamās nopietnas un/vai dzīvībai bīstamas parādības, Aptivus un mazu ritonavīra devu lietošana vienlaikus ar dihidroergotamīnu, ergonovīnu, ergotamīnu vai metilergonovīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)
Līdzekļi, kas ietekmē kuņģa – zarnu trakta motoriku		
Cisaprīds Mijiedarbības pētījums nav veikts	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, ir paredzams, ka tipranavīrs, lietojot kopā ar mazām ritonavīra devām, paaugstinās cisaprīda koncentrāciju. Tipranavīrs/r inhibē CYP 3A4	Tā kā iespējamās nopietnas un/vai dzīvībai bīstamas parādības, Aptivus un mazu ritonavīra devu lietošana vienlaikus ar cisaprīdu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)
Antipsihotiskie līdzekļi		
Pimozīds Sertindols Kvetiapīns Lurazidons Mijiedarbības pētījums nav veikts	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, ir paredzams, ka tipranavīrs, lietojot kopā ar mazām ritonavīra devām, paaugstinās pimozīda, sertindola, kvetiapīna un lurazidona koncentrāciju. Tipranavīrs/r inhibē CYP 3A4	Tā kā iespējamās nopietnas un/vai dzīvībai bīstamas parādības, komu ieskaitot, Aptivus un mazu ritonavīra devu lietošana vienlaikus ar pimozīdu, sertindolu, kvetiapīnu vai lurazidonu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)
Sedatīvie/miega līdzekļi		
Midazolāms 2 mg QD (i.v.) Midazolāms 5 mg QD (p.o.)	Pirmā tipranavīra/r deva: Midazolāma C_{max} ↔ Midazolāma AUC ↑ 5,1 reizi Tipranavīrs/r līdzsvara fāzē: Midazolāma C_{max} ↓ 13% Midazolāma AUC ↑ 181% Pirmā tipranavīra/r deva: Midazolāma C_{max} ↑ 5,0 reizes Midazolāma AUC ↑ 27 reizes Tipranavīrs/r līdzsvara fāzē: Midazolāma C_{max} ↑ 3,7 reizes Midazolāma AUC ↑ 9,8 reizes Ritonavīrs ir spēcīgs CYP 3A4	Aptivus un mazu ritonavīra devu lietošana vienlaikus ar midazolāmu (perorāli) ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja Aptivus un ritonavīru lieto vienlaikus ar parenterālu midazolāma ievadi, nepieciešama stingra klīniska kontrole attiecībā uz elpošanas nomākumu un/vai ilgstošu sedāciju, kā arī jāapsver nepieciešamība pielāgot devu.

	inhibitors un tādēļ ietekmē zāles, ko metabolizē šis enzīms.	
Triazolāms Mijiedarbības pētījums nav veikts	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, ir paredzams, ka tipranavīrs, lietojot kopā ar mazām ritonavīra devām, paaugstinās triazolāma koncentrāciju. Tipranavīrs/r inhibē CYP 3A4	Tā kā iespējamas nopietnas un/vai dzīvībai bīstamas parādības, Aptivus un mazu ritonavīra devu lietošana vienlaikus ar triazolāmu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)
Nukleozīdu analogu DNS polimerāzes inhibitori		
Valaciklovīrs 500 mg viena deva	Vienlaicīga valaciklovīra, tipranavīra un mazas ritonavīra devas lietošana nebija saistīta ar klīniski nozīmīgu farmakokinētisku iedarbību. Tipranavīrs: ↔ Valaciklovīrs: ↔	Valaciklovīru un Aptivus ar ritonavīru mazā devā var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.
Alfa 1-adrenoreceptoru antagonisti		
Alfuzosīns	Ņemot vērā teorētiskus apsvērumus, vienlaicīga tipranavīra ar ritonavīru mazā devā un alfuzosīna lietošana izraisa alfuzosīna koncentrācijas palielināšanos ar iespējamu hipotensiju. Tipranavīra/r izraisīta CYP 3A4 inhibīcija	Lietot vienlaikus Aptivus kopā ar ritonavīru mazā devā un alfuzosīnu ir aizliegts.
Citas zāles		
Teofilīns Mijiedarbības pētījums nav veikts	Pamatojoties uz jauktā pētījuma datiem, kurā kofeīna (CYP1A2 substrāts) AUC samazinājās par 43 %, ir paredzams, ka tipranavīrs un ritonavīrs pazeminātu teofilīna koncentrāciju. Tipranavīrs/r inducē CYP 1A2.	Pirmajās divās nedēļās, lietojot vienlaikus ar Aptivus, ko lieto kopā ar ritonavīru nelielās devās, jākontrolē teofilīna koncentrācija plazmā un nepieciešamības gadījumā jāpalielina tā deva.
Dezipramīns Mijiedarbības pētījums nav veikts	Paredzams, ka tipranavīrs, lietots kopā ar ritonavīru, paaugstinātu dezipramīna koncentrāciju. Tipranavīrs/r inhibē CYP 2D6.	Ieteicams samazināt dezipramīna devu un kontrolēt tā koncentrāciju.
Digoksīns 0,25 mg QD i.v. Digoksīns 0,25 mg QD p.o.	Pirmā tipranavīra/r deva: Digoksīna C_{max} ↔ Digoksīna AUC ↔ Tipranavīrs/r līdzsvara fāzē: Digoksīna C_{max} ↓ 20% Digoksīna AUC ↔ Pirmā tipranavīra/r deva: Digoksīna C_{max} ↑ 93% Digoksīna AUC ↑ 91% Īslaicīga tipranavīra/r izraisīta P-gp	Ieteicams kontrolēt digoksīna koncentrāciju serumā, līdz sasniegta ieteiktā līdzsvara fāze.

	<p>inhibīcija, kam līdzsvara fāzē seko tipranavīra/r izraisīta P-gp indukcija</p> <p>Tipranavīrs/r līdzsvara fāzē: Digoksīna C_{max} ↓ 38% Digoksīna AUC ↔</p>	
<p>Trazodons Mijiedarbības pētījums veikts tikai ar ritonavīru.</p>	<p>Farmakokinētikas pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, vienlaikus lietojot ritonavīru nelielā devā (200 mg divreiz dienā) un vienreizēju trazodona devu, tika novērota paaugstināta trazodona koncentrācija plazmā (AUC pieaugums 2,4 reizes). Šajā pētījumā pēc trazodona un ritonavīra vienlaicīgas lietošanas novēroja nevēlamās blakusparādības sliktu dūšu, reiboni, hipotensiju un samaņas zudumu. Tomēr nav zināms, vai tipranavīra un ritonavīra kombinācija varētu izraisīt vēl izteiktāku trazodona iedarbības pastiprināšanos.</p>	<p>Šāda kombinācija jālieto piesardzīgi un jāapsver iespēja lietot mazāku trazodona devu.</p>
<p>Bupropions 150 mg BID</p>	<p>Bupropiona C_{max} ↓ 51% Bupropiona AUC ↓ 56%</p> <p>Tipranavīrs ↔</p> <p>Iespējama bupropiona koncentrācijas plazmā pazemināšanās CYP2B6 indukcijas un RTV UGT aktivitātes dēļ.</p>	<p>Ja vienlaicīga lietošana ar bupropionu ir nenovēršama, tai jānorit stingras klīniskās novērošanas apstākļos, lai novērtētu bupropiona efektivitāti, un, neraugoties uz novēroto indukciju, nedrīkst pārsniegt ieteikto devu.</p>
<p>Loperamīds 16 mg QD</p>	<p>Loperamīda C_{max} ↓ 61% Loperamīda AUC ↓ 51%</p> <p>Mehānisms nav zināms.</p> <p>Tipranavīra C_{max} ↔ Tipranavīra AUC ↔ Tipranavīra C_{min} ↓ 26%</p>	<p>Farmakodinamiskās mijiedarbības pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, tika konstatēts, ka loperamīds un Aptivus, ko lietoja kopā ar ritonavīru nelielās devās, neizraisa nekādas klīniski nozīmīgas izmaiņas respiratorajā reakcijā uz oglekļa dioksīdu. Pazeminātās loperamīda koncentrācijas plazmā klīniskā nozīmē nav zināma.</p>
<p>Flutikazona propionāts Mijiedarbības pētījums veikts tikai ar ritonavīru</p>	<p>Klīniskajā pētījumā, kurā ritonavīra 100 mg kapsulas BID veseliem indivīdiem 7 dienu garumā lietoja vienlaicīgi ar 50 µg intranazāli ievadīta flutikazona propionāta (4 reizes dienā), ievērojami palielinājās flutikazona propionāta koncentrācija plazmā, savukārt iekšējā kortizola koncentrācija pazeminājās aptuveni par 86% (90% ticamības intervāls 82–89%). Lielāks efekts paredzams, ja flutikazona propionātu lieto inhalāciju veidā. Ir</p>	<p>Aptivus, ko lieto kopā ar ritonavīru nelielās devās, un šo glikokortikoīdu vienlaicīga lietošana nav ieteicama, ja vien iespējama ieguvis no ārstēšanas nepārsniedz sistēmiskas kortikosteroīdu iedarbības risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāapsver iespēja samazināt glikokortikosteroīdu devu, nodrošinot vietējo un sistēmisko kortikosteroīdu efektu monitoringu, vai pāreja uz tāda glikokortikosteroīda lietošanu, kas nav CYP3A4 substrāts (piem., beklometazons). Turklāt, ja</p>

	<p>ziņots, ka pacientiem, kuri saņēmuši ritonavīru un inhalējamu vai intranazāli ievadāmu flutikazona propionātu, ir radušies sistēmiski kortikosteroīdu efekti, tostarp Kušinga sindroms un virsnieru nomākums; šādi efekti iespējami arī ar citiem kortikosteroīdiem, kuru metabolisms notiek ar P450 3A starpniecību, piemēram, ar budezonīdu. Vai tipranavīra un ritonavīra kombinācija var izraisīt lielāku flutikazona iedarbības pastiprināšanos, nav zināms.</p>	<p>glikokortikosteroīdu lietošanu pārtrauc, var būt jāapsver pakāpeniska devas samazināšana ilgākā laika periodā. Līdz šim nav zināma lielu flutikazona devu sistēmiskā ietekme uz ritonavīra koncentrāciju plazmā.</p>
--	--	---

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Tipranavīrs negatīvi mijiedarbojas ar perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem. Tāpēc terapijas laikā jālieto alternatīva, efektīva un droša kontracepcijas metode (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par tipranavīra lietošanu sievietēm grūtniecības laikā. Eksperimentos ar dzīvniekiem konstatēja reprodukcijas toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Tipranavīru grūtniecības laikā vajadzētu lietot tikai tad, ja gaidāmais labums mātei pārsniedz iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Lai izvairītos no postnatālas HIV transmisijas riska, atbilstoši rekomendācijām, HIV inficētas mātes nekādā gadījumā nedrīkst barot savus bērnus ar krūti, Aptivus lietošanas laikā mātēm jāpārtrauc barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Nav pieejami klīniskie dati par tipranavīra ietekmi uz fertilitāti. Ar tipranavīru veiktie preklīniskie pētījumi neuzrādīja nevēlamus efektus uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ir ziņojumi par reiboni, miegainību un nogurumu dažiem pacientiem. Tādēļ, jābūt uzmanīgiem, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus. Ja pacientiem rodas reibonis, miegainība vai nogurums, tiem jāizvairās no tādu potenciāli bīstamu uzdevumu veikšanas kā transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana.

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma datu apkopojums

Visbiežāk saņemti ziņojumi par tādām Aptivus nevēlamām blakusparādībām kā caureja un slikta dūša, kā arī hiperlipidēmija. nopietnas nevēlamās blakusparādības ietver aknu darbības traucējumus un hepatotoksicitāti.

Intrakraniālas hemorāģijas (*ICH*) novēroja tikai pēcreģistrācijas ziņojumos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Saņemti ziņojumi par Aptivus un zemas devas ritonavīra saistību ar nozīmīgu aknu toksicitāti. III fāzes pētījumā RESIST tipranavīra un ritonavīra grupā daudz biežāk nekā salīdzinājuma grupā novēroja transamināžu līmeņa paaugstināšanos. Tāpēc pacienti, kuri lieto Aptivus un zemas devas ritonavīru, rūpīgi jākontrolē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dati par Aptivus un zemas devas ritonavīra lietošanu pacientiem ar B vai C hepatītu ir ierobežoti. Tāpēc pacientiem, kas inficēti ar B vai C hepatītu, Aptivus jālieto piesardzīgi. Šajā pacientu populācijā Aptivus jālieto tikai tad, ja gaidāmais labums no terapijas pārsniedz iespējamo risku, šādā gadījumā nepieciešama padziļināta klīniska un laboratoriska uzraudzība.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

HIV-1 klīnisko pētījumu nevēlamo blakusparādību izvērtējums pamatojas uz II un III fāzes pētījumu datiem pieaugušajiem pacientiem, kuri lietoja 500 mg tipranavīra un 200 mg ritonavīra divreiz dienā (n=1397), un tie uzskaitīti zemāk atbilstoši orgānu sistēmu klasēm un biežumam šādās kategorijās:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $<1/100$), reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $<1/1000$).

Aptivus nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā, kas pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas novērojumu datiem:

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
retāk	neitropēnija, anēmija, trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	
retāk	hipersensitivitāte
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
bieži	hipertrigliceridēmija, hiperlipidēmija
retāk	anoreksija, samazināta apetīte, samazināts svars, paaugstināts amilāzes līmenis asinīs, hiperholesterolēmija, cukura diabēts, hiperglikēmija
reti	dehidratācija
Psihiskie traucējumi	
retāk	bezmiegs, miega traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi	
bieži	galvassāpes
retāk	reibonis, perifēriska neiropātija, miegainība
reti	intrakraniāla hemorāģija*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
retāk	elpas trūkums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
ļoti bieži	caureja, slikta dūša
bieži	vemšana, gāzu uzkrāšanās vēderā, sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās, dispepsija
retāk	gastroezofageāla atvīļņa slimība, pankreatīts
reti	paaugstināts lipāzes līmenis

Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
retāk	paaugstināts aknu enzīmu (ALAT, ASAT) līmenis, citolītisks hepatīts, aknu funkcionālo testu (ALAT, ASAT) izmaiņas, toksisks hepatīts
reti	aknu mazspēja (ieskaitot letālu iznākumu), hepatīts, aknu steatoze, hiperbilirubinēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi	
bieži	izsitumi
retāk	nieze, ekzantēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
retāk	mialģija, muskuļu spazmas
Nervu un urīnizvades sistēmas traucējumi	
retāk	nieru darbības traucējumi

Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
bieži	nespēks
retāk	pireksija, gripai līdzīgi simptomi, savārgums

* informācijai skatīt „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts - Asiņošana”

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

RESIST pētījuma laikā tipranavīra un ritonavīra grupā biežāk novēroja tādas klīniski nozīmīgas pazīmes, kā hepatotoksicitāte, hiperlipidēmija, asiņošanas epizodes, izsitumi, nekā salīdzinājuma grupā vai ordinējot tipranavīru un ritonavīru. Šo novērojumu klīniskā nozīme līdz galam nav skaidra.

Hepatotoksicitāte

Pēc 48 nedēļām ALAT un/vai ASAT 3. un 4. pakāpes palielināšanos biežāk novēroja tipranavīra un ritonavīra grupā nekā salīdzinājuma grupā (10 % un attiecīgi 3,4 %). Multivariāciju analīze parādīja, ka šīs palielināšanās riska faktori bija sākotnēja ALAT vai ASAT palielināšanās virs DAIDS 1. pakāpes, kā arī vienlaikus B vai C hepatīts. Vairums pacientu spēja turpināt terapiju ar tipranavīru un ritonavīru.

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hiperlipidēmija

Triglicerīdu 3. un 4. pakāpes palielināšanos biežāk novēroja tipranavīra un ritonavīra grupā nekā salīdzinājuma grupā. Pēc 48 nedēļām to novēroja 25,2 % pacientu tipranavīra un ritonavīra grupā un 15,6 % salīdzinājuma grupā.

Asiņošana

Šī blakusparādība tika novērota pēcreģistrācijas periodā, bet netika novērota randomizētos klīniskajos pētījumos (n=6300).

RESIST pētījuma dalībniekiem, kuri saņēma tipranavīru un ritonavīru, bija palielināta asiņošanas tendence; pēc 24 nedēļām relatīvais risks bija 1,98 (95% CI=1,03; 3,80). Pēc 48 nedēļām relatīvais risks samazinājās līdz 1,27 (95%CI=0,76; 2,12). Asiņošana bija neregulāra, koagulācijas parametru atšķirības starp terapijas grupām nenovēroja. Šīs atrades nozīme tiek tālāk monitorēta.

Ziņots par letālu un neletālu intrakraniālu asiņošanu (IKA) pacientiem, kas saņem tipranavīru, daudziem no viņiem bijis cits medicīniskais traucējums vai viņi vienlaikus saņēmuši zāles, kas varētu būt izraisījušas vai veicinājušas šo asiņošanu. Tomēr dažos gadījumos tipranavīra nozīmi nevar izslēgt.

Pacientiem kopumā vai pirms IKA rašanās nenovēroja patoloģiskus hematoloģiskus vai asinsreces rādītājus. Tādēļ ar Aptivus ārstētiem pacientiem pagaidām nav indicēta obligāta asinsreces raksturlielumu noteikšana.

Palielināts IKA risks iepriekš novērots progresējoša HIV/AIDS slimniekiem, piemēram, pacientiem, kas ārstēti Aptivus klīniskajos pētījumos.

Izsitumi

Tipranavīra un zemas devas ritonavīra un etinilestradiola/noretindrona mijiedarbības pētījumā sievietēm bieži novēroja nebūtiskus izsitumus. RESIST pētījumā izsitumu risks tipranavīra un ritonavīra un salīdzinājuma grupās bija līdzīgs (16,3% pret 12,5%; skatīt 4.4. apakšpunktu). Tipranavīra klīniskās attīstības programmā netika saņemts neviens ziņojums par Stīvensa Džonsona sindromu vai toksisko epidermālo nekrolīzi.

Laboratoriskās novirzes

Būtisku laboratorisku noviržu (3. vai 4. pakāpes) biežums, par kurām pēc 48 nedēļām ziņots vismaz 2% pacientu III fāzes klīniskos pētījumos (RESIST-1 un RESIST-2) tipranavīra un ritonavīra grupā: paaugstināts ASAT (6,1%), paaugstināts ALAT (9,7%), paaugstināta amilāze (6,0%), paaugstināts holesterīns (4,2%), paaugstināti triglicerīdi (24,9%) un samazināts leukocītu skaits (5,7%).

Proteāzes inhibitoru lietošanas laikā, galvenokārt kombinējot ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem, ziņots par paaugstinātu kreatīnfosfokināzi, mialģiju, miozītu un retos gadījumos rabdomiolīzi.

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu kombinētās antiretrovirālās terapijas (KART) sākumā, var parādīties iekaisuma reakcija uz simptomātisku vai reziduālu oportūnistisku infekciju. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). RESIST pētījumos novēroja *herpes simplex* un *herpes zoster* vīrusu infekciju reaktivāciju.

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai kombinētas pretretrovīrusu terapijas ietekmei (CART). Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Atklātā devas noskaidrošanas tipranavīra un ritonavīra pētījumā (Pētījums 1182.14) 28 bērni, kuri bija 12 gadus veci vai vecāki saņēma Aptivus kapsulas. Kopumā blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas pieaugušajiem, izņemot vemšanu, izsitumus un paaugstinātu ķermeņa temperatūru, par ko bērniem ziņoja biežāk nekā pieaugušajiem. Biežāk ziņotās vidēji smagās un smagās blakusparādības 48 nedēļu analīzēs norādītas tālāk.

Biežāk ziņotās vidēji smagās un smagās blakusparādības bērnu vecuma pacientiem 12 - 18 gadu vecumā, kuri lietoja Aptivus kapsulas (ziņots 2 vai vairāk bērniem, Pētījums 1182.14, 48. nedēļas analīzes, pilnas analīzes kopums).

Kopējais ārstēto pacientu skaits (N)	28
Notikums [N(%)]	
Vemšana/ rīstīšanās	3 (10,7)
Slikta dūša	2 (7,1)
Sāpes vēderā ¹	2 (7,1)
Izsitumi ²	3 (10,7)
Bezmiegs	2 (7,1)
Paaugstināts ALAT līmenis	4 (14,3)

¹ Ietver sāpes vēderā (N=1) un dispepsiju (N=1).

² Izsitumi sastāv no viena vai vairākiem vēlamajiem terminiem: izsitumi, zāļu izraisīti izsitumi, makulozi izsitumi, papulozi izsitumi, eritēma, makulo-papulozi izsitumi, niezoši izsitumi un nātrene

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Tipranavīra pārdozēšanas pieredze cilvēkiem ir neliela. Nekādas specifiskas pazīmes vai simptomi nav zināmi. Kopumā, pārdozēšanas gadījumā varētu tikt novērotas biežākas un smagākas blakusparādības.

Nav zināms antidots, kas būtu lietojams tipranavīra pārdozēšanas gadījumā. Pārdozēšanas terapija sastāv no vispārējiem atbalsta pasākumiem, ieskaitot vitāli svarīgo funkciju monitorēšanu un pacienta klīniskā stāvokļa novērojumus. Ja nepieciešams, jāpanāk neabsorbētā tipranavīra eliminācija, izraisot vemšanu vai skalojot kuņģi. Lai panāktu neabsorbētās vielas izvadīšanu, var ordinēt aktivēto ogli. Tā kā tipranavīrs cieši saistās ar olbaltumvielām, nav iespējams izvadīt zāles dialīzes ceļā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, proteāzes inhibitori, ATĶ kods: J05AE09

Darbības mehānisms

Cilvēka imūndeficīta vīruss (HIV-1) kodē aspartila proteāzi, kam ir būtiska nozīme vīrusa proteīna prekursora sašķelšanā un nobriešanā. Tipranavīrs ir HIV-1 proteāzes ne-peptīdu inhibitors, kas inhibē vīrusu replikāciju, novēršot vīrusu daļiņu nobriešanu.

Antivirālā iedarbība *in vitro*

Tipranavīrs inhibē HIV-1 laboratorijas celmu un klīnisko izolātu replikāciju akūtos T-šūnu infekcijas modeļos, 50% un 90% efektīvā koncentrācija (EC_{50} un EC_{90}) ir robežās no 0,03 līdz 0,7 μ M (18-42 ng/ml) un attiecīgi 0,07 līdz 0,18 μ M (42-108 ng/ml). Tipranavīrs *in vitro* uzrāda antivirālu aktivitāti pret plašu klāstu HIV-1 grupas M subtipa B izolātiem (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). O grupas un HIV-1 izolātiem *in vitro* ir samazināts jutīgums pret tipranavīru ar EC_{50} vērtības robežās attiecīgi no 0,164-1 μ M un 0,233- 0,522 μ M. Pētījumi par saistīšanos ar olbaltumvielām pierādīja, ka tipranavīra pretvīrusu aktivitāte, saskaroties ar cilvēka serumu, samazinās apmēram 3,75 reizes.

Rezistence

Rezistences attīstība pret tipranavīru *in vitro* ir lēna un kompleksa. Īpašā rezistences eksperimentā *in vitro* pēc 9 mēnešiem atlasīja HIV-1 izolātu ar 87-kārtīgu rezistenci pret tipranavīru un 10 proteāzes mutācijām: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V, kā arī *gag* poliproteīna CA/P2 šķelšanās vietas mutāciju. Apgriezti ģenētiskie eksperimenti parādīja: lai attīstītos >10-kārtīga rezistence pret tipranavīru nepieciešamas 6 proteāzes mutācijas (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V), kamēr pilns 10 mutāciju genotips nodrošināja 69-kārtīgu rezistenci pret tipranavīru. *In vitro* novēroja apgrieztu korelāciju starp tipranavīra rezistences un vīrusu replikācijas kapacitātes pakāpēm. Rekombinanti vīrusi ar ≥ 3 -kārtīgu rezistenci pret tipranavīru aug mazāk kā 1% gadījumu, salīdzinot ar rādītājiem, ko tādos pašos apstākļos konstatēja dabīga tipa HIV-1 vīrusiem. Pret tipranavīru rezistentiem vīrusiem, kas *in vitro* rodas no dabīga tipa HIV-1 vīrusiem, konstatēja pazeminātu jutību pret proteāzes inhibitoriem amprenavīru, atazanavīru, indinavīru, lopinavīru, nelfinavīru un ritonavīru, tomēr jutība pret sahinavīru saglabājas.

Sākotnējo un terapijas genotipu multiplu pakāpienveida sēriju regresijas analīzēs no visiem klīniskajiem pētījumiem 16 aminoskābes bija saistītas ar samazinātu jutību pret tipranavīru un/vai samazinātu 48-nedēļu virālās slodzes atbildes reakciju: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D un 84V. Klīniskiem izolātiem ar ≥ 10 -kārtīgi pazeminātu jutību pret tipranavīru konstatēja 8 vai vairāk ar tipranavīru saistītas mutācijas. Klīniskos II un III fāzes pētījumos 276 pacientiem ar terapijas genotipu tipranavīra terapijas laikā galvenās mutācijas konstatēja L33F/I/V, V82T/L un I84V. Samazinātai jutībai parasti nepieciešama visu trīs šo mutāciju kombinācija. 82. pozīcijā mutācijas parādās divos veidos: no iepriekš eksistējošas mutācijas 82A selekcijas par 82T un no dabīga tipa 82V selekcijas par 82L.

Krustotā rezistence

Tipranavīrs saglabā nozīmīgu pretvīrusu aktivitāti (<4 -kārtīgu rezistenci) pret vairumu HIV-1 klīnisko izolātu ar post-terapijas pazeminātu jutību pret pašreiz atzītiem proteāzes inhibitoriem: amprenavīru, atazanavīru, indinavīru, lopinavīru, ritonavīru, nelfinavīru un sahinavīru. Vīrusiem, kas iegūti no pacientiem, kuri saņēmuši spēcīgu terapiju ar multipliem peptīdu proteāzes inhibitoriem, vairāk nekā 10-kārtīgu rezistenci pret tipranavīru novēro retāk ($< 2,5\%$ no testētiem izolātiem).

EKG izmeklējums

Tipranavīra ar ritonavīru mazā devā ietekmi uz QTcF intervālu noteica pētījumā, kurā 81 vesels brīvprātīgais saņēma šādu terapiju divreiz dienā 2,5 dienas: tipranavīrs/ritonavīrs (500/200 mg), tipranavīrs/ritonavīrs supratērapeitiskā devā (750/200 mg) un placebo/ritonavīrs (-/200 mg). Pēc koriģēšanas pēc sākotnējā stāvokļa un placebo, maksimālā vidējā QTcF pārmaiņa bija 3,2 ms (vienpusējs 95% augšējais TI: 5,6 ms), lietojot 500/200 mg devu, un 8,3 ms (vienpusējs 95% augšējais TI I: 10,8 ms), lietojot supratērapeitisko 750/200 mg devu. Tādējādi tipranavīrs terapeitiskā devā ar mazu ritonavīra devu nepagarināja QTc intervālu, taču tas iespējams supratērapeitiskās devās.

Klīniskās farmakodinamikas dati

Šī indikācija balstīta uz diviem III fāzes klīnisko pētījumu rezultātiem ar pieaugušiem pacientiem, kuriem ir liela ārstēšanas pieredze (iepriekš lietoti vidēji 12 antiretrovirālie līdzekļi) un pastāv vīrusu rezistence pret proteāzes inhibitoriem, un viena II fāzes pētījuma rezultātiem par Aptivus farmakokinētiku, lietošanas drošumu un efektivitāti pusaudžu vecuma pacientiem 12 - 18 gadu vecumā, pārsvarā ar iepriekšēju ārstēšanas pieredzi.

Klīniskie dati iegūti analizējot pašreiz notiekošu pētījumu (RESIST-1 un RESIST-2) 48 nedēļu rezultātus, kuros noteikts plazmas HIV RNS līmenis un CD4 šūnu skaits. RESIST-1 un RESIST-2 ir pašreiz notiekoši randomizēti, atklāti daudzcentru pētījumi ar HIV pozitīviem pacientiem, kuri saņēmuši trīskāršu terapiju: 500 mg tipranavīra kopā ar zemas devas ritonavīru (200 mg; divreiz dienā) + optimizētu pamata terapijas shēmu (OPTS), kas individuāli noteikta katram pacientam, balstoties uz genotipiskās rezistences testēšanu un pacienta slimības vēsturi. Salīdzinošā shēma ietvēra ar ritonavīru papildinātu proteāzes inhibitoru (individuāli) + OPTS. Ar ritonavīru papildinātais PI tika izvēlēts starp sahinavīru, amprenavīru, indinavīru vai lopinavīru/ritonavīru.

Visi pacienti saņēma vismaz divas uz proteāzes inhibitoriem (PI) balstītas antiretrovirālas terapijas shēmas, pētījuma sākumā PI nesaņēma. Sākotnēji konstatēja vismaz vienu primārā proteāzes gēna mutāciju 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V vai 90M ar ne vairāk kā divām mutācijām kodonos 33, 82, 84 vai 90.

Pēc 8 nedēļām salīdzinājuma grupas pacientiem, kuri atbilda protokolā noteiktiem iniciālas viroloģiskās atbildes trūkuma kritērijiem, bija iespēja pārtraukt ārstēšanu un atsevišķa pētījuma ietvaros pāriet uz terapiju ar tipranavīru un ritonavīru.

Primārā analīzē iekļauto 1483 pacientu vidējais vecums bija 43,0 gadi (robežās no 17-80); 86% no tiem bija vīrieši; 75% - baltie, 13% - melnie, 1% - aziāti. Tipranavīra un salīdzinošās terapijas grupā vidējais sākotnējais CD4 šūnu skaits bija 158 un attiecīgi 166 šūnas/mm³ (robežās 1-1893 un 1-1184 šūnas/mm³); vidējais sākotnējais plazmas HIV-1 RNS bija 4,79 un attiecīgi 4,80 log₁₀ kopijas/ml (robežās 2,34-6,52 un 2,01-6,76 log₁₀ kopijas/ml).

Pacientiem bija iepriekšēja terapijas pieredze ar 6 NRTI, 1 NNRTI un 4 PI. Abos pētījumos pavisam 67% pacientu novēroja vīrusu rezistenci, 22% novēroja iespējamu rezistenci pret iepriekš izvēlētiem salīdzinājuma PI. 10% pacientu iepriekš lietoja enfuvirtīdu. Pacientiem sākumā bija HIV-1 izolāti ar caurmērā 16 HIV-1 proteāzes gēnu mutācijām, ieskaitot vidēji 3 primārās proteāzes gēna mutācijas D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V un L90M. Apmēram 4% 33., 82., 84. un 90. Kodonos mutāciju nebija, 24% bija mutācijas 82. (mazāk nekā 1% pacientu novēroja mutāciju V82L) un 90. kodonā, 18% bija mutācijas 84. un 90. kodonā, 53% bija vismaz viena atslēgas mutācija 90. kodonā. Vienam pacientam tipranavīra grupā bija četras mutācijas. Vairumam pētījuma dalībnieku bija mutācijas, kas saistītas ar NRTI un NNRTI rezistenci. Sākotnējo fenotipisko jutību noteica 454 pacientu sākotnējiem paraugiem. Salīdzinot ar dabisko tipu, novēroja caurmērā divkārtu tipranavīra jutības samazināšanos, amprenavīra jutība, salīdzinot ar dabisko tipu, samazinājās 12-kārtīgi, atazanavīra - 55-kārtīgi, indinavīra - 41-kārtīgi, lopinavīra – 87-kārtīgi, nefinavīra – 41-kārtīgi, ritonavīra – 195-kārtīgi, sahinavīra – 20-kārtīgi.

Kombinētās 48 nedēļu terapijas atbildes reakcija (jaukts mērķa parametrs definēts kā pacients ar apstiprinātu ≥ 1 log RNS pazeminājumu, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, bez neefektīvas terapijas pierādījumiem) abos pētījumos tipranavīra un ritonavīra grupā bija 34%, salīdzinājuma grupā – 15%. Atbildes reakciju uz terapiju kopējā populācijā (izcelta enfuvirtīda lietošana), detalizētu atbilstoši PI pacientu apakšgrupā ar genotipiski rezistentiem celmiem skatīt zemāk tabulā.

Atbildes reakcija uz terapiju* 48. nedēļā (apvienoti pacienti ar terapijas pieredzi RESIST-1 un RESIST-2 pētījumos)

RESIST pētījums	Tipranavīrs/RTV		CPI/RTV**		p vērtība
	n (%)	N	n (%)	N	
Kopējā populācija					
FAS	255 (34,2)	746	114 (15,5)	737	<0,0001
PP	171 (37,7)	454	74 (17,1)	432	<0,0001
- ar ENF (FAS)	85 (50,0)	170	28(20,7)	135	<0,0001
- bez ENF (FAS)	170 (29,5)	576	86 (14,3)	602	<0,0001
Genotipiska rezistence					
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

* Jaukts mērķa parametrs, kas definēts kā pacienti ar apstiprinātu 1 log RNS pazeminājumu salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, bez neveiksmīgas terapijas pierādījumiem

** Salīdzinoša PI/RTV: LPV/r 400 mg/100 mg divreiz dienā (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg divreiz dienā (n=23), SQV/r 1000 mg/100 mg divreiz dienā vai 800 mg/200 mg divreiz dienā (n=162), APV/r 600 mg/100 mg divreiz dienā (n=194)

ENF - enfuvirtīds; FAS (*Full Analysis Set*) – pilns analīžu komplekts; PP – pēc protokola; APV/rtv – amprenavīrs/ritonavīrs; IDV/rtv – indinavīrs/ritonavīrs; LPV/rtv – lopinavīrs/ritonavīrs; SQV (*saquinavir*)/rtv – sahinavīrs/ritonavīrs.

Kombinēts 48 nedēļu terapijas vidējais laiks līdz terapijas neveiksmei abos pētījumos tipranavīra un ritonavīra grupā bija 115 dienas un salīdzinājuma grupā 0 dienas (dienā 0 nebija atbildes reakcijas uz terapiju).

48 terapijas nedēļu laikā pacientu procentuālā daļa ar HIV-1 RNS < 400 kopijām/ml tipranavīra un ritonavīra grupā, salīdzinot ar PI/ritonavīra kontroles grupu, bija 30% un attiecīgi 14%, bet ar HIV-1 RNS < 50 kopijām/ml - 23% un attiecīgi 10%. Visu randomizēto un ārstēto pacientu vidū HIV-1 RNS vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, līdz 48. nedēļai pacientiem, kas lietoja tipranavīru un ritonavīru, bija $-0,64 \log_{10}$ kopijas/ml, pacientiem, kuri lietoja PI/ritonavīru - $-0,22 \log_{10}$ kopijas/ml.

Visu randomizēto un ārstēto pacientu vidū CD4+ šūnu skaita vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, pēdējo mērījumu laikā līdz 48. nedēļai pacientiem, kas lietoja tipranavīru un ritonavīru (N=740), bija $+23$ šūnas/mm³, pacientiem, kuri lietoja PI/ritonavīru (N=727) - $+4$ šūnas/mm³.

48. nedēļā visi efektivitātes parametri tipranavīra un zemas devas ritonavīra grupā bija labāki nekā proteāzes inhibitora/ritonavīra salīdzinājuma grupā. Nav zināms, vai pacientiem, kuru celmi ir jutīgi pret attiecīgiem PI, terapija ar tipranavīru ir pārāka par kombinēto terapiju ar proteāzes inhibitoru. RESIST pētījumā konstatēja, ka tipranavīrs un zemas devas ritonavīrs 48. nedēļā nodrošina labāku atbildes reakciju uz terapiju, ja optimizētas pamata terapijas shēmā ietilpst genotipiski pieejams antiretrovirāls līdzeklis (piemēram, enfuvirtīds).

Pašreiz nav pieejami kontrolētu klīnisko pētījumu rezultāti par tipranavīra ietekmi uz HIV klīnisko progresiju.

Pediātriskā populācija

HIV pozitīvi bērnu vecuma pacienti no 2 līdz 18 gadu vecumam tika pētīti randomizētā, atklātā, daudzcentru pētījumā (pētījums 1182.14). Pacientiem sākotnējai HIV-1 RNS koncentrācijai bija jābūt vismaz 1500 kopijām/ml, tika stratificēti pēc vecuma (no 2 līdz < 6 gadiem, no 6 līdz < 12 gadiem un no 12 līdz 18 gadiem) un randomizēti saņemt vienu no divām tipranavīra un ritonavīra dozēšanas shēmām: $375 \text{ mg/m}^2/150 \text{ mg/m}^2$ devu, salīdzinot ar $290 \text{ mg/m}^2/115 \text{ mg/m}^2$ devu, plus fona terapija ar vismaz diviem neproteāzes inhibitora antiretrovirāliem līdzekļiem, kas optimizēta, izmantojot sākotnēju genotipiskās rezistences pārbaudi. Visi pacienti sākumā saņēma Aptivus iekšķīgi lietojamo šķīdumu. Bērnu vecuma pacienti, kuri bija 12 gadus veci vai vecāki un saņēma maksimālo $500 \text{ mg}/200 \text{ mg}$ devu divreiz dienā, pēc tam no 28. pētījuma dienas varēja sākt lietot Aptivus kapsulas. Pētījums vērtēja farmakokinētiku, lietošanas drošumu un panesamību, un viroloģisko un imunoloģisko atbildes reakciju 48 nedēļu laikā.

Dati par Aptivus kapsulu lietošanas efektivitāti un drošumu par 12 gadiem jaunākiem bērniem nav pieejami. Aptivus kapsulas un šķīdums iekšķīgai lietošanai nav bioekvivalenti, tāpēc ar šķīdumu iekšķīgai lietošanai iegūtos rezultātus nevar ekstrapolēt uz kapsulām (skatīt arī 5.2. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem ķermeņa virsmas laukums ir mazāks nekā $1,33 \text{ m}^2$, ar kapsulu zāļu formu nevar pienācīgi pielāgot devu.

Sākotnējais raksturojums un galvenie efektivitātes rezultāti pēc 48 nedēļām bērnu vecuma pacientiem, kuri saņēma Aptivus kapsulas, parādīti tabulās tālāk. Sniegti dati par 29 pacientiem, kuri vēlāk sāka lietot kapsulas pirmajās 48 nedēļās. Pētījuma plānojuma ierobežojumu dēļ (t. i., atļauta nerandomizēta pāreja atbilstoši pacienta/klīnicista lēmumam) jebkāds kapsulu un šķīduma iekšķīgai lietošanai lietojošo pacientu salīdzinājums ir bezjēdzīgs.

12 – 18 gadus veco pacientu, kuri lietoja kapsulas, sākotnējais raksturojums

Mainīgais raksturlielums		Vērtība
Pacientu skaits		29
Vecums - mediānais (gadi)		15,1
Dzimums	% vīriešu	48,3%
Rase	% balto	69,0%
	% melnādaino	31,0%
	% aziātu	0,0%
Sākotnējais HIV-1 RNS (log ₁₀ kopijas/ml)	Mediānais (Min – Max)	4,6 (3,0 – 6,8)
	% ar VL > 100 000 kopijas/ml	27,6%
Sākotnējais CD4+ (šūnas/mm ³) skaits	Mediānais (Min – Max)	330 (12 – 593)
	% ≤ 200	27,6%
Sākotnējais % CD4+ šūnu skaits	Mediānais (Min – Max)	18,5% (3,1% – 37,4%)
Iepriekšējā ADS*	% ar C kategoriju	29,2%
Ārstēšanas anamnēze	% ar jebkādu ARV	96,6%
	Mediānais # iepriekš NRTI	5
	Mediānais # iepriekš NNRTI	1
	Mediānais # iepriekš PI	3

* AIDS definējoša slimība

12 – 18 gadus veco pacientu, kuri lietoja kapsulas, galvenie efektivitātes rezultāti pēc 48 nedēļām

Mērķa kritērijs	Rezultāts
Pacientu skaits	29
Primārais efektivitātes mērķa kritērijs: % ar VL < 400	31,0%
Mediānā log ₁₀ HIV-1 RNS (kopijas/ml) pārmaiņa salīdzinājumā ar sākumstāvokli	-0,79
Mediānā CD4+ šūnu skaita (šūnas/mm ³) pārmaiņa salīdzinājumā ar sākumstāvokli	39
Mediānā % CD4+ šūnu pārmaiņa salīdzinājumā ar sākumstāvokli	3%

Tipranavīra rezistences analīze pacientiem ar ārstēšanas pieredzi

Tipranavīra un ritonavīra atbildes reakcijas rādītājus noteica pēc tipranavīra sākotnējā genotipa un fenotipa. Noteica attiecību starp sākotnējo fenotipisko jutību pret tipranavīru, primārās PI mutācijas, proteāžu kodonu 33, 82, 84 un 90 mutācijas, ar tipranavīra rezistenci saistītās mutācijas un atbildes reakciju uz tipranavīra un ritonavīra terapiju.

Jāatzīmē, ka RESIST pētījuma pacientiem primāri bija specifisks mutāciju modelis- vismaz viena sākotnēja proteāzes gēna mutācija kodonos 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V vai 90M un ne vairāk kā divas mutācijas kodonos 33, 82, 84 vai 90.

Tika veikti šādi novērojumi:

- *primāras PI mutācijas*

Tika veiktas analīzes, lai izmantojot primāro PI mutāciju skaitu pētījuma sākumā (jebkādas izmaiņas proteāzes kodonos 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 un 90) noteiktu viroloģisko gala rezultātu. Atbildes reakcijas rādītāji tipranavīra un ritonavīra grupas pacientiem bija augstāki nekā salīdzinošajā PI, ritonavīra un pievienota jauna enfuvirtīda saņēmumu grupā, vai pacientu grupā, kas vienlaikus nesaņēma enfuvirtīdu. Tomēr, pacientiem bez pievienota jauna enfuvirtīda, pretvīrusu aktivitāte sāka zust no 4-8 nedēļai.

- *mutācijas proteāzes kodonos 33, 82, 84 un 90*

Pazemināta viroloģiskā atbildes reakcija tika novērota pacientiem, kuru virālie celmi nes divas vai vairāk HIV proteāzes kodonu 33, 82, 84 vai 90 mutācijas un nesaņem jaunu enfuvirtīdu.

- *ar tipranavīra rezistenci saistītas mutācijas*

Virusoloģisko atbildes reakciju uz tipranavīra un ritonavīra terapiju izvērtēja, ņemot vērā sākotnējo genotipu pacientiem, kuri saņēma terapiju un piedalījās pētījumos RESIST-1 un RESIST-2. Rādītājs (16 aminoskābes, kas saistītas ar samazinātu tipranavīra jutību un/vai samazinātu virālās slodzes atbildes reakciju: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D un 84V) attiecināms uz sākotnējo virālo proteāžu sekvenci. Tika noteikta korelācija starp tipranavīra mutācijas rādītāju un atbildes reakciju uz tipranavīra un ritonavīra terapiju 48. nedēļā.

Šis rādītājs tika noteikts, par iekļaušanas kritērijiem izvēloties selektētus RESIST pacientus ar specifiskām mutācijām, tāpēc jābūt piesardzīgiem tā attiecināšanā uz plašu populāciju.

48. nedēļā tipranavīra un ritonavīra grupā atbildes reakciju uz terapiju gandrīz visām iespējamām genotipisko rezistences mutāciju kombinācijām (skatīt tabulu zemāk) sasniedza lielāka pacientu daļa salīdzinājumā ar proteāzes inhibitoru/ritonavīra grupu.

Pacientu procentuālā daļa, kuriem 48. nedēļā bija terapijas atbildes reakcija (apstiprināta ≥ 1 log₁₀ kopijas/ml virālās slodzes samazināšanās salīdzinot ar sākotnējo), pamatojoties uz tipranavīra sākotnējo mutāciju skaitu un enfuvirtīda lietošanu RESIST pacientiem.

	Jauns ENF	Nav jauns ENF*
TPV mutāciju skaits**	TPV/r	TPV/r
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
≥ 5	47%	13%
Visi pacienti	61%	29%

* Ieskaitot pacientus, kuri nav saņēmuši ENF un tādus, kuri bija iepriekš ārstēti un turpina saņemt ENF

** HIV proteāzes mutācijas pozīcijās L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D vai I84V
ENF Enfuvirtīds; TPV/r Tipranavīrs un ritonavīrs

Turpmākas HIV-1 RNS paaugstināšanās līdz pat 48. nedēļai, galvenokārt novērotas pacientiem, kuri saņem tipranavīru un ritonavīru un jaunu enfuvirtīdu. Ja pacients nesaņem tipranavīru un ritonavīru un jaunu enfuvirtīdu, 48. nedēļā tika novērota terapijas atbildes reakcijas samazināšanās, atkarībā no jauna enfuvirtīda lietošanas (skatīt tabulu zemāk).

Vidējais virālās slodzes samazinājums 48. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo, pamatojoties uz tipranavīra sākotnējo mutāciju skaitu un enfuvirtīda lietošanu RESIST pacientiem.

	Jauns ENF	Nav jauns ENF*
TPV mutāciju skaits**	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 pacienti	-2,0	-1,0

* Ieskaitot pacientus, kuri nav saņēmuši ENF un tādus, kuri bija iepriekš ārstēti un turpina saņemt ENF

** HIV proteāzes mutācijas pozīcijās L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D vai I84V
ENF Enfuvirtīds; TPV/r Tipranavīrs un ritonavīrs

- *Tipranavīra fenotipiskā rezistence*

Pieaugošas sākotnējas tipranavīra fenotipa izmaiņas izolātos korelē ar samazinātu viroloģisko atbildreakciju. Izolāti ar sākotnēja līmeņa izmaiņām no >0 līdz 3-kārtīgi var tikt uzskatīti par uzņēmīgiem; izolātiem ar >3 līdz 10-kārtīgām izmaiņām ir samazināta uzņēmība; izolāti ar >10 kārtīgām izmaiņām ir rezistenti.

Secinājumi par konkrētu mutāciju vai mutāciju modeļu nozīmību ir maināmi ar papildus datiem, un ir ieteicams vienmēr izziņāt esošās interpretācijas sistēmas, lai analizētu rezistences testa rezultātus.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lai sasniegtu tipranavīra efektīvo plazmas koncentrāciju dozēšanas režīmā divreiz dienā, obligāta tipranavīra lietošana kopā ar zemas devas ritonavīru divreiz dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ritonavīrs darbojas, inhibējot aknu citohroma P450 CYP3A, intestinālo P-glikoproteīnu (P-gp) noplūdes sūkni un iespējams arī intestinālo citohromu P450 CYP3A. Kā novēroja dažādu devu pētījumā 113 HIV-negatīviem veselīgiem brīvprātīgiem vīriešiem un sievietēm, ritonavīrs palielina zemlīknes laukumu AUC_{0-12h} , C_{max} un C_{min} un samazina tipranavīra klirensu. 500 mg tipranavīrs, ja to lieto kopā ar zemas devas ritonavīru (200 mg; divreiz dienā), bija saistīts ar tipranavīra 500 mg divreiz dienā vidējās ģeometriskās minimālās rīta plazmas līdzsvara koncentrācijas 29-kārtīgu paaugstināšanos, salīdzinot ar tipranavīru 500 mg divreiz dienā bez ritonavīra.

Uzsūkšanās

Tipranavīra absorbcija cilvēkam ir ierobežota, tāpēc absolūta absorbcijas kvantitatīvā noteikšana nav iespējama. Tipranavīrs ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts, vājš P-gp inhibitors, un iespējams var būt arī spēcīgs P-gp ierosinātājs. Dati liecina, ka, neraugoties uz to, ka ritonavīrs ir P-gp inhibitors, Aptivus kopā ar zemas devas ritonavīru, tīrais efekts ieteicamā dozēšanas režīmā stabilā līdzsvara stāvoklī ir P-gp indukcija. Maksimālā plazmas koncentrācija tiek sasniegta 1-5 stundu laikā pēc devas lietošanas, atkarībā no lietotās devas. Atkārtoti lietojot, tipranavīra plazmas koncentrācija ir zemāka, nekā paredzams no reizes devas novērojumiem, cēlonis acīm redzot ir aknu enzīmu indukcija. Plazmas koncentrācijas līdzsvara stāvoklis vairumam indivīdu tiek sasniegts pēc 7 lietošanas dienām. Tipranavīram, lietojot kopā ar zemas devas ritonavīru, plazmas līdzsvara koncentrācijas stāvoklī ir lineāra farmakokinētika.

Lietojo Aptivus kapsulas pa 500 mg kopā ar 200 mg ritonavīra divreiz dienā bez ēšanas ierobežojumiem 2 līdz 4 nedēļas, tipranavīra vidējā maksimālā plazmas koncentrācija (C_{max}) sievietēm (n=14) bija $94,8 \pm 22,8 \mu M$ un $77,6 \pm 16,6 \mu M$ vīriešiem (n=106), šāda koncentrācija tika sasniegta

apmēram 3 stundas pēc lietošanas. Stabila līdzsvara stāvokļa vidējā minimālā koncentrācija pirms rīta devas ieņemšanas bija $41,6 \pm 24,3 \mu\text{M}$ sievietēm un $35,6 \pm 16,7 \mu\text{M}$ vīriešiem. Tipranavīra zemlīknes laukums (*AUC*), dozējot ar 12 stundu intervālu, bija vidēji $851 \pm 309 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ ($\text{CL}=1,15 \text{ l/h}$) sievietēm un $710 \pm 207 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ ($\text{CL}=1,27 \text{ l/h}$) vīriešiem. Eliminācijas pusperiods bija 5,5 stundas (sievietēm) līdz 6,0 stundas (vīriešiem).

Ēdiena ietekme uz absorbciju, lietojot perorāli

Ēdiens uzlabo tipranavīra un ritonavīra panesību, tāpēc Aptivus un zemas devas ritonavīrs jālieto kopā ar ēdienu.

Tipranavīra absorbcija, lietojot kopā ar zemas devas ritonavīru, samazinās antacīdo līdzekļu klātbūtnē (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Izkliede

Tipranavīrs izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām (>99,9%). Klīniskos piemēros ar veselīgiem brīvprātīgajiem un HIV-1 pozitīviem indivīdiem, kuri saņēma tipranavīru bez ritonavīra, vidējā ar olbaltumvielām nesaistītā tipranavīra frakcija abās populācijās (veselīgiem brīvprātīgiem $0,015\% \pm 0,006\%$; HIV pozitīviem subjektiem $0,019\% \pm 0,076\%$) bija līdzīga. Kopējā plazmas tipranavīra koncentrācija šajos piemēros bija robežās no 9 līdz $82 \mu\text{M}$. Tipranavīra nesaistītā frakcija šajās koncentrācijās robežās šķiet ir neatkarīga no kopējās koncentrācijas.

Nav veikti pētījumi, lai noteiktu tipranavīra izkliedi cilvēka cerebrospinālajā šķīdumā vai sēklā.

Biotransformācija

Cilvēka aknu mikrosomu metabolisma pētījumi *in vitro* norāda, ka CYP3A4 ir dominējošā CYP izoforma, kas iesaistīta tipranavīra metabolismā.

Pievienojot ritonavīru, tipranavīra klīrenss pēc perorālas lietošanas samazinās; tas atspoguļo samazinātu vielas pirmā loka klīrensu kuņģa un zarnu traktā un aknās.

Tipranavīra metabolisms zemas devas ritonavīra klātbūtnē ir minimāls. ^{14}C tipranavīra pētījumā cilvēkam (500 mg ^{14}C tipranavīra un 200 mg ritonavīra, divreiz dienā), dominēja neizmainīts tipranavīrs, nodrošinot 98,4% vai vairāk no kopējās plazmas radioaktivitātes, kas cirkulēja 3, 8 vai 12 stundas pēc devas ievadīšanas. Plazmā konstatēja tikai dažus metabolītus, tie visi bija atrodami pavisam nelielā daudzumā (0,2% vai mazāk no plazmas radioaktivitātes). Izkārnījumos neizmainīts tipranavīrs nodrošināja lielāko daļu radioaktivitātes (79,9% no izkārnījumu radioaktivitātes). Visplašāk pārstāvētais metabolīts izkārnījumos, kas nodrošināja 4,9% izkārnījumu radioaktivitātes (3,2% devas), bija tipranavīra hidroksilmetabolīts. Urīnā neizmainītu tipranavīru konstatēja pavisam nelielā daudzumā (0,5% no urīna radioaktivitātes). Visplašāk pārstāvētais metabolīts urīnā, kas nodrošināja 11,0% urīna radioaktivitātes (0,5% devas), bija tipranavīra glikuronīda konjugāts.

Eliminācija

^{14}C tipranavīra ordinēšana subjektiem ($n=8$), kuri lietoja 500 mg tipranavīra un 200 mg ritonavīra; divreiz dienā līdz plazmas līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai, liecina, ka lielākā radioaktivitātes daļa (vidēji 82,3%) izdalījās ar izkārnījumiem, kamēr vidēji 4,4% no ievadītās radioaktīvās devas parādījās urīnā. Lielākā radioaktivitātes daļa (56%) izdalījās 24 līdz 96 stundas pēc devas ievadīšanas. Tipranavīra un ritonavīra efektīvais vidējais eliminācijas pusperiods plazmas līdzsvara koncentrācijas stāvoklī, lietojot devas 500 mg/200 mg divreiz dienā vieglas ēdienreizes laikā, veselīgiem brīvprātīgiem ($n=67$) un HIV-inficētiem pieaugušiem pacientiem ($n=120$) bija apmēram 4,8 un attiecīgi 6,0 stundas.

Īpašas pacientu grupas

Kaut arī šobrīd pieejamie dati ir ierobežoti un neļauj veikt pilnvērtīgu analīzi, no tiem var secināt, ka veciem cilvēkiem farmakokinētiskais profils nemainās, tas ir salīdzināms arī starp dažādām rasēm. Turpretim, izvērtējot tipranavīra stabila līdzsvara stāvokļa minimālo koncentrāciju plazmā 10-14 stundas pēc devas lietošanas, RESIST-1 un RESIST-2 pētījumos sievietēm novēroja visumā augstāku koncentrāciju nekā vīriešiem. Pēc četrām nedēļām 500 mg Aptivus un 200 mg ritonavīra terapijas

(divreiz dienā) mediānā tipranavīra minimālā plazmas koncentrācija bija 43,9 μM sievietēm un 31,1 μM vīriešiem. Šīs koncentrāciju atšķirības dēļ nav nepieciešama devas pielāgošana.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru bojājumu tipranavīra farmakokinētika nav pētīta. Tā kā tipranavīra nieru klīrenss ir niecīgs, pacientiem ar nieru bojājumu kopējā organisma klīrensa samazināšanās nav gaidāma.

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā salīdzināja 9 pacientus ar vieglu aknu bojājumu (A klase pēc *Child-Pugh*) un 9 kontroles pacientus; atsevišķu un multiplu tipranavīra un ritonavīra devu farmakokinētiskā dispozīcija bija paaugstināta, tomēr nepārsniedza klīniskos pētījumos novērotās robežas. Pacientiem ar vieglu aknu bojājumu nav nepieciešama devas korekcija, tomēr pacienti rūpīgi jāuzrauga (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Mērena aknu bojājuma (B klase atbilstoši *Child-Pugh klasifikācijai*) vai smaga aknu bojājuma (C klase atbilstoši *Child-Pugh klasifikācijai*) ietekme uz tipranavīra vai ritonavīra atkārtotu devu farmakokinētiku līdz šim nav izvērtēta. Tipranavīrs ir kontrindicēts mērenu vai smagu aknu bojājumu gadījumā (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Konstatēts, ka iekšķīgi lietojamajam šķīdumam ir labāka bioloģiskā pieejamība nekā mīksto kapsulu zāļu formai.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksikoloģiskos pētījumus ar dzīvniekiem veica tikai ar tipranavīru (pelēm, žurkām un suņiem) un kopā ar ritonavīru (3,75:1 w/w rādītājs) žurkām un suņiem. Pētījumos, kuros lietoja tipranavīru kopā ar ritonavīru, neatklāja jebkādu papildus toksisku iedarbību, salīdzinot ar to, ko konstatēja tipranavīra monoterapijas toksikoloģiskos pētījumos.

Atkārtotu tipranavīra devu pētījumā visām sugām, kuras tika toksikoloģiski testētas, dominējošā iedarbība bija kuņģa un zarnu traktā (vemšana, mīksta vēdera izeja un caureja) un aknās (hipertrofija). Iedarbība bija atgriezeniska, pēc terapijas pārtraukšanas tā atgriezās normas robežās. Papildus izmaiņas ietver asiņošanu, lietojot lielas devas, žurkām (specifiski grauzējiem). Asiņošana, ko novēroja žurkām, ir saistīta ar pagarinātu protrombīna laiku (PT), aktivētu parciālā tromboplastīna laiku (APTT) un samazinātu dažu ar K vitamīnu saistītu faktoru darbību. Vienlaicīga tipranavīra un E vitamīna lietošana TPGS (d- alfatokoferola polietilēnglikola 1000 sukcināta) formā devā no 2,322 IU/m² un vairāk žurkām radīja nozīmīgu koagulācijas parametru efektu, asiņošanas un nāves gadījumu, palielinājumu. Tipranavīra preklīniskajos pētījumos ar suņiem iedarbība uz koagulācijas parametriem netika novērota. Tipranavīra un E vitamīna vienlaicīga lietošana suņiem nav pētīta.

Lielāko daļu šo efektu atkārtotu devu toksicitātes pētījumos varēja novērot tikai sistēmiskas iedarbības līmenī, kas bija ekvivalenta vai pat zemāka nekā iedarbība uz cilvēku, lietojot ieteicamās klīniskās devas.

In vitro pētījumos atklājās, ka tipranavīrs inhibē trombocītu agregāciju gadījumos, kad tiek lietoti cilvēku trombocīti (skatīt 4.4. apakšpunktu) un tromboksāna A₂ piesaisti *in vitro* šūnu modelī līmeņos, kas atbilstoši novērotai iedarbībai Aptivus un ritonavīru lietojušiem pacientiem. Šo atklājumu klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Tipranavīra pētījumā ar žurkām sistēmiskas iedarbības līmenī (AUC), kas bija ekvivalenta iedarbībai uz cilvēku, lietojot ieteicamās klīniskās devas, nenovēroja nevēlamu iedarbību uz pārošanos vai auglību. Lietojot tipranavīru mātītēm devās, kas nodrošina sistēmiskas iedarbības līmeni, kas līdzīgs vai zemāks par līmeni, ko nodrošina ieteicamās klīniskās devas, teratogēnisku iedarbību nekonstatēja. Tipranavīra iedarbības laikā uz žurkām, kas bija 0,8-reiz mazāka par iedarbību uz cilvēku, lietojot ieteicamās klīniskās devas, novēroja toksisku iedarbību uz augli (samazinātu kaulu osifikāciju un

augšanu). Pre- un postnatālās attīstības pētījumos ar tipranavīru žurkām novēroja aizkavētu mazuļu augšanu, lietojot māītei toksiskas devas, līdzvērtīgas 0,8-kārtīgai iedarbībai uz cilvēku.

Tipranavīra kancerogēneses pētījumos pelēm un žurkām konstatēja šīm sugām specifisku tumorogēneses potenciālu. Uzskata, ka tam nav klīniskas nozīmes. Testos *in vitro* un *in vivo* tipranavīram nekonstatēja ģenētiskas toksicitātes pierādījumus.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Kapsulas saturs

Makrogolglicerīna rīcinoleāts

Etilspirts

Kapril/kaprikskābes mono/diglicerīdi

Propilēnglikols

Attīrīts ūdens

Trometamols

Propilgallāts

Kapsulas apvalks

Želatīns

Sarkanais dzelzs oksīds (E172)

Propilēnglikols

Attīrīts ūdens

Speciālais sorbitā-glicerīna maisījums (d-sorbitā, 1,4 sorbitāns, mannīts un glicerīns)

Titāna dioksīds (E171)

Melnā tinte kapsulas apdrukai

Propilēnglikols

Melnais dzelzs oksīds (E172)

Polivinilacetāta ftalāts

Makrogols

Amonija hidroksīds

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

3 gadi.

Pēc iepakojuma atvēršanas: 60 dienas (temperatūrā līdz 25 °C) pēc pudelītes pirmās atvēršanas. Pacientam ieteicams pierakstīt atvēršanas datumu uz marķējuma un/vai kastītes.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2°C - 8°C).

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Augsta blīvuma polietilēna (ABPE) pudelītes ar bērniem neatveramu vāciņu, kas sastāv no divām daļām (ārējais un iekšējais apvalks no polipropilēna ar lokšņu celulozes/alumīnija oderi). Katrā pudelītē ir 120 mīkstās kapsulas.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai

Nav īpašu prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/05/315/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 25/10/2005
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 19/06/2015

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>.

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aptivus 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs ml šķīduma iekšķīgai lietošanai satur 100 mg tipranavīra (*tipranavirum*).

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Šķīdums iekšķīgai lietošanai.

Dzidrs, dzeltens, viskozs šķidrums.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Aptivus, kopā ar zemas devas ritonavīru, ir paredzēts kombinētai antiretrovirālai HIV-1 infekcijas terapijai 2 – 12 gadus veciem bērniem ar lielu ārstēšanas pieredzi un vīrusu rezistenci pret multipli proteāzes inhibitoriem. Aptivus lietojams tikai kā aktīvas kombinētas antiretrovirālas shēmas daļa pacientiem, kuriem nav citu ārstēšanas iespēju (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Pieņemot lēmumu Aptivus terapijas uzsākšanai, kopā ar zemas devas ritonavīru, uzmanīgi jāanalizē katra atsevišķa pacienta ārstēšanas vēsture un ar dažādiem preparātiem saistītu mutāciju raksturs. Aptivus lietošanas laikā vēlama genotipiska un fenotipiska testēšana (kad vien iespējams) un terapijas vēsture. Terapijas sākumā jāņem vērā mutāciju kombinācijas, kuras var negatīvi ietekmēt virulogisko reakciju uz Aptivus, gadījumos, kad tas nozīmēts kopā ar zemas devas ritonavīru (skatīt 5.1. apakšpunktu).

4.2. Devas un lietošanas veids

Aptivus vienmēr jālieto kopā ar zemas devas ritonavīru, kā farmakokinētikas uzlabotāju, kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem. Tāpēc, pirms uzsākt terapiju ar Aptivus, jāiepazīstas ar ritonavīra zāļu aprakstu (īpaši ar apakšpunktiem, kuros atspoguļotas kontrindikācijas, brīdinājumi un nevēlamās blakusparādības).

Aptivus jāordinē ārstam ar pieredzi HIV1 infekcijas ārstēšanā.

Aptivus un ritonavīru nevajadzētu lietot līdz šim neārstētiem pacientiem.

Devas

Ieteicamā deva bērniem (vecumā no 2 līdz 12 gadiem) ir 375 mg/m² Aptivus, lietots kopā ar 150 mg/m² ritonavīra, divreiz dienā. Deva bērniem nedrīkst pārsniegt 500 mg/200 mg devu.

Aptivus/ritonavīra deva (375 mg/m² Aptivus + 150 mg/m² ritonavīra)				
<u>BSA robežas</u> <u>(m²)</u>	<u>Aptivus</u> <u>deva (mg)</u>	<u>Aptivus</u> <u>tīlpums (ml)</u>	<u>Ritonavīra</u> <u>deva (mg)</u>	<u>Ritonavīra</u> <u>tīlpums</u> <u>(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>

Par 150 mg/m² divreiz dienā mazākas devas nedrīkst lietot, jo tās var mainīt kombinācijas efektivitātes raksturojumu.

Aptivus ir pieejams mīksto kapsulu veidā pieaugušajiem un pusaudžiem no 12 gadu vecuma (lūdzu, sīkāku informāciju meklējiet attiecīgajā zāļu aprakstā). Pacienti, kuri tiek ārstēti ar Aptivus un sasniedz 12 gadu vecumu, jāpāriet uz kapsulu zāļu formu (skatīt 4.4. un 5.1. apakšpunktu).

Aizmirstā deva

Pacienti jāiesaka lietot Aptivus un ritonavīru katru dienu, kā parakstījis ārsts. Pacienti jānorāda, ka gadījumā, ja devas lietošanas laiks nokavēts par vairāk nekā piecām stundām, ir jānogaida un pēc tam jālieto nākamā Aptivus un ritonavīra deva ierastajā plānotajā laikā. Pacienti jānorāda, ka gadījumā, ja devas lietošanas laiks nokavēts par mazāk nekā piecām stundām, nekavējoties jāņem nokavētā deva un pēc tam jālieto nākamā tipranavīra un ritonavīra deva ierastajā plānotajā laikā.

Aknu darbības traucējumi

Tipranavīrs metabolizējas ar aknu sistēmas starpniecību. Tāpēc aknu darbības traucējumi var pastiprināt tipranavīra iedarbību un pasliktināt drošības profilu. Tāpēc pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem (A klase atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai) Aptivus jālieto piesardzīgi, jāpalielina monitorēšanas biežums. Aptivus ir kontrindicēts pacientiem ar mēreniem vai smagiem aknu darbības traucējumiem (B vai C klase atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai) (skatīt 4.3., 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Nieru darbības traucējumi

Pacienti ar nieru bojājumiem nav nepieciešama devas pielāgošana (skatīt 4.4. un 5.2. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Aptivus drošums un efektivitāte, lietojot bērniem līdz 2 gadu vecumam, nav pierādīta. Dati nav pieejami.

Lietošanas veids

Iekšķīgai lietošanai

Aptivus šķīdums iekšķīgai lietošanai, lietots kopā ar mazas devas perorālo ritonavīra šķīdumu iekšķīgai lietošanai, jālieto ēšanas laikā (skatīt 5.2. apakšpunktu).

4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Pacienti ar mērenu vai spēcīgu aknu bojājumu (B vai C klase atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai).

Rifampicīna kombinācija ar Aptivus kopā ar mazu ritonavīra devu ir kontrindicēta (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Augu valsts preparāti, kas satur asinszāli (*Hypericum perforatum*), jo tie var būtiski pazemināt tipranavīra plazmas koncentrāciju un samazināt tipranavīra terapeitisko iedarbību (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Aptivus un zemas devas ritonavīra lietošana vienlaikus ar aktīvām vielām, kuru klīrenss atkarīgs no CYP3A un kurām paaugstināta plazmas koncentrācija saistīta ar nopietniem un/vai dzīvībai bīstamiem notikumiem. Pie šādām aktīvām vielām pieder antiaritmiskie līdzekļi (tādi kā amiodarons, bepridils, hinidīns), antihistamīna līdzekļi (tādi kā astemizols, terfenadīns), ergotamīna atvasinājumi (tādi kā dihidroergotamīns, ergonovīns, ergotamīns, metilergonovīns), kuņģa un zarnu motoriku ietekmējoši līdzekļi (tādi kā cisaprīds), antipsihotiskie līdzekļi (tādi kā pimozīds, sertindols, kvetiapīns, lurazidons), sedatīvie/miega līdzekļi (tādi kā perorāli nozīmētie midazolāms un triazolāms) un HMG-CoA reduktāzes inhibitori (tādi kā simvastatīns un lovastatīns) (skatīt 4.5. apakšpunktu). Arī alfa-1 adrenoreceptoru antagonista alfuzosīna un sildenafilīna lietošana, ja tie tiek lietoti plaušu arteriālās hipertensijas ārstēšanai. Bez tam, Aptivus un zemas devas ritonavīra lietošana vienlaikus ar citām zālēm, kuru klīrenss atkarīgs no CYP2D6, piemēram, antiaritmisko līdzekļu flekainīdu, propafenonu un metoprololu, ko lieto sirds mazspējas gadījumos (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem vienlaicīga kolhicīna un Aptivus/ritonavīra lietošana (skatīt 4.5. apakšpunktu).

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Aptivus jāordinē kopā ar zemas devas ritonavīru, lai nodrošinātu terapeitisko efektu (skatīt 4.2. apakšpunktu). Nepareizi ordinējot tipranavīru un ritonavīru, samazinās tipranavīra plazmas koncentrācija, kas var būt nepietiekama, lai sasniegtu vēlamu pretvīrusu iedarbību. Pacients atbilstoši jāinstruē.

Aptivus nevar izārstēt HIV-1 infekciju un AIDS. Pacientiem, kuri lieto Aptivus vai kādu citu antiretrovīrālu terapiju, var turpmāk attīstīties oportūnistiskas infekcijas un citas HIV-1 infekcijas komplikācijas.

Lai gan ir pierādīts, ka efektīva vīrusu supresija, lietojot pretretrovīrusu terapiju, būtiski mazina seksuālas transmisijas risku, nevar izslēgt noteiktu atlikušo risku. Jāveic piesardzības pasākumi transmisijas novēršanai saskaņā ar nacionālajām vadlīnijām.

Pāreja no Aptivus kapsulām uz šķīdumu iekšķīgai lietošanai

Aptivus kapsulas un šķīdums iekšķīgai lietošanai nav savstarpēji aizstājami. Salīdzinot ar kapsulām, tipranavīra kopējā iedarbība, lietojot to pašu devu šķīduma veidā iekšķīgai lietošanai, ir lielāka. Arī sastāvs šķīdumam iekšķīgai lietošanai atšķiras no kapsulu sastāva – īpaši pieminams ir lielais E vitamīna daudzums. Abi šie faktori var veicināt palielināto blakusparādību risku (veidu, sastopamības biežumu un/vai smaguma pakāpi). Tāpēc pacientiem nedrīkst nomainīt ārstēšanu ar Aptivus kapsulām uz Aptivus šķīdumu iekšķīgai lietošanai (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Pāreja no Aptivus šķīduma iekšķīgai lietošanai uz kapsulām

Aptivus šķīdums iekšķīgai lietošanai un kapsulas nav savstarpēji aizstājamas. Salīdzinot ar šķīdumu iekšķīgai lietošanai, tipranavīra kopējā iedarbība, lietojot to pašu devu kapsulu veidā, ir mazāka. Tomēr bērniem, kuri iepriekš ārstēti ar Aptivus šķīdumu iekšķīgai lietošanai un kļuvuši 12 gadus veci, jāpāriet uz kapsulām, īpaši tāpēc, ka kapsulām ir labvēlīgāks lietošanas drošuma raksturojums. Jāpiezīmē, ka pāreja no šķīduma iekšķīgai lietošanai uz Aptivus kapsulu zāļu formu varētu būt saistīta ar samazinātu kopējo iedarbību. Tāpēc pacientiem, kuri pāriet no Aptivus šķīduma iekšķīgai lietošanai uz kapsulām 12 gadu vecumā, ieteicams stingri kontrolēt viroloģisko atbildes reakciju pret viņu antiretrovirālo shēmu (skatīt 5.1. un 5.2. apakšpunktu).

Aknu slimības

Aptivus nedrīkst lietot pacienti ar mērenu vai spēcīgu aknu mazspēju (B vai C klase atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai). Šobrīd ir pieejams ierobežots datu daudzums par Aptivus lietošanu kopā ar zemas devas ritonavīru pacientiem ar B vai C hepatīta infekciju. Pacientiem ar hronisku B vai C hepatītu, kurus ārstē ar kombinētu antiretrovirālu terapiju, novēro palielinātu blakusparādību risku ar smagiem un potenciāli letāliem aknu bojājumiem. Šajā pacientu populācijā Aptivus jālieto tikai tad, ja gaidāmais labums atsver iespējamo risku, nepieciešama pastiprināta klīniskā un laboratoriskā uzraudzība. Ja vienlaikus nepieciešama pretvīrusu terapija B vai C hepatīta ārstēšanai, lūdzu, izlasiet arī šo produktu zāļu aprakstus.

Pacientiem ar viegliem aknu bojājumiem (A klase atbilstoši *Child-Pugh* klasifikācijai) nepieciešama rūpīga uzraudzība.

Pacientiem ar iepriekš eksistējošu aknu disfunkciju, tai skaitā hronisku aktīvu hepatītu, kombinētās terapijas laikā novēro palielinātu aknu funkcijas traucējumu biežumu, šādi pacienti jānovēro atbilstoši standarta praksei. Aptivus un ritonavīra lietošana jāpārtrauc, ja pacientiem ar iepriekš eksistējošu aknu slimību pasliktinās aknu funkcija.

Lietojot Aptivus kopā ar zemas devas ritonavīru, saņemti ziņojumi par klīnisku hepatītu un hepatīta dekompensāciju, ieskaitot arī dažus gadījumus ar letālām sekām. To parasti novēroja pacientiem ar progresējošu HIV saslimšanu, kuri vienlaikus lietoja vairākas zāles. Jāievēro piesardzība, lietojot Aptivus un ritonavīru pacientiem, kuriem anamnēzē ir aknu enzīmu izmaiņas vai hepatīts. Šādiem pacientiem pastiprināti jākontrolē paaugstinātie ALAT/AsAT rādītāji.

Terapiju ar Aptivus nedrīkst uzsākt pacientiem, kuriem ASAT vai ALAT pirms ārstēšanas 5 reizes pārsniedz augšējo normas robežu, ārstēšanu drīkst uzsākt, kad ASAT/ALAT stabilizējas vismaz zem pieckārtīgas augšējās normas robežas, ja vien gaidāmais labums nepārsniedz potenciālo risku.

Pacientiem, kuriem ASAT vai ALAT 10 reizes pārsniedz augšējo normas robežu vai terapijas laikā attīstās klīniska hepatīta pazīmes vai simptomi, terapija ar Aptivus jāpārtrauc. Ja konstatēts cits cēlonis (piemēram, akūts A, B vai C vīrusu hepatīts, žultsceļu slimība, citas zāles), pēc tam, kad ASAT/ALAT rādītāji atgriezušies normas robežās, jāapsver Aptivus atsākšanas iespēja.

Aknu funkcijas uzraudzība

Aknu testi jākontrolē pirms terapijas uzsākšanas, pēc divām, četrām nedēļām, līdz 24. nedēļai ik pēc četrām nedēļām, pēc tam ik pa 8-12 nedēļām. Pastiprināta uzraudzība (tas nozīmē pirms terapijas uzsākšanas, ik pa divām nedēļām pirmo trīs ārstēšanas mēnešu laikā, 48 nedēļas vienreiz mēnesī un pēc tam ik pa 8-12 nedēļām) nepieciešama, ja Aptivus kopā ar zemas devas ritonavīru ordinē pacientiem ar paaugstinātu ASAT un ALAT, vieglu aknu bojājumu, hronisku B vai C hepatītu vai citu aknu pamatslimību.

Līdz šim neārstēti pacienti

Pētījumā, kas tika veikts pieaugušiem pacientiem, kas līdz šim nebija saņēmuši antiretrovirālu terapiju, 500 mg tipranavīra un 200 mg ritonavīra lietošana divreiz dienā, salīdzinot ar lopinavīru un ritonavīru, bija saistīta ar ievērojamu (3. un 4. smaguma pakāpes) transamināžu līmeņa paaugstināšanos bez efektivitātes priekšrocībām (zemākas efektivitātes tendence). Šis pētījums tika pārtraukts priekšlaikus pēc 60 nedēļām.

Tādēļ tipranavīru ar ritonavīru nevajadzētu lietot līdz šim neārstētiem pacientiem.

Nieru darbības traucējumi

Tā kā tipranavīra nieru klirens ir niecīgs, paaugstināta plazmas koncentrācija pacientiem ar nieru bojājumu nav gaidāma.

Hemofilija

Pacientiem ar A un B tipa hemofiliju terapijas laikā ar proteāzes inhibitoriem ziņots par pastiprinātu asiņošanu, tai skaitā spontānām ādas hematomām un hemartrozēm. Dažiem pacientiem papildus ordinēja VIII faktoru. Vairāk nekā pusē no ziņotajiem gadījumiem, kad terapijas tika pārtraukta, terapiju ar proteāzes inhibitoriem turpināja vai atsāka. Cēloņsakarība tika noteikta, taču darbības mehānisms netika izskaidrots. Tāpēc hemofilijas pacientiem jābūt informētiem par pastiprinātas asiņošanas iespēju.

Asiņošana

RESIST dalībniekiem, kuri saņēma Aptivus un ritonavīru bija palielināta asiņošanas tendence; pēc 24 nedēļām relatīvais risks bija 1,98 (95% CI= 1,03; 3,80). 48. nedēļā relatīvais risks samazinājās līdz 1,27 (95% CI=0,76; 2,12). Asiņošana bija neregulāra, koagulācijas parametru atšķirības starp terapijas grupām nenovēroja. Šīs atrades nozīme tiek tālāk monitorēta.

Ziņots par letālu un neletālu intrakraniālu asiņošanu (IKA) pacientiem, kas saņem Aptivus, daudziem no viņiem bijis cits medicīniskais traucējums vai viņi vienlaikus saņēmuši zāles, kas varētu būt izraisījušas vai veicinājušas šo asiņošanu. Tomēr dažos gadījumos Aptivus nozīmi nevar izslēgt. Pacientiem kopumā vai pirms IKA rašanās nenovēroja patoloģiskus hematoloģiskus vai asinsreces rādītājus. Tādēļ ar Aptivus ārstētiem pacientiem pagaidām nav indicēta obligāta asinsreces raksturlielumu noteikšana.

Palielināts IKA risks iepriekš novērots progresējoša HIV/AIDS slimniekiem, piemēram, pacientiem, kas ārstēti Aptivus klīniskajos pētījumos.

Ekspērimētos *in vitro* konstatēja, ka tipranavīrs aizkavē cilvēka trombocītu agregāciju tādā pašā līmenī, kā pacientiem, kas saņēma terapiju ar Aptivus un ritonavīru.

E vitamīna un tipranavīra vienlaicīga lietošana žurkām palielināja tipranavīra izraisītos asiņošanas efektus (skatīt 5.3. apakšpunktu „Preklīniskie dati par drošumu”).

Aptivus kopā ar zemas devas ritonavīru piesardzīgi lietojams pacientiem, kam var būt palielināts asiņošanas risks traumas, operācijas vai cita medicīniska stāvokļa dēļ vai kas saņem asiņošanas risku palielinošas zāles, piemēram, prettrombocītu līdzekļus un antikoagulantus, vai kas papildus lieto E vitamīnu. Pacientiem, kuri lieto Aptivus šķīdumu iekšķīgai lietošanai, jāiesaka papildus nelietot E vitamīnu.

Ķermeņa masa un vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Šīs izmaiņas daļēji var būt saistītas ar slimības kontroli un ar dzīvesveidu. Dažos gadījumos iegūti pierādījumi par terapijas ietekmi uz lipīdu līmeni, bet nav pārliecinošu pierādījumu, kas ķermeņa masas palielināšanos ļautu saistīt ar kādu noteiktu ārstēšanas līdzekli. Par lipīdu un glikozes līmeņa kontroli asinīs sniegta atsauce uz oficiālām HIV ārstēšanas vadlīnijām. Lipīdu līmeņa traucējumi jāārstē atbilstoši klīniskām indikācijām.

Imūnās reaktivācijas sindroms

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu, uzsākot kombinētu antiretrovirālo terapiju (KART), var parādīties iekaisuma reakcijas pret asimptomātiskiem vai reziduāliem oportunistiskiem patogēniem mikroorganismiem un izraisīt nopietnas klīniskas patoloģijas vai pasliktināt simptomus. Tipiskos gadījumos šādas reakcijas var novērot dažu pirmo nedēļu vai mēnešu laikā pēc KART uzsākšanas. Nozīmīgi piemēri ir citomegalovīrusu retinīts, ģeneralizēta un/vai fokāla mikobaktēriju infekcija un *pneumocystis* pneimonija. Jebkurš iekaisuma simptoms ir jāizvērtē; ja nepieciešams,

jāuzsāk terapija. Klīniskos pētījumos ar Aptivus, lietojot kopā ar zemas devas ritonavīru, novēroja *herpes simplex* un *herpes zoster* reaktivāciju.

Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā *Graves* slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi imūnsistēmas reaktivācijas sakarībā; tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas.

Izsitumi

Subjektiem, kuri lietoja Aptivus kopā ar zemas devas ritonavīru, ziņots par viegliem un mēreniem izsitumiem, ieskaitot nātreni, makulopapulārus izsitumus un fotosensitivitāti. III fāzes pētījumā 15,5% vīriešu un 20,5% sieviešu, kas lietoja Aptivus un zemas devas ritonavīru, pēc 48 nedēļām novēroja dažāda veida izsitumus. Vienā mijiedarbības pētījumā ar veselām brīvprātīgām sievietēm, kuras lietoja vienu etinilestradiola devu ar sekojošu Aptivus kopā ar zemas devas ritonavīru, 33% sieviešu novēroja izsitumus. Gan vīriešiem, gan sievietēm, kuri lietoja Aptivus kopā ar zemas devas ritonavīru, izsitumus novēroja vienlaikus ar sāpēm vai stīvumu locītavās, žņaugšanas sajūtu kaklā vai vispārēju niezi. Klīniskā pētījumā bērniem izsitumu sastopamība (visu pakāpju, jebkādas cēloniskās sakarības) 48 ārstēšanas nedēļās bija lielāka nekā pieaugušiem pacientiem.

Osteonekroze

Tiek ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar progresējošu HIV-slimību un/vai pacientiem, kuri ilgstoši saņēmuši kombinēto pretretrovīrusu terapiju (*combination antiretroviral therapy - CART*), lai gan tiek uzskatīts, ka etioloģiju nosaka vairāki faktori (tai skaitā kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smaga imūnsupresija, palielināts ķermeņa masas indekss). Ja rodas locītavu smeldze un sāpes, locītavu stīvums vai kļūst apgrūtinātas kustības, pacientam jāiesaka konsultēties ar ārstu.

Mijiedarbība

Mijiedarbības profils, lietojot tipranavīru kopā ar zemas devas ritonavīru, ir komplekss. Darbības mehānisma un tipranavīra mijiedarbību veicinošo faktoru iespējamā mehānisma aprakstu skatīt 4.5. apakšpunktā.

Abakavīrs un zidovudīns

Vienlaikus lietojot Aptivus kopā ar zemas devas ritonavīru un zidovudīnu vai abakavīru, novēro izteiktu šo nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoru (NRTI) plazmas koncentrācijas samazināšanos. Tāpēc nav ieteicams lietot zidovudīnu vai abakavīru vienlaikus ar Aptivus kopā ar zemas devas ritonavīru, izņemot gadījumus, kad nav pieejami citi NRTI, kas būtu piemēroti pacienta ārstēšanai (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Proteāzes inhibitori

Vienlaikus lietojot Aptivus kopā ar zemas devas ritonavīru un proteāzes inhibitorus amprenavīru, lopinavīru vai sahinavīru (katrs no tiem kopā ar zemas devas ritonavīru) abpusēji pastiprinošā režīmā, novēro izteiktu šo proteāzes inhibitoru plazmas koncentrācijas samazināšanos. Nozīmīgu atazanavīra un izteiktu tipranavīra un ritonavīra plazmas koncentrācijas palielināšanos novēroja lietojot Aptivus kopā ar zemas devas ritonavīru un atazanavīru vienlaikus. (skatīt 4.5. apakšpunktu). Šobrīd nav pieejami dati par tipranavīra un zemas devas ritonavīra mijiedarbību ar citiem proteāzes inhibitoriem, izņemot augšminētos. Tāpēc nav ieteicams lietot tipranavīru kopā ar zemas devas ritonavīru vienlaikus ar proteāzes inhibitoriem

Perorālie kontraceptīvie līdzekļi un estrogēni

Tā kā etinilestradiola līmenis ir samazināts, nav ieteicams vienlaikus lietot Aptivus un ritonavīru. Ja estrogēnus saturoši perorālie kontraceptīvie līdzekļi tiek lietoti vienlaikus ar Aptivus un zemas devas ritonavīru (skatīt 4.5. apakšpunktu), jālieto alternatīvas vai papildus kontraceptīvās metodes. Pacientes, kuras hormonu aizstājterapijā lieto estrogēnus, klīniski jānovēro attiecībā uz estrogēna deficīta pazīmēm. Sievietēm, kuras lieto estrogēnus, var būt palielināts mazāk būtisku izsitumu risks.

Pretkrampju līdzekļi

Jāievēro piesardzība izrakstot karbamazepīnu, fenobarbitālu un fenitoīnu. Sakarā ar samazinātu tipranavīra plazmas koncentrāciju, Aptivus efektivitāte var samazināties pacientiem, kas vienlaicīgi lieto šīs zāles.

Halofantrīns, lumefantrīns

Aptivus kopā ar zemas devas ritonavīru neiesaka lietot vienlaikus ar halofantrīnu un lumefantrīnu, to metaboliskā profila un palielinātā *torsades de pointes* riska dēļ.

Flutikazons

Tipranavīru kopā ar zemas devas ritonavīru neiesaka lietot vienlaikus ar flutikazonu vai citiem glikokortikoidiem, kas metabolizējas ar CYP3A4 starpniecību, ja vien gaidāmais labvēlīgais efekts no ārstēšanas nepārsniedz sistēmiskas kortikosteroīdu iedarbības risku, ieskaitot Kušinga sindromu un adrenālu supresiju (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Atorvastatīns

Tipranavīrs kopā ar zemas devas ritonavīru palielina atorvastatīna plazmas koncentrāciju (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tāpēc šādu kombināciju neiesaka lietot. Jāapsver citu HMG-CoA reduktāzes inhibitoru, kā pravastatīns, fluvastatīns vai rosuvastatīns, lietošanas iespēja (skatīt 4.5. apakšpunktu). Tomēr, ja pacienta specifiskai ārstēšanai nepieciešams atorvastatīns, tā lietošana jāsāk ar mazāko devu, un nepieciešama īpaši rūpīga uzraudzība.

Omeprazols un citi protonu sūkņa inhibitori

Aptivus un ritonavīra un omeprazola, esomeprazola vai cita protonu sūkņa inhibitora kombināciju neiesaka lietot (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Kolhicīns

Pacientiem ar normālu nieru un aknu darbību vienlaicīgas lietošanas gadījumā ir ieteicams samazināt kolhicīna devu vai pārtraukt kolhicīna lietošanu (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Salmeterols

Salmeterola un Aptivus, kas lietots kopā ar mazu ritonavīra devu, vienlaicīga lietošana nav ieteicama (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Bosentāns

Bosentāna izteiktās hepatotoksicitātes un ar Aptivus, kas lietots kopā ar mazu ritonavīra devu, saistītās iespējamās palielinātās aknu toksicitātes dēļ šī kombinācija nav ieteicama.

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

Aptivus un zemas devas ritonavīra mijiedarbības profils ir komplekss, tāpēc tos lietojot nepieciešama īpaša uzmanība, sevišķi kombinācijā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem.

Mijiedarbības pētījumi veikti tikai pieaugušajiem.

Tipranavīra metaboliskais profils

Tipranavīrs ir citohroma P450 CYP3A substrāts, ierosinātājs un inhibitors. Lietojot vienlaikus ar ritonavīru ieteicamā devā (skatīt 4.2. apakšpunktu), novēro tīru P450 CYP3A inhibīciju. Lietojot Aptivus un zemas devas ritonavīru vienlaikus ar līdzekļiem, ko primāri metabolizē CYP3A, var izmainīties tipranavīra vai citu līdzekļu plazmas koncentrācija, kas var izmainīt to terapeitisko efektu un blakusparādības (potenciālo līdzekļu uzskaitījumu un sīkāku izklāstu skatīt zemāk). Līdzekļi, kuru lietošana gaidāmās mijiedarbības un būtisku nevēlamu reakciju potenciāla dēļ ir kontraindicēta, uzskaitīti 4.3. apakšpunktā, bet sīkāk aprakstīti šajā apakšpunktā.

Tika veikts jaukts pētījums ar 16 veselīgiem brīvprātīgiem, nozīmējot divreiz dienā 500 mg tipranavīra un 200 mg ritonavīra kapsulas 10 dienas, lai izvērtētu tīro efektu uz aknu CYP 1A2 (kofeīna), 2C9 (varfarīna), 2D6 (dekstrometorfāna), abu zarnu/aknu CYP 3A4 (midazolāma) un P-glikoproteīna (P-

gp) (digoksīna) aktivitāti. Stabilā stāvoklī bija ievērojama CYP 1A2 indukcija un neliela CYP 2C9 indukcija. Tika novērota pārliecinoša CYP 2D6 un abu- aknu un zarnu CYP 3A4 aktivitātes kavēšana. P-gp aktivitāte tiek nopietni inhibēta pēc pirmās devas, bet stabilā stāvoklī nomākums bija neliels. No šī pētījuma izrietošie praktiskie ieteikumi ir aprakstīti zemāk. Šis pētījums tika veikts arī ar Aptivus šķīdumu iekšķīgai lietošanai 500 mg un ritonavīru 200 mg, un tika konstatēta tāda pati CYP P450 un P-gp mijiedarbība kā Aptivus kapsulām 500 mg un ritonavīram 200 mg. Ņemot vērā šī pētījuma rezultātus, Aptivus šķīdumam iekšķīgai lietošanai varētu būt gaidāms līdzīgs mijiedarbības raksturojums kā kapsulām.

Pētījumos ar cilvēka aknu mikrosomām konstatēja, ka tipranavīrs inhibē CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 un CYP 2D6. Potenciālais tipranavīra un ritonavīra tīrais efekts uz CYP 2D6 ir inhibīcija, jo ritonavīrs ir arī CYP 2D6 inhibitors. Tipranavīra un ritonavīra tīrais efekts uz CYP 1A2, CYP 2C9 un CYP 2C19 *in vivo*, pateicoties iepriekš minētajam pētījumam, norāda stimulējošu tipranavīra un ritonavīra potenciālu uz CYP 1A un mazāk izteiktu uz CYP 2C9 un P-gp pēc dažu dienu ārstēšanas. Nav pieejami dati, kas pierādītu, vai tipranavīrs inhibē vai ierosina glikuronozila transferāzes.

Pētījumi *in vitro* norāda, ka tipranavīrs ir substrāts un arī P-glikoproteīna (P-gp) inhibitors.

Ir grūti paredzēt Aptivus un zemas devas ritonavīra tīro efektu uz CYP3A un P-gp duālo substrātu perorālo biopieejamību un plazmas koncentrāciju. Tīrais efekts mainīsies atkarībā no vienlaikus lietoto vielu relatīvās afinitātes pret CYP3A un P-gp, kā arī intestinālā pirmā loka metabolisma/noplūdes pakāpes.

Lietojot vienlaikus Aptivus un līdzekļus, kas ierosina CYP3A un/vai P-gp, var samazināties tipranavīra koncentrācija un tā terapeitiskais efekts (līdzekļu uzskaitījumu un raksturojumu skatīt zemāk). Vienlaikus lietojot Aptivus un līdzekļus, kas inhibē P-gp, var palielināties tipranavīra plazmas koncentrācija.

Turpmāk tabulā ir sniegts pārskats par zināmo vai teorētiski iespējamo mijiedarbību ar noteiktiem pretretrovīrusu līdzekļiem un ne-pretretrovīrusu zālēm.

Mijiedarbības tabula

Tabulā ir sniegta informācija par mijiedarbību starp Aptivus un vienlaikus lietotām zālēm (pieaugums ir apzīmēts ar “↑”, samazinājums — ar “↓”, izmaiņu neesamība — ar “↔”, vienreiz dienā — ar “QD”, divreiz dienā — ar “BID”).

Ja vien nav norādīts citādi, tālāk minētie pētījumi veikti ar ieteicamajām Aptivus/r devām (tas ir, 500/200 mg BID). Tomēr daži farmakokinētiskās mijiedarbības pētījumi netika veikti ar šo ieteicamo devu. Neraugoties uz to, daudzu šo mijiedarbības pētījumu rezultātus var ekstrapolēt uz ieteicamo devu, jo lietotās devas (piemēram, TPV/r 500/100 mg, TPV/r 750/200 mg) deva galējās enzīmu indukcijas un inhibīcijas vērtības un atbilda ieteicamajai Aptivus/r devai.

Zāles pēc terapeitiskās grupas	Mijiedarbības ģeometriskās vidējās izmaiņas (%)	Ieteikumi attiecībā uz vienlaicīgu lietošanu
Pretinfekcijas līdzekļi		
Pretretrovīrusu līdzekļi		
Nukleozīdu un nukleotīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NRTI)		
Tā kā nukleozīdu un nukleotīdu analogi būtiski neietekmē P450 enzīmu sistēmu, nav nepieciešama Aptivus devas pielāgošana, lietojot to vienlaikus ar šiem līdzekļiem.		
Abakavīrs 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Abakavīra C _{max} ↓ 46% Abakavīra AUC ↓ 36% Šī pazeminājuma klīniskā nozīme nav noskaidrota, taču iespējama abakavīra efektivitātes samazināšanās.	Aptivus un ritonavīra nelielās devās vienlaicīga lietošana ar abakavīru nav ieteicama, izņemot gadījumos, kad nav pieejami citi pacienta aprūpei piemēroti NRTI. Šādos gadījumos var ieteikt pielāgot abakavīra devu (skatīt 4.4.

	Mehānisms nav zināms.	apakšpunktu).
Didanozīns 200 mg BID, ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg BID) — 125 mg BID, < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Didanozīna C _{max} ↓ 43% Didanozīna AUC ↓ 33% Didanozīna C _{max} ↓ 24% Didanozīna AUC ↔ Šīs didanozīna koncentrācijas pazemināšanās klīniskā nozīme nav noskaidrota. Mehānisms nav zināms.	Starp zarnās šķīstošā didanozīna un Aptivus mīksto kapsulu, ko lieto kopā ar ritonavīru nelielās devās, jāievēro vismaz 2 stundu starplaiks, lai novērstu zāļu formu nesaderību.
Emtricitabīns Mijiedarbības pētījumi nav veikti	Nav iespējams pilnībā izslēgt iespējamu mijiedarbību ar nieru transportsistēmām.	Pacientiem ar normālu nieru darbību deva nav jāpielāgo. Pirms sākt vienlaicīgu emtricitabīna un Aptivus/ritonavīra lietošanu, jānovērtē pacienta nieru darbība.
Lamivudīns 150 mg BID ((TPV/r 750/100 mg BID)	Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav novērota.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Stavudīns 40 mg BID ≥ 60 kg; 30 mg BID < 60 kg ((TPV/r 750/100 mg BID)	Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav novērota.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Zidovudīns 300 mg BID ((TPV/r 750/100 mg BID)	Zidovudīna C _{max} ↓ 49% Zidovudīna AUC ↓ 36% Šī pazeminājuma klīniskā nozīme nav noskaidrota, taču iespējama zidovudīna efektivitātes samazināšanās. Mehānisms nav zināms.	Aptivus un ritonavīra nelielās devās vienlaicīga lietošana ar zidovudīnu nav ieteicama, izņemot gadījumos, kad nav pieejami citi pacienta aprūpei piemēroti NRTI. Šādos gadījumos rekomendācijas par zidovudīna devas pielāgošanu nevar sniegt (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Tenofovīrs 300 mg QD ((TPV/r 750/200 mg BID)	Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav novērota.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitori (NNRTI)		
Efavirens 600 mg QD	Klīniski nozīmīga mijiedarbība nav novērota.	Devas pielāgošana nav nepieciešama.
Etravirīns	Etravirīna C _{max} ↓ 71% Etravirīna AUC ↓ 76% Etravirīna C _{min} ↓ 82% Vienlaicīga Aptivus/ritonavīra lietošana ir samazinājusi etravirīna iedarbību, un tas var izteikti traucēt viroloģisko atbildreakciju uz etravirīnu.	Vienlaicīga etravirīna un Aptivus/ritonavīra lietošana nav ieteicama.
Nevirapīns Mijiedarbības pētījumi nav veikti	Ierobežota apjoma dati no IIa fāzes pētījuma, kurā piedalījušies ar HIV inficēti pacienti, ļauj domāt, ka būtiska mijiedarbība starp nevirapīnu un TPV/r nav paredzama. Turklāt pētījumā ar TPV/r un citu NNRTI (efavirensu)	Devas pielāgošana nav nepieciešama.

	nav konstatēta nekāda klīniski nozīmīga mijiedarbība (skatīt iepriekš).	
Rilpivirīns Mijiedarbības pētījumi nav veikti	Ir novērots, ka pēc rilpivirīna lietošanas vienlaikus ar dažiem proteāzes inhibitoriem, kas papildināti ar ritonavīru, plazmā ir palielinājusies rilpivirīna koncentrācija.	Rilpivirīnu lietojot vienlaikus ar Aptivus/ritonavīru, ir ieteicams rūpīgi kontrolēt rilpivirīna toksicitāti un, iespējams, pielāgot tā devu.
Proteāzes inhibitori (PI)		
<u>Saskaņā ar spēkā esošajām ārstēšanas vadlīnijām dubulta terapija ar proteāzes inhibitoriem parasti nav ieteicama</u>		
Amprenavīrs/ritonavīrs 600/100 mg BID	Amprenavīra C_{max} ↓ 39% Amprenavīra AUC ↓ 44% Amprenavīra C_{min} ↓ 55% Šīs amprenavīra koncentrācijas pazemināšanās klīniskā nozīme nav noskaidrota. Mehānisms nav zināms.	Aptivus un ritonavīru nelielās devās kombinācijā ar amprenavīru/ritonavīru lietot neiesaka. Tomēr, ja šādu kombināciju uzskata par nepieciešamu, ļoti ieteicams kontrolēt amprenavīra koncentrāciju plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Atazanavīrs/ritonavīrs 300/100 mg QD (TPV/r 500/100 mg BID)	Atazanavīra C_{max} ↓ 57% Atazanavīra AUC ↓ 68% Atazanavīra C_{min} ↓ 81% Mehānisms nav zināms. Tipranavīra C_{max} ↑ 8% Tipranavīra AUC ↑ 20% Tipranavīra C_{min} ↑ 75% Atazanavīrs/ritonavīrs inhibē CYP 3A4, bet tipranavīrs/r inducē.	Aptivus un ritonavīru nelielās devās kombinācijā ar atazanavīru/ritonavīru lietot neiesaka. Ja vienlaicīga lietošana tomēr ir nepieciešama, stingri ieteicams rūpīgi novērot tipranavīra drošuma rādītājus un atazanavīra koncentrāciju plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Lopinavīrs/ritonavīrs 400/100 mg BID	Lopinavīra C_{max} ↓ 47% Lopinavīra AUC ↓ 55% Lopinavīra C_{min} ↓ 70% Šīs lopinavīra koncentrācijas pazemināšanās klīniskā nozīme nav noskaidrota. Mehānisms nav zināms.	Aptivus un ritonavīru nelielās devās kombinācijā ar lopinavīru/ritonavīru lietot neiesaka. Tomēr, ja šādu kombināciju uzskata par nepieciešamu, ļoti ieteicams kontrolēt lopinavīra koncentrāciju plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Sahinavīrs/ritonavīrs 600/100 mg QD	Sahinavīra C_{max} ↓ 70% Sahinavīra AUC ↓ 76% Sahinavīra C_{min} ↓ 82% Šīs sahinavīra koncentrācijas pazemināšanās klīniskā nozīme nav noskaidrota. Mehānisms nav zināms.	Aptivus un ritonavīru nelielās devās kombinācijā ar sahinavīru/ritonavīru lietot neiesaka. Tomēr, ja šādu kombināciju uzskata par nepieciešamu, ļoti ieteicams kontrolēt sahinavīra koncentrāciju plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Iepriekš neminētie proteāzes inhibitori	Informācija par tipranavīru, lietota kopā ar ritonavīru mazās devās, mijiedarbību ar iepriekš neminētajiem proteāzes	Kombinācija ar Aptivus, lietota kopā ar ritonavīru nelielās devās, nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu)

	inhibitoriem, pašlaik nav pieejama.	
Šūnu saplūšanas inhibitori		
Enfuvirtīds Mijiedarbības pētījumi nav veikti.	Pētījumos, kuros tipranavīrs, kopā ar ritonavīru nelielās devās tika lietots kombinācijā ar enfuvirtīdu vai bez tā, ir novērots, ka tipranavīra līdzsvara koncentrācija plazmā pacientiem, kuri saņēma enfuvirtīdu, bija par 45 % augstāka nekā pacientiem, kuri nesaņēma enfuvirtīdu. Informācija par AUC un C_{max} parametriem nav pieejama. Farmakokinētiskā mijiedarbība no darbības mehānisma viedokļa nav paredzama, un kontrolētā mijiedarbības pētījumā mijiedarbība nav apstiprināta.	Novēroto datu klīniskā nozīme, jo īpaši attiecībā uz tipranavīra un ritonavīra drošuma profilu, pagaidām nav zināma. Tomēr klīniskie dati no RESIST pētījumiem neliecina par jebkādam būtiskām tipranavīra un ritonavīra drošuma profila izmaiņām, lietojot kombinācijā ar enfuvirtīdu, salīdzinājumā ar pacientiem, kas ārstēti ar tipranavīru un ritonavīru bez enfuvirtīda.
Integrāzes saites pārneses inhibitori		
Raltegravīrs 400 mg BID	Raltegravīra C_{max} ↔ Raltegravīra AUC 0-12 ↔ Raltegravīra C12: ↓ 45% Neskatoties uz C12 samazināšanos gandrīz uz pusi, iepriekšējos klīniskajos pētījumos ar šo kombināciju nav iegūti pierādījumi par traucētu iznākumu. Uzskata, ka darbības mehānisms ir tipranavīra/r izraisītā glikuronoziltransferāzes indukcija.	Nekāda īpaša devas pielāgošana netiek ieteikta.
Farmakokinētikas paātrinātājs		
Kobicistats un kobicistatu saturošas zāles	Pēc vienlaicīgas lietošanas tipranavīra un kobicistata iedarbība ir ievērojami mazāka nekā lietojot ar mazu ritonavīra devu papildinātu tipranavīru.	Aptivus/ritonavīru nedrīkst lietot vienlaikus ar kobicistatu vai to saturošām zālēm.
Zāles pret HIV		
Boceprevīrs Mijiedarbības pētījumi nav veikti	Farmakokinētikas pētījumā ar veselīgiem brīvprātīgajiem boceprevīrs samazināja ritonavīra un dažu ar ritonavīru papildinātu proteāzes inhibitoru iedarbību. Pēc lietošanas vienlaikus ar lopinavīru vai darunavīru, kas papildināts ar ritonavīru, samazinājās boceprevīra iedarbība. Vienlaicīgas lietošanas laikā šāda zāļu mijiedarbība var samazināt HIV proteāzes inhibitoru un/vai boceprevīra efektivitāti.	Boceprevīra lietošana vienlaikus ar Aptivus/ritonavīru nav ieteicama.
Telaprevīrs Mijiedarbības pētījumi nav veikti	Telaprevīru aknās metabolizē CYP3A4, un telaprevīrs ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts, tomēr metabolismā var būt iesaistīti arī citi enzīmi. Kad	Telaprevīra lietošana vienlaikus ar Aptivus/ritonavīru nav ieteicama.

	Aptivus/ritonavīrs tiek lietots vienlaikus ar telaprevīru, ir paredzama tā iedarbības samazināšanās vai palielināšanās. Telaprevīra ietekme uz proteāzes inhibitora, kas papildināts ar ritonavīru, līmeni plazmā ir heterogēna un atkarīga no proteāzes inhibitora veida. Tādēļ nav iespējams izslēgt nozīmīgas Aptivus iedarbības pārmaiņas.	
Pretsēnišu līdzekļi		
Flukonazols , 200 mg QD (1. dienā), pēc tam 100 mg QD	Flukonazols ↔ Tipranavīra C_{max} ↑ 32% Tipranavīra AUC ↑ 50% Tipranavīra C_{min} ↑ 69% Mehānisms nav zināms	Devas pielāgošana netiek ieteikta. Flukonazola devas >200 mg dienā netiek ieteiktas.
Itrakonazols Ketokonazols Mijiedarbības pētījums nav veikts	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, ir paredzams, ka tipranavīrs, lietots kopā ar ritonavīru nelielās devās, varētu paaugstināt itrakonazola vai ketokonazola koncentrāciju. Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, tipranavīra vai ritonavīra koncentrācija var paaugstināties, ja vienlaikus tiek lietots itrakonazols vai ketokonazols.	Itrakonazols vai ketokonazols jālieto piesardzīgi (nav ieteicamas devas >200 mg dienā).
Vorikonazols Mijiedarbības pētījumi nav veikti.	Tā kā vorikonazola metabolismā ir iesaistītas vairākas CYP izoenzīmu sistēmas, ir grūti prognozēt tā mijiedarbību ar tipranavīru, kas lietots kopā ar ritonavīru nelielās devās.	Pamatojoties uz zināmo vorikonazola mijiedarbību ar nelielās devās lietotu ritonavīru (skatīt vorikonazola aprakstu), no tipranavīra/r un vorikonazola vienlaicīgas lietošanas jāizvairās, ja vien vorikonazola lietošana pacientam nav pamatota ar ieguvuma un riska attiecības novērtējumu.
Pretpodagras līdzekļi		
Kolhicīns Mijiedarbības pētījumi nav veikti	Ņemot vērā teorētiskos apsvērumus, kolhicīna koncentrācija var palielināties, vienlaikus lietojot tipranavīru un ritonavīru mazā devā, jo tipranavīrs/ritonavīrs inhibē CYP3A un P-gp. Tomēr nevar izslēgt kolhicīna koncentrācijas samazināšanos, jo gan tipranavīrs, gan ritonavīrs var inducēt CYP3A un P-gp. Kolhicīns ir CYP3A4 un P-gp	Ja pacienti ar normālu nieru vai aknu darbību jāārstē ar Aptivus/ritonavīru, ieteicams samazināt kolhicīna devu vai pārtraukt ārstēšanu ar kolhicīnu (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja pacienti, kam ir nieru vai aknu darbības traucējumi, tiek ārstēti ar Aptivus/ritonavīru, vienlaicīga kolhicīna lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

	(zarnu izplūdes transporta olbaltumvielas) substrāts.	
Antibiotikas		
Klaritromicīns 500 mg BID	<p>Klaritromicīna C_{max} ↔ Klaritromicīna AUC ↑ 19% Klaritromicīna C_{min} ↑ 68%</p> <p>14-OH-klaritromicīna C_{max} ↓ 97% 14-OH-klaritromicīna AUC ↓ 97% 14-OH-klaritromicīna C_{min} ↓ 95%</p> <p>Tipranavīra C_{max} ↑ 40% Tipranavīra AUC ↑ 66% Tipranavīra C_{min} ↑ 100%</p> <p>Tipranavīrs/r inhibē CYP3A4 un klaritromicīns inhibē P-gp (zarnu izplūdes transporta sistēmu).</p>	<p>Lai gan klaritromicīna parametru izmaiņas neuzskata par klīniski nozīmīgām, ārstējot <i>Haemophilus influenzae</i> izraisītas infekcijas, kuru gadījumā visaktīvākais ir 14-OH metabolīts, jāņem vērā tā AUC samazināšanās. Tipranavīra C_{min} pieaugums var būt klīniski nozīmīgs. Pacienti, kuri lieto klaritromicīnu devās virs 500 mg divreiz dienā, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai viņiem nerodas klaritromicīna un tipranavīra toksicitātes pazīmes. Attiecībā uz pacientiem ar nieru darbības traucējumiem jāapsver nepieciešamība samazināt klaritromicīna devu (skatīt informāciju par klaritromicīnu un ritonavīru).</p>
Rifabutīns 150 mg QD	<p>Rifabutīna C_{max} ↑ 70% Rifabutīna AUC ↑ 190% Rifabutīna C_{min} ↑ 114%</p> <p>25-O-deacetilrifabutīna C_{max} ↑ 3,2 reizes 25-O-deacetilrifabutīna AUC ↑ 21 reizi 25-O-deacetilrifabutīna C_{min} ↑ 7,8 reizes</p> <p>Tipranavīrs/r inhibē CYP 3A4.</p> <p>Tipranavīra farmakokinētisko parametru būtiskas izmaiņas nenovēro.</p>	<p>Ieteicama rifabutīna devas samazināšana vismaz par 75 % no parastās devas, kas ir 300 mg dienā (tas ir, 150 mg katru otro dienu vai trīs reizes nedēļā). Pacienti, kuri saņem rifabuīnu un Aptivus, kas tiek lietots kopā ar ritonavīru nelielās devās, rūpīgi jānovēro, lai konstatētu, vai viņiem nerodas ar rifabutīna terapiju saistītās nevēlamās blakusparādības. Var būt nepieciešama tālāka devas samazināšana.</p>
Rifampicīns	<p>Proteāzes inhibitoru un rifampicīna vienlaicīga lietošana būtiski pazemina proteāzes inhibitoru koncentrāciju. Gadījumā, ja tipranavīru, ko lieto kopā ar ritonavīru nelielās devās, lieto vienlaicīgi ar rifampicīnu, ir paredzama par optimālo zemāka tipranavīra koncentrācija, kā rezultātā var izpalikt viroloģiskā atbildreakcija un, iespējams, veidoties rezistence pret tipranavīru.</p>	<p>Aptivus, ko lieto kopā ar ritonavīru nelielās devās, un rifampicīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Jāapsver iespēja lietot citus antimikobakteriālos līdzekļus, piemēram, rifabuīnu.</p>
Līdzekļi pret malāriju		
Halofantrīns Lumefantrīns Mijiedarbības pētījums nav	<p>Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, ir paredzams, ka tipranavīrs, lietojot kopā ar mazām</p>	<p>Halofantrīna un lumefantrīna metabolisma īpašību un raksturīgā <i>torsades de pointes</i> riska dēļ</p>

veikts	ritonavīra devām, paaugstinās halofantrīna un lumefantrīna koncentrāciju. Tipranavīrs/r inhibē CYP 3A4	halofantrīna un lumefantrīna lietošana kopā ar Aptivus un mazām ritonavīra devām nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Pretkrampju līdzekļi		
Karbamazepīns 200 mg BID	Kopējā* karbamazepīna C_{max} ↑ 13% Kopējais* karbamazepīna AUC ↑ 16% Kopējā* karbamazepīna C_{min} ↑ 23% *Kopējais karbamazepīns = karbamazepīns un epoksi-karbamazepīns (abi ir farmakoloģiski aktīvi savienojumi). Kopējo karbamazepīna farmakokinētisko parametru pieaugumam klīniskas sekas nav paredzamas. Tipranavīra C_{min} ↓ 61 % (salīdzinājumā ar agrākajiem datiem) Tipranavīra koncentrācijas pazemināšanās rezultātā var mazināties tā efektivitāte. Karbamazepīns inducē CYP3A4.	Karbamazepīns piesardzīgi jālieto kombinācijā ar Aptivus, kas tiek lietots kopā ar ritonavīru nelielās devās. Lielākas karbamazepīna devas (>200 mg) var vēl izteiktāk pazemināt tipranavīra koncentrāciju plazmā (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Fenobarbitāls Fenitoīns Mijiedarbības pētījums nav veikts	Fenobarbitāls un fenitoīns inducē CYP3A4.	Fenobarbitāls un fenitoīns piesardzīgi jālieto kombinācijā ar Aptivus, kas tiek lietots kopā ar ritonavīru nelielās devās (skatīt 4.4. apakšpunktu).
Līdzekļi pret spazmām		
Tolterodīns Mijiedarbības pētījums nav veikts	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, ir paredzams, ka tipranavīrs, lietojot kopā ar mazām ritonavīra devām, paaugstinās tolterodīna koncentrāciju. Tipranavīrs/r inhibē CYP 3A4 un CYP 2D6	Vienlaicīga lietošana nav ieteicama.
Endotelīna receptoru antagonisti		
Bosentāns	Ņemot vērā teorētiskus apsvērumus, bosentāna koncentrācija var palielināties, lietojot vienlaikus ar tipranavīru un ritonavīru mazā devā. Tipranavīra/r izraisīta CYP 3A4 inhibīcija	Nav ieteicams vienlaikus lietot bosentānu un Aptivus ar ritonavīru mazā devā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

HMG CoA reduktāzes inhibitori		
Atorvastatīns 10 mg QD	<p>Atorvastatīna C_{max} ↑ 8,6 reizes Atorvastatīna AUC ↑ 9,4 reizes Atorvastatīna C_{min} ↑ 5,2 reizes</p> <p>Tipranavīrs ↔</p> <p>Tipranavīrs/r inhibē CYP 3A4.</p>	<p>Atorvastatīna un Aptivus, kas tiek lietots kopā ar ritonavīru nelielās devās, vienlaicīga lietošana nav ieteicama. Jāapsver iespēja lietot citus HMG CoA reduktāzes inhibitorus, piemēram, pravastatīnu, fluvastatīnu vai rosuvastatīnu (skatīt arī 4.4. apakšpunktu un ieteikumus par rosuvastatīna un pravastatīna lietošanu). Gadījumos, kad nepieciešama vienlaicīga lietošana, atorvastatīna dienas deva nedrīkst būt lielāka par 10 mg. Ārstēšanu ieteicams sākt ar mazāko devu, un ir nepieciešama rūpīga klīniska novērošana (skatīt 4.4. apakšpunktu).</p>
Rosuvastatīns 10 mg QD	<p>Rosuvastatīna C_{max} ↑ 123% Rosuvastatīna AUC ↑ 37% Rosuvastatīna C_{min} ↑ 6%</p> <p>Tipranavīrs ↔</p> <p>Mehānisms nav zināms.</p>	<p>Aptivus, ko lieto kopā ar ritonavīru nelielās devās, un rosuvastatīna vienlaicīga lietošana jā sāc ar mazāko rosuvastatīna devu (5 mg dienā), kas titrējama atbilstoši atbildreakcijai uz ārstēšanu, un papildus nepieciešama rūpīga klīniskā novērošana, lai konstatētu, vai nerodas ar rosuvastatīnu saistītie simptomi, kas aprakstīti rosuvastatīna lietošanas instrukcijā.</p>
Pravastatīns Mijiedarbības pētījums nav veikts	<p>Ņemot vērā pravastatīna un rosuvastatīna līdzīgo elimināciju, TPV/r var paaugstināt pravastatīna koncentrāciju plazmā.</p> <p>Mehānisms nav zināms.</p>	<p>Aptivus, ko lieto kopā ar ritonavīru nelielās devās, un pravastatīna vienlaicīga lietošana jā sāc ar mazāko pravastatīna devu (10 mg dienā), kas titrējama atbilstoši atbildreakcijai uz ārstēšanu, un papildus nepieciešama rūpīga klīniskā novērošana, lai konstatētu, vai nerodas ar pravastatīnu saistītie simptomi, kas aprakstīti pravastatīna lietošanas instrukcijā.</p>
Simvastatīns Lovastatīns Mijiedarbības pētījums nav veikts	<p>HMG CoA reduktāzes inhibitoru simvastatīna un lovastatīna metabolismu lielā mērā nosaka CYP3A</p>	<p>Aptivus, ko lieto kopā ar ritonavīru nelielās devās, un simvastatīna vai lovastatīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta paaugstinātā miopātijas, tostarp rābdomiolīzes, riska dēļ (skatīt 4.3. apakšpunktu).</p>

AUGU VALSTS LĪDZEKĻI		
Asinszāle (<i>Hypericum perforatum</i>) Mijiedarbības pētījums nav veikts.	Vienlaikus lietojot augu valsts līdzekļus no asinszāles (<i>Hypericum perforatum</i>), iespējama pazemināta tipranavīra koncentrācija plazmā. Cēlonis tam ir zāles metabolizējošo enzīmu indukcija, ko izraisa asinszāle.	Asinszāli saturošus augu valsts līdzekļus nedrīkst kombinēt ar Aptivus, ko lieto kopā ar ritonavīru nelielās devās. Aptivus un ritonavīra un asinszāles vienlaicīgas lietošanas gadījumā paredzama būtiski pazemināta tipranavīra un ritonavīra koncentrācija, kā rezultātā iespējams par optimālo zemāks tipranavīra līmenis un viroloģiskās atbildreakcijas iztrūkums, kā arī iespējama rezistences veidošanās pret tipranavīru.
Inhalējamie beta agonisti		
Salmeterols	Vienlaicīga tipranavīra un mazas ritonavīra devas lietošana var izraisīt palielinātu kardiovaskulāro blakusparādību risku, kas saistīts ar salmeterolu, tostarp QT intervāla pagarināšanos, sirdsklauves un sinusa tahikardiju. Tipranavīra/r izraisīta CYP 3A4 inhibīcija.	Nav ieteicams vienlaikus lietot Aptivus, kas tiek lietots kopā ar mazu ritonavīra devu.
Perorālie kontraceptīvie līdzekļi/ estrogēni		
Etinilestradiols 0,035 mg/ noretindrons 1,0 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Etinilestradiola C_{max} ↓ 52% Etinilestradiola AUC ↓ 43% Mehānisms nav zināms Noretindrona C_{max} ↔ Noretindrona AUC ↑ 27% Tipranavīrs ↔	Vienlaicīga lietošana ar Aptivus, ko lieto kopā ar ritonavīru, nav ieteicama. Ja vienlaikus ar Aptivus un ritonavīru nelielās devās lieto kontraceptīvos līdzekļus uz estrogēnu bāzes, jāizmanto alternatīvas vai papildu kontracepcijas metodes. Pacientes, kuras lieto estrogēnus hormonu aizstājterapijas veidā, klīniski jānovēro, lai konstatētu, vai nerodas estrogēnu deficīta pazīmes (skatīt 4.4. un 4.6. apakšpunktu).
5. tipa fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitori		
Sildenafilis Vardenafilis Mijiedarbības pētījums nav veikts	Tipranavīra un nelielu ritonavīra devu vienlaicīgas lietošanas ar PDE5 inhibitoriem gadījumā paredzama būtiski paaugstināta PDE5 koncentrācija, kā rezultātā var pastiprināties ar PDE5 inhibīciju saistītas nevēlamās blakusparādības, tostarp hipotensija, redzes pārmaiņas un priapisms. Tipranavīra/r izraisīta CYP 3A4 inhibīcija	Pacientiem, kuri saņem Aptivus kopā ar ritonavīru nelielās devās, parakstot fosfodiesterāzes (PDE5) inhibitorus sildenafilu vai vardenafilu, jāievēro īpaša piesardzība. Lietojot vienlaikus ar Aptivus, kas lietots kopā ar mazu ritonavīra devu, droša un efektīva deva nav noskaidrota. Palielināta ar PDE5 inhibitoru saistītu blakusparādību (kas ietver redzes traucējumus, hipotensiju, paildzinātu erekciju un ģīboni) iespējamība. Aptivus/ritonavīra lietošana

		vienlaikus ar sildenafilu, ja tas tiek lietots plaušu artēriju hipertensijas ārstēšanai, ir kontrindicēta.
Tadalafils 10 mg QD	<p>Pirmās tadalafila devas C_{max} ↓ 22% Pirmās tadalafila devas AUC ↑ 133%</p> <p>Tipranavīrs/r inhibē un inducē CYP 3A4.</p> <p>Tadalafila C_{max} līdzsvara fāzē ↓ 30% Tadalafila AUC līdzsvara fāzē ↔</p> <p>Tipranavīra farmakokinētisko parametru klīniski nozīmīgas izmaiņas nenovēro.</p>	<p>Ieteicams parakstīt tadalafilu pēc tam, kad Aptivus un ritonavīrs lietots vismaz 7 dienas.</p> <p>Lietojot vienlaikus ar Aptivus, kas lietots kopā ar mazu ritonavīra devu, droša un efektīva deva nav noskaidrota. Palielināta ar PDE5 inhibitoru saistītu blakusparādību (kas ietver redzes traucējumus, hipotensiju, paildzinātu erekciju un gīboni) iespējamība.</p>
Narkotiskie pretsāpju līdzekļi		
Metadons 5 mg QD	<p>Metadona C_{max} ↓ 55% Metadona AUC ↓ 53% Metadona C_{min} ↓ 50%</p> <p>R-metadona C_{max} ↓ 46% R-metadona AUC ↓ 48%</p> <p>S-metadona C_{max} ↓ 62% S-metadona AUC ↓ 63%</p> <p>Mehānisms nav zināms.</p>	<p>Pacienti jānovēro, lai konstatētu, vai viņiem nerodas opiātu abstinences sindroms. Var būt nepieciešama metadona devas palielināšana.</p>
Meperidīns Mijiedarbības pētījums nav veikts	<p>Ir paredzams, ka tipranavīrs, lietots kopā ar ritonavīru nelielās devās, pazeminātu meperidīna koncentrāciju un paaugstinātu metabolīta normeperidīna koncentrāciju.</p>	<p>Meperidīna devas palielināšana un ilgstoša lietošana vienlaikus ar Aptivus, ko lieto ar ritonavīru nelielās devās, nav ieteicama, jo palielinās metabolīta normeperidīna, kam piemīt gan pretsāpju, gan CNS stimulējoša darbība (piemēram, krampji), koncentrācija.</p>
Buprenorfīns/naloksons	<p>Buprenorfīns ↔</p> <p>Norbuprenorfīna AUC ↓ 79% Norbuprenorfīna C_{max} ↓ 80% Norbuprenorfīna C_{min} ↓ 80%</p>	<p>Tā kā vienlaicīgas Aptivus un mazu ritonavīra devu un buprenorfīna/naloksona lietošanas laikā pazeminās aktīvā metabolīta norbuprenorfīna koncentrācija, rezultātā var samazināties buprenorfīna klīniskā efektivitāte. Tādēļ pacienti jākontrolē attiecībā uz opiātu abstinences sindromu.</p>
Imūnsupresanti		
Ciklosporīns Takrolīms Sirolīms Mijiedarbības pētījums nav veikts	<p>Vienlaikus ar tipranavīru, kas lietots kopā ar ritonavīru nelielās devās, lietota ciklosporīna, takrolīma vai sirolīma koncentrāciju nevar prognozēt, jo tipranavīrs, lietots kopā ar</p>	<p>Ieteicams biežāk pārbaudīt šo zāļu koncentrāciju, līdz koncentrācija asinīs stabilizējas.</p>

	ritonavīru nelielās devās, konkurē ar tiem attiecībā uz CYP 3A un P-gp.	
Prettrombu līdzekļi		
Varfarīns 10 mg QD	<p>Pirmā tipranavīra/r deva: S-varfarīna C_{max} ↔ S-varfarīna AUC ↑ 18%</p> <p>Tipranavīra/r deva līdzsvara fāzē: S-varfarīna C_{max} ↓ 17% S-varfarīna AUC ↓ 12%</p> <p>Vērojama CYP 2C9 inhibīcija ar pirmo tipranavīra/r devu un pēc tam CYP 2C9 indukcija ar tipranavīru/r līdzsvara fāzē.</p>	Aptivus, ko lieto kopā ar ritonavīru nelielās devās, kombinācija ar varfarīnu var būt saistīta ar INR (starptautiskās normalizētās attiecības) vērtību izmaiņām, un var tikt ietekmēta antikoagulanta darbība (trombogēns efekts) vai palielināties asiņošanas risks. Kombinējot tipranavīru un varfarīnu, ieteicama rūpīga klīniskā un bioloģiskā (INR mērījumi) novērošana.
Antacīdie līdzekļi		
Antacīdais līdzeklis uz alumīnija un magnija bāzes QD	<p>Tipranavīra C_{max} ↓ 25% Tipranavīra AUC ↓ 27%</p> <p>Mehānisms nav zināms.</p>	Starp Aptivus, ko lieto kopā ar ritonavīru nelielās devās, un antacīdo līdzekļu lietošanu jāievēro vismaz divu stundu starplaiks.
Protonu sūkņa inhibitori (PSI)		
Omeprazols 40 mg QD	<p>Omeprazola C_{max} ↓ 73% Omeprazola AUC ↓ 70%</p> <p>Līdzīgs efekts novērots ar S-enantiomēru ezomeprazolu.</p> <p>Tipranavīrs/r inducē CYP 2C19.</p> <p>Tipranavīrs ↔</p>	Aptivus un ritonavīru nelielās devās kombinācijā ar omeprazolu vai esomeprazolu lietot neiesaka (skatīt 4.4. apakšpunktu). Ja no tā nevar izvairīties, var apsvērt iespēju palielināt omeprazola vai esomeprazola devu, pamatojoties uz klīnisko atbildreakciju uz terapiju. Nav pieejami dati, kas liecinātu, ka omeprazola vai esomeprazola devas pielāgošana novērš novēroto farmakokinētisko mijiedarbību. Ieteikumi par maksimālajām omeprazola vai esomeprazola devām ir atrodami attiecīgo zāļu aprakstos. Tipranavīra un ritonavīra deva nav jāpielāgo.
Lansoprazols Pantoprazols Rabeprazols Mijiedarbības pētījums nav veikts	Ievērojot tipranavīra/r un protonu sūkņa inhibitoru metabolisma īpašības, ir paredzama mijiedarbība. Tipranavīra/r izraisītas CYP 3A4 inhibīcijas un CYP 2C19 indukcijas rezultātā ir grūti paredzēt lansoprazola un pantoprazola koncentrāciju plazmā. Tipranavīra/r izraisītas CYP 2C19 indukcijas rezultātā var pazemināties rabeprazola koncentrācija plazmā.	Aptivus un mazu ritonavīra devu lietošana kombinācijā ar protonu sūkņa inhibitoriem nav ieteicama (skatīt 4.4. apakšpunktu). Uzskatot, ka no vienlaicīgas lietošanas nav iespējams izvairīties, nepieciešama stingra klīniska kontrole.

H₂ receptoru antagonisti		
Mijiedarbības pētījums nav veikts	Dati par H ₂ receptoru antagonisti kombinācijā ar tipranavīru un ritonavīru nelielās devās nav pieejami.	Nav paredzams, ka H ₂ receptoru antagonistu terapijas rezultātā iespējamā kuņģa pH paaugstināšanās ietekmētu tipranavīra koncentrāciju plazmā.
Līdzekļi pret aritmiju		
Amiodarons Bepriidils Hinidīns Mijiedarbības pētījums nav veikts	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, ir paredzams, ka tipranavīrs, lietojot kopā ar mazām ritonavīra devām, paaugstinās amiodarona, bepridila un hinidīna koncentrāciju. Tipranavīrs/r inhibē CYP 3A4	Tā kā iespējamās nopietnas un/vai dzīvībai bīstamas parādības, Aptivus un mazu ritonavīra devu lietošana vienlaikus ar amiodaronu, bepridilu vai hinidīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)
Flekainīds Propafenons Metoprolols (lietojot pret sirds mazspēju) Mijiedarbības pētījums nav veikts	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, ir paredzams, ka tipranavīrs, lietojot kopā ar mazām ritonavīra devām, paaugstinās flekainīda, propafenona un metoprolola koncentrāciju. Tipranavīrs/r inhibē CYP 2D6	Aptivus un mazu ritonavīra devu lietošana kombinācijā ar flekainīdu, propafenonu vai metoprololu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).
Prehistamīna līdzekļi		
Astemizols Terfenadīns Mijiedarbības pētījumi nav veikti	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, ir paredzams, ka tipranavīrs, lietojot kopā ar mazām ritonavīra devām, paaugstinās astemizola un terfenadīna koncentrāciju. Tipranavīrs/r inhibē CYP 3A4	Tā kā iespējamās nopietnas un/vai dzīvībai bīstamas parādības, Aptivus un mazu ritonavīra devu lietošana vienlaikus ar astemizolu vai terfenadīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)
Melno rudzu graudu preparāti		
Dihidroergotamīns Ergonovīns Ergotamīns Metilergonovīns Mijiedarbības pētījums nav veikts	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, ir paredzams, ka tipranavīrs, lietojot kopā ar mazām ritonavīra devām, paaugstinās dihidroergotamīna, ergonovīna, ergotamīna un metilergonovīna koncentrāciju. Tipranavīrs/r inhibē CYP 3A4	Tā kā iespējamās nopietnas un/vai dzīvībai bīstamas parādības, Aptivus un mazu ritonavīra devu lietošana vienlaikus ar dihidroergotamīnu, ergonovīnu, ergotamīnu vai metilergonovīnu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)
Līdzekļi, kas ietekmē kuņģa – zarnu trakta motoriku		
Cisaprīds Mijiedarbības pētījums nav veikts	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, ir paredzams, ka tipranavīrs, lietojot kopā ar mazām ritonavīra devām, paaugstinās cisaprīda koncentrāciju. Tipranavīrs/r inhibē CYP 3A4	Tā kā iespējamās nopietnas un/vai dzīvībai bīstamas parādības, Aptivus un mazu ritonavīra devu lietošana vienlaikus ar cisaprīdu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)
Antipsihotiskie līdzekļi		
Pimozīds Sertindols Kvetiapīns	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, ir paredzams, ka tipranavīrs, lietojot kopā ar mazām	Tā kā iespējamās nopietnas un/vai dzīvībai bīstamas parādības, komu ieskaitot, Aptivus un mazu

Lurazidons Mijiedarbības pētījums nav veikts	ritonavīra devām, paaugstinās pimoziāda, sertindola, kvetiapīna un lurazidona koncentrāciju. Tipranavīrs/r inhibē CYP 3A4	ritonavīra devu lietošana vienlaikus ar pimoziādu, sertindolu, kvetiapīnu vai lurazidonu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)
Sedatīvie/miega līdzekļi		
Midazolāms 2 mg QD (i.v.)	Pirmā tipranavīra/r deva: Midazolāma C_{max} ↔ Midazolāma AUC ↑ 5,1 reizi Tipranavīrs/r līdzsvara fāzē: Midazolāma C_{max} ↓ 13% Midazolāma AUC ↑ 181%	Aptivus un mazu ritonavīra devu lietošana vienlaikus ar midazolāmu (perorāli) ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu). Ja Aptivus un ritonavīru lieto vienlaikus ar parenterālu midazolāma ievadi, nepieciešama stingra klīniska kontrole attiecībā uz elpošanas nomākumu un/vai ilgstošu sedāciju, kā arī jāapsver nepieciešamība pielāgot devu.
Midazolāms 5 mg QD (p.o.)	Pirmā tipranavīra/r deva: Midazolāma C_{max} ↑ 5,0 reizes Midazolāma AUC ↑ 27 reizes Tipranavīrs/r līdzsvara fāzē: Midazolāma C_{max} ↑ 3,7 reizes Midazolāma AUC ↑ 9,8 reizes Ritonavīrs ir spēcīgs CYP 3A4 inhibitors un tādēļ ietekmē zāles, ko metabolizē šis enzīms.	
Triazolāms Mijiedarbības pētījums nav veikts	Pamatojoties uz teorētiskiem apsvērumiem, ir paredzams, ka tipranavīrs, lietojot kopā ar mazām ritonavīra devām, paaugstinās triazolāma koncentrāciju. Tipranavīrs/r inhibē CYP 3A4	Tā kā iespējamas nopietnas un/vai dzīvībai bīstamas parādības, Aptivus un mazu ritonavīra devu lietošana vienlaikus ar triazolāmu ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu)
Nukleozīdu analogu DNS polimerāzes inhibitori		
Valaciklovīrs 500 mg viena deva	Vienlaicīga valaciklovīra, tipranavīra un mazas ritonavīra devas lietošana nebija saistīta ar klīniski nozīmīgu farmakokinētisku iedarbību. Tipranavīrs: ↔ Valaciklovīrs: ↔	Valaciklovīru un Aptivus ar ritonavīru mazā devā var lietot vienlaikus, nepielāgojot devu.
Alfa 1-adrenoreceptoru antagonisti		
Alfuzosīns	Ņemot vērā teorētiskus apsvērumus, vienlaicīga tipranavīra ar ritonavīru mazā devā un alfuzosīna lietošana izraisa alfuzosīna koncentrācijas palielināšanos ar iespējamu hipotensiju. Tipranavīra/r izraisīta CYP 3A4 inhibīcija	Lietot vienlaikus Aptivus kopā ar ritonavīru mazā devā un alfuzosīnu ir aizliegts.
Citas zāles		

<p>Bupropions 150 mg BID</p>	<p>Bupropiona C_{max} ↓ 51% Bupropiona AUC ↓ 56%</p> <p>Tipranavīrs ↔</p> <p>Iespējama bupropiona koncentrācijas plazmā pazemināšanās CYP2B6 indukcijas un RTV UGT aktivitātes dēļ.</p>	<p>Ja vienlaicīga lietošana ar bupropionu ir nenovēršama, tai jānorit stingras klīniskās novērošanas apstākļos, lai novērtētu bupropiona efektivitāti, un, neraugoties uz novēroto indukciju, nedrīkst pārsniegt ieteikto devu.</p>
<p>Loperamīds 16 mg QD</p>	<p>Loperamīda C_{max} ↓ 61% Loperamīda AUC ↓ 51%</p> <p>Mehānisms nav zināms.</p> <p>Tipranavīra C_{max} ↔ Tipranavīra AUC ↔ Tipranavīra C_{min} ↓ 26%</p>	<p>Farmakodinamiskās mijiedarbības pētījumā, kurā piedalījās veseli brīvprātīgie, tika konstatēts, ka loperamīds un Aptivus, ko lietoja kopā ar ritonavīru nelielās devās, neizraisa nekādas klīniski nozīmīgas izmaiņas respiratorajā reakcijā uz oglekļa dioksīdu. Pazeminātās loperamīda koncentrācijas plazmā klīniskā nozīmē nav zināma.</p>
<p>Flutikazona propionāts Mijiedarbības pētījums veikts tikai ar ritonavīru</p>	<p>Klīniskajā pētījumā, kurā ritonavīra 100 mg kapsulas BID veseliem indivīdiem 7 dienu garumā lietoja vienlaicīgi ar 50 µg intranazāli ievadīta flutikazona propionāta (4 reizes dienā), ievērojami palielinājās flutikazona propionāta koncentrācija plazmā, savukārt iekšējā kortizola koncentrācija pazeminājās aptuveni par 86 % (90 % ticamības intervāls 82–89 %). Lielāks efekts paredzams, ja flutikazona propionātu lieto inhalācijas veidā. Ir ziņots, ka pacientiem, kuri saņēmuši ritonavīru un inhalējamo vai intranazāli ievadāmu flutikazona propionātu, ir radušies sistēmiski kortikosteroīdu efekti, tostarp Kušinga sindroms un virsnieru nomākums; šādi efekti iespējami arī ar citiem kortikosteroīdiem, kuru metabolisms notiek ar P450 3A starpniecību, piemēram, ar budezonīdu. Vai tipranavīra un ritonavīra kombinācija var izraisīt lielāku flutikazona iedarbības pastiprināšanos, nav zināms.</p>	<p>Aptivus, ko lieto kopā ar ritonavīru nelielās devās, un šo glikokortikoīdu vienlaicīga lietošana nav ieteicama, ja vien iespējama ieguvis no ārstēšanas nepārsniedz sistēmiskas kortikosteroīdu iedarbības risku (skatīt 4.4. apakšpunktu). Jāapsver iespēja samazināt glikokortikosteroīdu devu, nodrošinot vietējo un sistēmisko kortikosteroīdu efektu monitoringu, vai pāreja uz tāda glikokortikosteroīda lietošanu, kas nav CYP3A4 substrāts (piem., beklometazons). Turklāt, ja glikokortikosteroīdu lietošanu pārtrauc, var būt jāapsver pakāpeniska devas samazināšana ilgākā laika periodā. Līdz šim nav zināma lielu flutikazona devu sistēmiskā ietekme uz ritonavīra koncentrāciju plazmā.</p>

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Tipranavīrs negatīvi mijiedarbojas ar perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem. Tāpēc terapijas laikā jālieto alternatīva, efektīva un droša kontracepcijas metode (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Grūtniecība

Nav pietiekamu datu par tipranavīra lietošanu sievietēm grūtniecības laikā. Eksperimentos ar dzīvniekiem konstatēja reprodukcijas toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Potenciālais risks cilvēkam nav zināms. Tipranavīru grūtniecības laikā vajadzētu lietot tikai tad, ja gaidāmais labums mātei pārsniedz iespējamo risku auglim.

Barošana ar krūti

Lai izvairītos no postnatālas HIV transmisijas riska, atbilstoši rekomendācijām HIV inficētām mātēm nekādā gadījumā nezdīt savus bērnus, Aptivus lietošanas laikā mātēm jāpārtrauc barot bērnu ar krūti.

Fertilitāte

Nav pieejami klīniskie dati par tipranavīra ietekmi uz fertilitāti. Ar tipranavīru veiktie preklīniskie pētījumi neuzrādīja nevēlamus efektus uz fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

Ir ziņojumi par reiboni, miegainību un nogurumu dažiem pacientiem. Tādēļ, jābūt uzmanīgiem, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus. Ja pacientiem rodas reibonis, miegainība vai nogurums, tiem jāizvairās no tādu potenciāli bīstamu uzdevumu veikšanas kā transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana.

4.8 Nevēlamās blakusparādības

Drošuma datu apkopojums

Visbiežāk saņemti ziņojumi par tādām Aptivus nevēlamām blakusparādībām kā caureja un slikta dūša, kā arī hiperlipidēmija. Nopietnas nevēlamās blakusparādības ietver aknu darbības traucējumus un hepatotoksicitāti.

Intrakraniālas hemorāģijas (*ICH*) novēroja tikai pēcreģistrācijas ziņojumos (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Saņemti ziņojumi par Aptivus un zemas devas ritonavīra saistību ar nozīmīgu aknu toksicitāti. III fāzes pētījumā RESIST Aptivus un ritonavīra grupā daudz biežāk nekā salīdzinājuma grupā novēroja transamināžu līmeņa paaugstināšanos. Tāpēc pacienti, kuri lieto Aptivus un zemas devas ritonavīru, rūpīgi jākontrolē (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Dati par Aptivus un zemas devas ritonavīra lietošanu pacientiem ar B vai C hepatītu ir ierobežoti. Tāpēc pacientiem, kas inficēti ar B un C hepatītu, Aptivus jālieto piesardzīgi. Šajā pacientu populācijā Aptivus jālieto tikai tad, ja gaidāmais labums no terapijas pārsniedz iespējamo risku, šādā gadījumā nepieciešama padziļināta klīniska un laboratoriska uzraudzība.

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

HIV-1 klīnisko pētījumu nevēlamo blakusparādību izvērtējums pamatojas uz II un III fāzes pētījumu datiem pieaugušajiem pacientiem, kuri lietoja 500 mg tipranavīra un 200 mg ritonavīra divreiz dienā, un tie uzskaitīti zemāk atbilstoši orgānu sistēmu klasēm un biežumam šādās kategorijās:

Ļoti bieži ($\geq 1/10$), bieži ($\geq 1/100$ līdz $<1/10$), retāk ($\geq 1/1000$ līdz $<1/100$),

reti ($\geq 1/10\ 000$ līdz $<1/1000$)

Aptīvus nevēlamo blakusparādību apkopojums tabulas veidā, kas pamatojas uz klīnisko pētījumu un pēcreģistrācijas novērojumu datiem:

Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	
retāk	neitropēnija, anēmija, trombocitopēnija
Imūnās sistēmas traucējumi	
retāk	hipersensitivitāte
Vielmaiņas un uztures traucējumi	
bieži	hipertrigliceridēmija, hiperlipidēmija
retāk	anoreksija, samazināta apetīte, samazināts svars, paaugstināts amilāzes līmenis asinīs, hiperholesterolēmija, cukura diabēts, hiperglikēmija
reti	dehidratācija
Psihiskie traucējumi	
retāk	bezmiegs, miega traucējumi
Nervu sistēmas traucējumi	
bieži	galvassāpes
retāk	reibonis, perifēriska neiropātija, miegainība
reti	intrakraniāla hemorāģija*
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības	
retāk	elpas trūkums
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	
ļoti bieži	caureja, slikta dūša
bieži	vemšana, gāzu uzkrāšanās vēderā, sāpes vēderā, vēdera uzpūšanās, dispepsija
retāk	gastroezofageāla atvīļņa slimība, pankreatīts
reti	paaugstināts lipāzes līmenis
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	
retāk	paaugstināts aknu enzīmu (ALAT, ASAT) līmenis, citolītisks hepatīts, aknu funkcionālo testu (ALAT, ASAT) izmaiņas, toksisks hepatīts
reti	aknu mazspēja (ieskaitot letālu iznākumu), hepatīts, aknu steatoze, hiperbilirubinēmija
Ādas un zemādas audu bojājumi	
bieži	izsitumi
retāk	nieze, ekzantēma
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi	
retāk	mialģija, muskuļu spazmas
Nervu un urīnizvades sistēmas traucējumi	
retāk	nieru darbības traucējumi
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	
bieži	nespēks
retāk	pireksija, gripai līdzīgi simptomi, savārgums

* informācijai skatīt „Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts - Asiņošana”

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

RESIST pētījuma laikā tipranavīra un ritonavīra grupā biežāk novēroja tādas klīniskās pazīmes, kā hepatotoksicitāte, hiperlipidēmija, asiņošanas epizodes, izsitumi, nekā salīdzinājuma grupā vai ordinējot tipranavīru un ritonavīru. Šo novērojumu klīniskā nozīme līdz galam nav skaidra.

Hepatotoksicitāte

Pēc 48 nedēļām ALAT un/vai ASAT 3. un 4. pakāpes palielināšanos biežāk novēroja tipranavīra un ritonavīra grupā nekā salīdzinājuma grupā (10% un attiecīgi 3,4%). Multivariāciju analīze parādīja, ka šīs palielināšanās riska faktori bija sākotnēja ALAT vai ASAT palielināšanās virs DAIDS 1. pakāpes, kā arī vienlaikus B vai C hepatīts. Vairums pacientu spēja turpināt terapiju ar tipranavīru un ritonavīru.

Vielmaiņas raksturlielumi

Pretretrovīrusu terapijas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Hiperlipidēmija

Triglicerīdu 3. un 4. pakāpes palielināšanos biežāk novēroja tipranavīra un ritonavīra grupā nekā salīdzinājuma grupā. Pēc 48 nedēļām to novēroja 25,2% pacientu tipranavīra un ritonavīra grupā un 15,6% salīdzinājuma grupā.

Asiņošana

Šī blakusparādība tika novērota pēcreģistrācijas periodā, bet netika novērota randomizētos klīniskajos pētījumos (n=6300).

RESIST pētījuma dalībniekiem, kuri saņēma tipranavīru un ritonavīru, bija palielināta asiņošanas tendence; pēc 24 nedēļām relatīvais risks bija 1,98 (95% CI=1,03; 3,80). Pēc 48 nedēļām relatīvais risks samazinājās līdz 1,27 (95%CI=0,76; 2,12). Asiņošana bija neregulāra, koagulācijas parametru atšķirības starp terapijas grupām nenovēroja. Šīs atrades nozīme tiek tālāk monitorēta.

Ziņots par letālu un neletālu intrakraniālu asiņošanu (IKA) pacientiem, kas saņem tipranavīru, daudziem no viņiem bijis cits medicīniskais traucējums vai viņi vienlaikus saņēmuši zāles, kas varētu būt izraisījušas vai veicinājušas šo asiņošanu. Tomēr dažos gadījumos tipranavīra nozīmi nevar izslēgt. Pacientiem kopumā vai pirms IKA rašanās nenovēroja patoloģiskus hematoloģiskus vai asinsreces rādītājus. Tādēļ ar Aptivus ārstētiem pacientiem pagaidām nav indicēta obligāta asinsreces raksturlielumu noteikšana.

Palielināts IKA risks iepriekš novērots progresējoša HIV/AIDS slimniekiem, piemēram, pacientiem, kas ārstēti Aptivus klīniskajos pētījumos.

Izsitumi

Tipranavīra un zemas devas ritonavīra un etinilestradiola/noretindrona mijiedarbības pētījumā sievietēm bieži novēroja nebūtiskus izsitumus. RESIST pētījumā izsitumu risks tipranavīra un ritonavīra un salīdzinājuma grupās bija līdzīgs (16,3% pret 12,5%; skatīt 4.4. apakšpunktu).

Tipranavīra klīniskās attīstības programmā netika saņemts neviens ziņojums par Stīvensa Džonsona sindromu vai toksisko epidermālo nekrolīzi.

Laboratoriskās novirzes

Būtisku laboratorisku noviržu (3. vai 4. pakāpes) biežums, par kurām pēc 48 nedēļām ziņots vismaz 2% pacientu III fāzes klīniskos pētījumos (RESIST-1 un RESIST-2) tipranavīra un ritonavīra grupā: paaugstināts ASAT (6,1%), paaugstināts ALAT (9,7%), paaugstināta amilāze (6,0%), paaugstināts holesterīns (4,2%), paaugstināti triglicerīdi (24,9%) un samazināts leikocītu skaits (5,7%).

Proteāzes inhibitoru lietošanas laikā, galvenokārt kombinējot ar nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem, ziņots par paaugstinātu kreatīnfosfokināzi, mialģiju, miozītu un retos gadījumos rabdomiolīzi.

HIV inficētiem pacientiem ar smagu imūndeficītu kombinētās antiretrovirālās terapijas (KART) sākumā, var parādīties iekaisuma reakcija uz simptomātisku vai reziduālu oportūnistisku infekciju. Par autoimūniem traucējumiem (tādiem kā Graves slimība un autoimūns hepatīts) arī ir saņemti ziņojumi;

tomēr laiks līdz to rašanās sākumam ir mainīgāks un šie notikumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas (skatīt 4.4. apakšpunktu). RESIST pētījumos novēroja *herpes simplex* un *herpes zoster* vīrusu infekciju reaktivāciju.

Ziņots par osteonekrozes gadījumiem, īpaši pacientiem ar vispārzināmiem riska faktoriem, progresējošu HIV-slimību vai pakļautiem ilgstošai kombinētas pretretrovīrusu terapijas ietekmei (CART). Tās sastopamības biežums nav zināms (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pediatriskā populācija

Atklātā devu noskaidrošanas tipranavīra plus ritonavīra pētījumā (Pētījums 1182.14) 62 bērni no 2 līdz 12 gadu vecumam saņēma Aptivus šķīdumu iekšķīgai lietošanai. Kopumā blakusparādības bija līdzīgas tām, kas novērotas pieaugušajiem, izņemot vemšanu, izsitumus un paaugstinātu ķermeņa temperatūru, kas bērniem bija biežāk nekā pieaugušajiem. Biežāk ziņotās vidēji smagās un smagās blakusparādības 48 nedēļu analīzēs norādītas tālāk.

Biežāk ziņotās vidēji smagās un smagās blakusparādības bērnu vecuma pacientiem no 2 līdz 12 gadiem (ziņots 2 vai vairāk bērniem, Pētījums 1182.14, 48. nedēļas analīzes, pilnas analīzes kopums).

Kopējais ārstēto pacientu skaits (N)	62
Notikums [N (%)]	
Caureja	4 (6,5)
Vemšana	3 (4,8)
Slikta dūša	3 (4,8)
Sāpes vēderā ¹	3 (4,8)
Drudzis	4 (6,5)
Izsitumi ²	4 (6,5)
Paaugstināts GT līmenis	4 (6,5)
Paaugstināts ALAT līmenis	2 (3,2)
Anēmija	2 (3,2)

¹ Ietver sāpes vēderā (N=1), disfāģiju (N=1) un diskomforta sajūtu epigastrijā (N=1).

² Izsitumi sastāv no viena vai vairākiem vēlamajiem terminiem: izsitumi, zāļu izraisīti izsitumi, makulozi izsitumi, papulozi izsitumi, eritēma, makulo-papulozi izsitumi, niezoši izsitumi un nātrene

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

4.9. Pārdozēšana

Tipranavīra pārdozēšanas pieredze cilvēkiem ir neliela. Nekādas specifiskas pazīmes vai simptomi nav zināmi. Kopumā, pārdozēšanas gadījumā varētu tikt novērotas biežākas un smagākas blakusparādības.

Nav zināms antidots, kas būtu lietojams tipranavīra pārdozēšanas gadījumā. Pārdozēšanas terapija sastāv no vispārējiem atbalsta pasākumiem, ieskaitot vitāli svarīgo funkciju monitorēšanu un pacienta klīniskā stāvokļa novērojumus. Ja nepieciešams, jāpanāk neabsorbētā tipranavīra eliminācija, izraisot vemšanu vai skalojot kuņģi. Lai panāktu neabsorbētās vielas izvadīšanu, var ordinēt aktivēto ogli. Tā kā tipranavīrs cieši saistās ar olbaltumvielām, nav iespējams izvadīt zāles dialīzes ceļā.

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretvīrusu līdzekļi sistēmiskai lietošanai, proteāzes inhibitori, ATĶ kods: J05AE09

Darbības mehānisms

Cilvēka imūndeficīta vīruss (HIV-1) kodē aspartila proteāzi, kam ir būtiska nozīme vīrusa proteīna prekursora sašķelšanā un nobriešanā. Tipranavīrs ir HIV-1 proteāzes nepeptīdu inhibitors, kas inhibē vīrusu replikāciju, novēršot vīrusu daļiņu nobriešanu.

Antivirālā iedarbība *in vitro*

Tipranavīrs inhibē HIV-1 laboratorijas celmu un klīnisko izolātu replikāciju akūtos T-šūnu infekcijas modeļos, 50% un 90% efektīvā koncentrācija (EC_{50} un EC_{90}) ir robežās no 0,03 līdz 0,7 μ M (18-42 ng/ml) un attiecīgi 0,07 līdz 0,18 μ M (42-108 ng/ml). Tipranavīrs *in vitro* uzrāda antivirālu aktivitāti pret plašu klāstu HIV-1 grupas M subtipa B izolātiem (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). O grupas un HIV-1 izolātiem *in vitro* ir samazināts jutīgums pret tipranavīru ar EC_{50} vērtības robežās attiecīgi no 0,164-1 μ M un 0,233- 0,522 μ M. Pētījumi par saistīšanos ar olbaltumvielām pierādīja, ka tipranavīra pretvīrusu aktivitāte, saskaroties ar cilvēka serumu, samazinās apmēram 3,75 reizes.

Rezistence

Rezistences attīstība pret tipranavīru *in vitro* ir lēna un kompleksa. Īpašā rezistences eksperimentā *in vitro* pēc 9 mēnešiem atlasīja HIV-1 izolātu ar 87-kārtīgu rezistenci pret tipranavīru un 10 proteāzes mutācijām: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V, kā arī *gag* poliproteīna CA/P2 šķelšanās vietas mutāciju. Apgriezti ģenētiskie eksperimenti parādīja: lai attīstītos >10-kārtīga rezistence pret tipranavīru nepieciešamas 6 proteāzes mutācijas (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V), kamēr pilns 10 mutāciju genotips nodrošināja 69-kārtīgu rezistenci pret tipranavīru. *In vitro* novēroja apgrieztu korelāciju starp tipranavīra rezistences un vīrusu replikācijas kapacitātes pakāpēm. Rekombinanti vīrusi ar ≥ 3 -kārtīgu rezistenci pret tipranavīru aug mazāk kā 1% gadījumu, salīdzinot ar rādītājiem, ko tādos pašos apstākļos konstatēja dabīga tipa HIV-1 vīrusiem. Pret tipranavīru rezistentiem vīrusiem, kas *in vitro* rodas no dabīga tipa HIV-1 vīrusiem, konstatēja pazeminātu jutību pret proteāzes inhibitoriem amprenavīru, atazanavīru, indinavīru, lopinavīru, nelfinavīru un ritonavīru, tomēr jutība pret sahinavīru saglabājas.

Sākotnējo un terapijas genotipu multiplu pakāpienveida sēriju regresijas analīzēs no visiem klīniskajiem pētījumiem 16 aminoskābes bija saistītas ar samazinātu jutību pret tipranavīru un/vai samazinātu 48-nedēļu virālās slodzes atbildes reakciju: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 83L/T, 83D un 84V. Klīniskiem izolātiem ar ≥ 10 -kārtīgi pazeminātu jutību pret tipranavīru konstatēja 8 vai vairāk ar tipranavīru saistītas mutācijas. Klīniskos II un III fāzes pētījumos 276 pacientiem ar terapijas genotipu tipranavīra terapijas laikā galvenās mutācijas konstatēja L33F/I/V, V82T/L un I84V. Samazinātai jutībai parasti nepieciešama visu trīs šo mutāciju kombinācija. 82. pozīcijā mutācijas parādās divos veidos: no iepriekš eksistējošas mutācijas 82A selekcijas par 82T un no dabīga tipa 82V selekcijas par 82L.

Krustotā rezistence

Tipranavīrs saglabā nozīmīgu pretvīrusu aktivitāti (<4-kārtīgu rezistenci) pret vairumu HIV-1 klīnisko izolātu ar post-terapijas pazeminātu jutību pret pašreiz atzītiem proteāzes inhibitoriem: amprenavīru, atazanavīru, indinavīru, lopinavīru, ritonavīru, nelfinavīru un sahinavīru. Vīrusiem, kas iegūti no pacientiem, kuri saņēmuši spēcīgu terapiju ar multipliem peptīdu proteāzes inhibitoriem, vairāk nekā 10-kārtīgu rezistenci pret tipranavīru novēro retāk (< 2,5% no testētiem izolātiem).

EKG izmeklējums

Tipranavīra ar ritonavīru mazā devā ietekmi uz QTcF intervālu noteica pētījumā, kurā 81 vesels brīvprātīgais saņēma šādu terapiju divreiz dienā 2,5 dienas: tipranavīrs/ritonavīrs (500/200 mg), tipranavīrs/ritonavīrs supraterapeitiskā devā (750/200 mg) un placebo/ritonavīrs (-/200 mg). Pēc

korigēšanas pēc sākotnējā stāvokļa un placebo, maksimālā vidējā QTcF pārmaiņa bija 3,2 ms (vienpusējs 95% augšējais TI: 5,6 ms), lietojot 500/200 mg devu, un 8,3 ms (vienpusējs 95% augšējais TI I: 10,8 ms), lietojot supraterapeitisko 750/200 mg devu. Tādējādi tipranavīrs terapeitiskā devā ar mazu ritonavīra devu nepagarināja QTc intervālu, taču tas iespējams supraterapeitiskās devās.

Klīniskās farmakodinamikas dati

Šī indikācija balstīta uz viena II fāzes klīniskā pētījuma rezultātiem, kurā tika pārbaudīta Aptivus šķīduma iekšķīgai lietošanai farmakokinētika, lietošanas drošums un efektivitāte pārsvarā bērniem no 2 līdz 12 gadu vecumam ar iepriekšēju ārstēšanas pieredzi.

Klīniskie dati iegūti analizējot pašreiz notiekošu pētījumu (RESIST-1 un RESIST-2) 48 nedēļu rezultātus, kuros noteikts plazmas HIV RNS līmenis un CD4 šūnu skaits. RESIST-1 un RESIST-2 ir pašreiz notiekoši randomizēti, atklāti daudzcentru pētījumi ar HIV pozitīviem pacientiem, kuri saņēmuši trīskāršu terapiju: tipranavīru 500 mg kopā ar zemas devas ritonavīru 200 mg (divreiz dienā) + optimizētu pamata terapijas shēmu (OPTS), kas individuāli noteikta katram pacientam, balstoties uz genotipiskās rezistences testēšanu un pacienta slimības vēsturi. Salīdzinošā shēma ietvēra ar ritonavīru papildinātu proteāzes inhibitoru (individuāli) + OPTS. Ar ritonavīru papildinātais PI tika izvēlēts starp sahinavīru, amprenavīru, indinavīru vai lopinavīru/ritonavīru.

Visi pacienti saņēma vismaz divas uz proteāzes inhibitoriem (PI) balstītas antiretrovīrālas terapijas shēmas, pētījuma sākumā PI nesaņēma. Sākotnēji konstatēja vismaz vienu primārā proteāzes gēna mutāciju 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V vai 90M ar ne vairāk kā divām mutācijām kodonos 33, 82, 84 vai 90.

Pēc 8 nedēļām salīdzinājuma grupas pacientiem, kuri atbilda protokolā noteiktiem iniciālas viroloģiskās atbildes trūkuma kritērijiem, bija iespēja pārtraukt ārstēšanu un atsevišķa pētījuma ietvaros pāriet uz terapiju ar tipranavīru un ritonavīru.

Primārā analizē iekļauto 1483 pacientu vidējais vecums bija 43 gadi (robežās no 17-80); 86% no tiem bija vīrieši; 75% - baltie, 13% - melnie, 1% - aziāti. Tipranavīra un salīdzinošās terapijas grupā vidējais sākotnējais CD4 šūnu skaits bija 158 un attiecīgi 166 šūnas/mm³ (robežās 1-1893 un 1-1184 šūnas/mm³); vidējais sākotnējais plazmas HIV-1 RNS bija 4,79 un attiecīgi 4,80 log₁₀ kopijas/ml (robežās 2,34-6,52 un 2,01-6,76 log₁₀ kopijas/ml).

Pacientiem bija iepriekšēja terapijas pieredze ar 6 NRTI, 1 NNRTI un 4 PI. Abos pētījumos pavisam 67% pacientu novēroja vīrusu rezistenci, 22% novēroja iespējamu rezistenci pret iepriekš izvēlētiem salīdzinājuma PI. 10% pacientu iepriekš lietoja enfuvirtīdu. Pacientiem sākumā bija HIV-1 izolāti ar caurmērā 16 HIV-1 proteāzes gēnu mutācijām, ieskaitot vidēji 3 primārās proteāzes gēna mutācijas D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V un L90M. Apmēram 4% bija mutācijas 33., 82., 84. un 90. kodonos, 24% bija mutācijas 82. (mazāk nekā 1% pacientu novēroja mutāciju V82L) un 90. kodonā, 18% bija mutācijas 84. un 90. kodonā, 53% bija vismaz viena atslēgas mutācija 90. kodonā. Vienam pacientam tipranavīra grupā bija četras mutācijas. Vairumam pētījuma dalībnieku bija mutācijas, kas saistītas ar NRTI un NNRTI rezistenci. Sākotnējo fenotipisko jutību noteica 454 pacientu sākotnējiem paraugiem. Salīdzinot ar dabisko tipu, novēroja caurmērā divkārtu tipranavīra jutības samazināšanos, amprenavīra jutība, salīdzinot ar dabisko tipu, samazinājās 12-kārtīgi, atazanavīra - 55-kārtīgi, indinavīra - 41-kārtīgi, lopinavīra - 87-kārtīgi, nelfinavīra - 41-kārtīgi, ritonavīra - 195-kārtīgi, sahinavīra - 20-kārtīgi.

Kombinētās 48 nedēļu terapijas atbildes reakcija (jaukts mērķa parametrs definēts kā pacients ar apstiprinātu ≥ 1 log RNS pazeminājumu, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, bez neefektīvas terapijas pierādījumiem) abos pētījumos tipranavīra un ritonavīra grupā bija 34%, salīdzinājuma grupā - 15%. Atbildes reakciju uz terapiju kopējā populācijā (izcelta enfuvirtīda lietošana), detalizētu atbilstoši PI pacientu apakšgrupā ar genotipiski rezistentiem celmiem skatīt zemāk tabulā.

Atbildes reakcija uz terapiju* 48. nedēļā (apvienoti pacienti ar terapijas pieredzi RESIST-1 un RESIST-2 pētījumos)

RESIST pētījums	Tipranavīrs/RTV		CPI/RTV**		p vērtība
	n (%)	N	n (%)	N	
Kopējā populācija					
FAS	255 (34,2)	746	114 (15,5)	737	<0,0001
PP	171 (37,7)	454	74 (17,1)	432	<0,0001
- ar ENF (FAS)	85 (50,0)	170	28(20,7)	135	<0,0001
- bez ENF (FAS)	170 (29,5)	576	86 (14,3)	602	<0,0001
Genotipiska rezistence					
LPV/r/v					
FAS	66 (28,9)	228	23 (9,5)	242	<0,0001
PP	47 (32,2)	146	13 (9,1)	143	<0,0001
APV/r/v					
FAS	50 (33,3)	150	22 (14,9)	148	<0,0001
PP	38 (39,2)	97	17 (18,3)	93	0,0010
SQV/r/v					
FAS	22 (30,6)	72	5 (7,0)	71	<0,0001
PP	11 (28,2)	39	2 (5,7)	35	0,0650
IDV/r/v					
FAS	6 (46,2)	13	1 (5,3)	19	0,0026
PP	3 (50,0)	6	1 (7,1)	14	0,0650

* Jaukts mērķa parametrs, kas definēts kā pacienti ar apstiprinātu 1 log RNS pazeminājumu salīdzinot ar sākotnējo rādītāju, bez neveiksmīgas terapijas pierādījumiem

** Salīdzinoša PI/RTV: LPV/r 400 mg/100 divreiz dienā (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg divreiz dienā (n=23), SQV/r 1000 mg/100 mg divreiz dienā vai 800 mg/200 mg divreiz dienā (n=162), APV/r 600 mg/100 mg divreiz dienā (n=194)

ENF - enfuvirtīds; FAS (*Full Analysis Set*) – pilns analīžu komplekts; PP – pēc protokola; APV/r/v – amprenavīrs/ritonavīrs; IDV/r/v – indinavīrs/ritonavīrs; LPV/r/v – lopinavīrs/ritonavīrs; SQV (*saquinavir*)/r/v – sahinavīrs/ritonavīrs.

Kombinēts 48 nedēļu terapijas vidējais laiks līdz terapijas neveiksmei abos pētījumos tipranavīra un ritonavīra grupā bija 115 dienas un salīdzinājuma grupā 0 dienas (dienā 0 nebija atbildes reakcijas uz terapiju).

48 terapijas nedēļu laikā pacientu procentuālā daļa ar HIV-1 RNS < 400 kopijām/ml tipranavīra un ritonavīra grupā, salīdzinot ar PI/ritonavīra kontroles grupu, bija 30% un attiecīgi 14%, bet ar HIV-1 RNS < 50 kopijām/ml - 23% un attiecīgi 10%. Visu randomizēto un ārstēto pacientu vidū HIV-1 RNS vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, līdz 48. nedēļai pacientiem, kas lietoja tipranavīru un ritonavīru, bija -0,64 log₁₀ kopijas/ml, pacientiem, kuri lietoja PI/ritonavīru - -0,22 log₁₀ kopijas/ml.

Visu randomizēto un ārstēto pacientu vidū CD4+ šūnu skaita vidējās izmaiņas, salīdzinot ar sākotnējiem rādītājiem, pēdējo mērījumu laikā līdz 48. nedēļai pacientiem, kas lietoja tipranavīru un ritonavīru (N=740), bija +23 šūnas/mm³, pacientiem, kuri lietoja PI/ritonavīru (N=727) - +4 šūnas/mm³.

48. nedēļā visi efektivitātes parametri tipranavīra un zemas devas ritonavīra grupā bija labāki nekā proteāzes inhibitora/ritonavīra salīdzinājuma grupā. Nav zināms, vai pacientiem, kuru celmi ir jutīgi pret attiecīgiem PI, terapija ar tipranavīru ir pārāka par kombinēto terapiju ar proteāzes inhibitoru. RESIST pētījumā konstatēja, ka tipranavīrs un zemas devas ritonavīrs 48. nedēļā nodrošina labāku atbildes reakciju uz terapiju, ja optimizētas pamata terapijas shēmā ietilpst genotipiski pieejams antiretrovirāls līdzeklis (piemēram, enfuvirtīds).

Pašreiz nav pieejami kontrolētu klīnisko pētījumu rezultāti par Aptivus ietekmi uz HIV klīnisko progresiju.

Pediātriskā populācija

HIV pozitīvi bērnu vecuma pacienti no 2 līdz 18 gadu vecumam tika pētīti randomizētā, atklātā, daudzcentru pētījumā (pētījums 1182.14). Pacientiem sākotnējai HIV-1 RNS koncentrācijai bija jābūt vismaz 1500 kopijām/ml, stratificētiem pēc vecuma (no 2 līdz < 6 gadiem, no 6 līdz < 12 gadiem un no 12 līdz 18 gadiem) un randomizēti saņemt vienu no divām tipranavīra un ritonavīra dozēšanas shēmām: 375 mg/m²/150 mg/m² devu, salīdzinot ar 290 mg/m²/115 mg/m² devu, plus fona terapija ar vismaz divām neproteāzes inhibitora pretretrovīrusu zālēm, kas optimizēta, izmantojot sākotnēju genotipiskās rezistences pārbaudi. Visi pacienti sākumā saņēma Aptivus šķīdumu iekšķīgai lietošanai. Bērnu vecuma pacienti, kuri bija 12 gadus veci vai vecāki un saņēma maksimālo 500 mg/200 mg devu divreiz dienā, pēc tam no 28. pētījuma dienas varēja sākt lietot Aptivus kapsulas. Pētījums vērtēja farmakokinētiku, lietošanas drošumu un panesamību, un viroloģisko un imunoloģisko atbildes reakciju 48 nedēļu laikā.

Pieejamie klīniskie dati nepamato Aptivus šķīduma iekšķīgai lietošanai lietošanu pusaudžiem vai pieaugušajiem. Salīdzinot ar kapsulām, tipranavīra kopējā iedarbība, lietojot to pašu devu iekšķīgi lietojamā šķīduma veidā, ir lielāka (skatīt 5.2. apakšpunktu). Šī iemesla, kā arī lielā E vitamīna daudzuma dēļ šķīdumā iekšķīgai lietošanai, blakusparādību (veida, sastopamības biežuma un/vai smaguma pakāpes) risks var būt lielāks nekā kapsulu zāļu formas lietošanas gadījumā. Par 12 gadiem jaunākiem pacientiem šķīdums iekšķīgai lietošanai tomēr ir vienīgā iespējamā un pieejamā ārstēšanas iespēja ar tipranavīru, jo dati par Aptivus kapsulu lietošanas efektivitāti un drošumu par 12 gadiem jaunākiem bērniem nav pieejami. Aptivus kapsulas un šķīdums iekšķīgai lietošanai nav bioekvivalenti, tāpēc ar šķīdumu iekšķīgai lietošanai iegūtos rezultātus nevar ekstrapolēt uz kapsulām (skatīt arī 5.2. apakšpunktu). Turklāt pacientiem, kuriem ķermeņa virsmas laukums ir mazāks nekā 1,33 m², ar kapsulu zāļu formu nevar pienācīgi pielāgot devu. Šie faktori liek secināt, ka ieguvumi atsver Aptivus iekšķīgi lietojamā šķīduma risku tikai bērniem no 2 līdz 12 gadu vecumam, kuriem nav citu ārstēšanas iespēju (skatīt 4.1. apakšpunktu).

Sākotnējais raksturojums un galvenie efektivitātes rezultāti pēc 48 nedēļām bērnu vecuma pacientiem, kuri saņēma Aptivus šķīdumu iekšķīgai lietošanai, parādīti tabulās tālāk.

2 – < 12 gadus veco pacientu, kuri tika ārstēti ar Aptivus šķīdumu iekšķīgai lietošanai, sākotnējais raksturojums

Mainīgais raksturlielums		Vērtība
Pacientu skaits		62
Vecums - mediānais (gadi)		8.1
Dzimums	% vīriešu	59.7%
Rase	% balto	71.0%
	% melnādaino	25.8%
	% aziātu	3.2%
Sākotnējais HIV-1 RNS (log ₁₀ kopijas/ml)	Mediānais (Min – Max)	4.8 (3.3 – 6.0)
	% ar VL > 100 000 kopijas/ml	37.1%
Sākotnējais CD4+ (šūnas/mm ³) skaits	Mediānais (Min – Max)	600 (24 – 2578)
	% ≤ 200	15.5%
Sākotnējais % CD4+ šūnu skaits	Mediānais (Min – Max)	21.9% (1.5% – 44.0%)
Iepriekšējā ADS*	% ar C kategoriju	48.4%
Ārstēšanas anamnēze	% ar jebkādu ARV	96.8%

	Mediānais # iepriekš NRTI	4
	Mediānais # iepriekš NNRTI	1
	Mediānais # iepriekš PI	1

*AIDS definējoša slimība

2 – < 12 gadus veco pacientu, kuri tika ārstēti ar Aptivus šķīdumu iekšķīgai lietošanai, galvenie efektivitātes rezultāti pēc 48 nedēļām

Mērķa kritērijs	Rezultāts
Pacientu skaits	62
Primārais efektivitātes mērķa kritērijs: % ar VL < 400	50,0%
Mediānā log10 HIV-1 RNS (kopijas/ml) pārmaiņa salīdzinājumā ar sākumstāvokli	-2,06
Mediānā CD4+ šūnu skaita (šūnas/mm ³) pārmaiņa salīdzinājumā ar sākumstāvokli	167
Mediānā % CD4+ šūnu pārmaiņa salīdzinājumā ar sākumstāvokli	5%

Tipranavīra rezistences analīze pacientiem ar ārstēšanas pieredzi

Tipranavīra un ritonavīra atbildes reakcijas rādītājus noteica pēc tipranavīra sākotnējā genotipa un fenotipa. Noteica attiecību starp sākotnējo fenotipisko jutību pret tipranavīru, primārās PI mutācijas, proteāžu kodonu 33, 82, 84 un 90 mutācijas, ar tipranavīra rezistenci saistītās mutācijas un atbildes reakciju uz tipranavīra un ritonavīra terapiju.

Jāatzīmē, ka RESIST pētījuma pacientiem primāri bija specifisks mutāciju modelis- vismaz viena sākotnēja proteāzes gēna mutācija kodonos 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V vai 90M un ne vairāk kā divas mutācijas kodonos 33, 82, 84 vai 90.

Tika veikti šādi novērojumi:

- *primāras PI mutācijas*

Tika veiktas analīzes, lai izmantotot primāro PI mutāciju skaitu pētījuma sākumā (jebkādas izmaiņas proteāzes kodonos 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 un 90) noteiktu viroloģisko gala rezultātu. Atbildes reakcijas rādītāji tipranavīra un ritonavīra pacientiem bija augstāki nekā salīdzinājuma PI palielinājums ar ritonavīru jauniem enfuvirtīda pacientiem, vai pacientiem, kas vienlaikus nesaņēma jaunu enfuvirtīdu. Tomēr, pacientiem bez jauna enfuvirtīda, pretvīrusu aktivitāte sāka zust no 4-8 nedēļai.

- *mutācijas proteāzes kodonos 33, 82, 84 un 90*

Pazemināta viroloģiskā atbildes reakcija tika novērota pacientiem, kuru virālie celmi nes divas vai vairāk HIV proteāzes kodonu 33, 82, 83 vai 90 mutācijas un nesaņem jaunu enfuvirtīdu.

- *ar tipranavīra rezistenci saistītas mutācijas*

Virusoloģisko atbildes reakciju uz tipranavīra un ritonavīra terapiju izvērtēja, ņemot vērā sākotnējo genotipu pacientiem, kuri saņēma terapiju un piedalījās pētījumos RESIST-1 un RESIST-2. Rādītājs (16 aminoskābes, kas saistītas ar samazinātu tipranavīra jutību un/vai samazinātu virālās slodzes atbildes reakciju: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D un 84V) attiecināms uz sākotnējo virālo proteāžu sekvenci. Tika noteikta korelācija starp tipranavīra mutācijas rādītāju un atbildes reakciju uz tipranavīra un ritonavīra terapiju 48. nedēļā.

Šis rādītājs tika noteikts, par iekļaušanas kritērijiem izvēloties selektētus RESIST pacientus ar specifiskām mutācijām, tāpēc jābūt piesardzīgiem tā attiecināšanā uz plašu populāciju.

48. nedēļā tipranavīra un ritonavīra grupā atbildes reakciju uz terapiju gandrīz visām iespējamām genotipisko rezistences mutāciju kombinācijām (skatīt tabulu zemāk) sasniedza lielāka pacientu daļa salīdzinājumā ar proteāzes inhibitoru/ritonavīra grupu.

Pacientu procentuālā daļa, kuriem 48. nedēļā bija terapijas atbildes reakcija (apstiprināta ≥ 1 log₁₀ kopijas/ml virālās slodzes samazināšanās salīdzinot ar sākotnējo), pamatojoties uz tipranavīra sākotnējo mutāciju skaitu un enfuvirtīda lietošanu RESIST pacientiem.

	Jauns ENF	Nav jauns ENF*
TPV mutāciju skaits**	TPV/r	TPV/r
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
≥ 5	47%	13%
Visi pacienti	61%	29%

* Ieskaitot pacientus, kuri nav saņēmuši ENF un tādus, kuri bija iepriekš ārstēti un turpina saņemt ENF

** HIV proteāzes mutācijas pozīcijās L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D vai I84V
ENF Enfuvirtīds; TPV/r Tipranavīrs un ritonavīrs

Turpmākas HIV-1 RNS paaugstināšanās līdz pat 48. nedēļai, galvenokārt novērotas pacientiem, kas saņem tipranavīru un ritonavīru un jaunu enfuvirtīdu. Ja pacients nesaņem tipranavīru un ritonavīru un jaunu enfuvirtīdu, 48. nedēļā tika novērota terapijas atbildes reakcijas samazināšanās, atkarībā no jauna enfuvirtīda lietošanas (skatīt tabulu zemāk).

Vidējais virālās slodzes samazinājums 48. nedēļā, salīdzinot ar sākotnējo, pamatojoties uz tipranavīra sākotnējo mutāciju skaitu un enfuvirtīda lietošanu RESIST pacientiem.

	Jauns ENF	Nav jauns ENF*
TPV mutāciju skaits**	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 pacienti	-2,0	-1,0

* Ieskaitot pacientus, kuri nav saņēmuši ENF un tādus, kuri bija iepriekš ārstēti un turpina saņemt ENF

** HIV proteāzes mutācijas pozīcijās L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D vai I84V
ENF Enfuvirtīds; TPV/r Tipranavīrs un ritonavīrs

- *Tipranavīra fenotipiskā rezistence*

Pieaugošas sākotnējās tipranavīra fenotipa izmaiņas izolātos korelē ar pieaugošu viroloģisko atbildreakciju. Izolāti ar sākotnēja līmeņa izmaiņām no >0 līdz 3-kārtīgi var tikt uzskatīti par

uzņēmīgiem; izolātiem ar >3 līdz 10-kārtīgām izmaiņām ir samazināta uzņēmība; izolāti ar >10 kārtīgām izmaiņām ir rezistenti.

Secinājumi par konkrētu mutāciju vai mutāciju modeļu nozīmību ir maināmi ar papildus datiem, un ir ieteicams vienmēr izziņāt esošos skaidrojumus, lai analizētu rezistences testa rezultātus.

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Lai sasniegtu tipranavīra efektīvo plazmas koncentrāciju dozēšanas režīmā divreiz dienā, obligāta tipranavīra lietošana kopā ar zemas devas ritonavīru divreiz dienā (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ritonavīrs darbojas, inhibējot aknu citohroma P450 CYP3A, intestinālo P-glikoproteīnu (Pgp) noplūdes sūkni un iespējams arī intestinālo citohromu P450 CYP3A. Kā novēroja dažādu devu pētījumā 113 HIV-negatīviem veselīgiem brīvprātīgiem vīriešiem un sievietēm, ritonavīrs palielina zemlīknes laukumu AUC_{0-12h} , C_{max} un C_{min} un samazina tipranavīra klirensu. 500 mg tipranavīra, ja to lieto kopā ar zemas devas ritonavīru (200 mg; divreiz dienā), bija saistīts ar tipranavīra 500 mg divreiz dienā vidējās ģeometriskās minimālās rīta plazmas līdzsvara koncentrācijas 29-kārtīgu paaugstināšanos, salīdzinot ar tipranavīru 500 mg divreiz dienā bez ritonavīra.

Uzsūkšanās

Tipranavīra absorbcija cilvēkam ir ierobežota, tāpēc absolūta absorbcijas kvantitatīvā noteikšana nav iespējama. Tipranavīrs ir P-glikoproteīna (Pgp) substrāts, vājš Pgp inhibitors, un iespējams var būt arī spēcīgs Pgp ierosinātājs. Dati liecina, ka, neraugoties uz to, ka ritonavīrs ir Pgp inhibitors, Aptivus kopā ar zemas devas ritonavīru, tīrais efekts ieteicamā dozēšanas režīmā stabilā līdzsvara stāvoklī ir Pgp indukcija. Maksimālā plazmas koncentrācija tiek sasniegta 1-5 stundu laikā pēc devas lietošanas, atkarā no lietotās devas. Atkārtoti lietojot, tipranavīra plazmas koncentrācija ir zemāka, nekā paredzams no reizes devas novērojumiem, cēlonis acīm redzot ir aknu enzīmu indukcija. Plazmas koncentrācijas līdzsvara stāvoklis vairumam indivīdu tiek sasniegts pēc 7 lietošanas dienām. Tipranavīram, lietojot kopā ar zemas devas ritonavīru, plazmas līdzsvara koncentrācijas stāvoklī ir lineāra farmakokinētika.

Lietojo Aptivus kapsulas pa 500 mg divreiz dienā kopā ar 200 mg ritonavīra divreiz dienā bez ēšanas ierobežojumiem 2 līdz 4 nedēļas, tipranavīra vidējā maksimālā plazmas koncentrācija (C_{max}) sievietēm (n=14) bija $94,8 \pm 22,8 \mu M$ un $77,6 \pm 16,6 \mu M$ vīriešiem (n=106), šāda koncentrācija tika sasniegta apmēram 3 stundas pēc lietošanas. Stabila līdzsvara stāvokļa vidējā minimālā koncentrācija pirms rīta devas ieņemšanas bija $41,6 \pm 24,3 \mu M$ sievietēm un $35,6 \pm 16,7 \mu M$ vīriešiem. Tipranavīra zemlīknes laukums (AUC), dozējot ar 12 stundu intervālu, bija vidēji $851 \pm 309 \mu M \cdot h$ ($CL=1,15$ l/h) sievietēm un $710 \pm 207 \mu M \cdot h$ ($CL=1,27$ l/h) vīriešiem. Eliminācijas pusperiods bija 5,5 stundas (sievietēm) līdz 6,0 stundas (vīriešiem).

Ēdiena ietekme uz absorbciju, lietojot perorāli

Ēdiens uzlabo tipranavīra un ritonavīra panesību, tāpēc Aptivus un zemas devas ritonavīrs jālieto kopā ar ēdienu.

Tipranavīra absorbcija, lietojot kopā ar zemas devas ritonavīru, samazinās antacīdo līdzekļu klātbūtnē (skatīt 4.5. apakšpunktu).

Izkliede

Tipranavīrs izteikti saistās ar plazmas olbaltumvielām (>99,9%). Klīniskos piemēros ar veselīgiem brīvprātīgajiem un HIV-1 pozitīviem indivīdiem, kuri saņēma tipranavīru bez ritonavīra, vidējā ar olbaltumvielām nesaistītā tipranavīra frakcija abās populācijās (veselīgiem brīvprātīgiem $0,015\% \pm 0,006\%$; HIV pozitīviem subjektiem $0,019\% \pm 0,076\%$) bija līdzīga. Kopējā plazmas tipranavīra koncentrācija šajos piemēros bija robežās no 9 līdz 82 μM . Tipranavīra nesaistītā frakcija šajās koncentrācijas robežās šķiet ir neatkarīga no kopējās koncentrācijas.

Nav veikti pētījumi, lai noteiktu tipranavīra izkliedi cilvēka cerebrospinālajā šķīdumā vai sēklā.

Biotransformācija

Cilvēka aknu mikrosomu metabolisma pētījumi *in vitro* norāda, ka CYP3A4 ir dominējošā CYP izoforma, kas iesaistīta tipranavīra metabolismā.

Pievienojot ritonavīru, tipranavīra klīrenss pēc perorālas lietošanas samazinās; tas atspoguļo samazinātu vielas pirmā loka klīrensu kuņģa un zarnu traktā un aknās.

Tipranavīra metabolisms zemas devas ritonavīra klātbūtnē ir minimāls. ¹⁴C tipranavīra pētījumā cilvēkam (500 mg ¹⁴C tipranavīrs un 200 mg ritonavīrs, divreiz dienā), dominēja neizmainīts tipranavīrs, nodrošinot 98,4% vai vairāk no kopējās plazmas radioaktivitātes, kas cirkulēja 3, 8 vai 12 stundas pēc devas ievadīšanas. Plazmā konstatēja tikai dažus metabolītus, tie visi bija atrodami pavisam nelielā daudzumā (0,2% vai mazāk no plazmas radioaktivitātes). Izkārnījumos neizmainīts tipranavīrs nodrošināja lielāko daļu radioaktivitātes (79,9% no izkārnījumu radioaktivitātes). Visplašāk pārstāvētais metabolīts izkārnījumos, kas nodrošināja 4,9% izkārnījumu radioaktivitātes (3,2% devas), bija tipranavīra hidroksimetabolīts. Urīnā neizmainītu tipranavīru konstatēja pavisam nelielā daudzumā (0,5% no urīna radioaktivitātes). Visplašāk pārstāvētais metabolīts urīnā, kas nodrošināja 11,0% urīna radioaktivitātes (0,5% devas), bija tipranavīra glikuronīda konjugāts.

Eliminācija

¹⁴C tipranavīra ordinēšana subjektiem (n=8), kuri lietoja 500 mg tipranavīra un 200 mg ritonavīra divreiz dienā līdz plazmas līdzsvara koncentrācijas sasniegšanai, liecina, ka lielākā radioaktivitātes daļa (vidēji 82,3%) izdalījās ar izkārnījumiem, kamēr vidēji 4,4% no ievadītās radioaktīvās devas parādījās urīnā. Lielākā radioaktivitātes daļa (56%) izdalījās 24 līdz 96 stundas pēc devas ievadīšanas. Tipranavīra un ritonavīra efektīvais vidējais eliminācijas pusperiods plazmas līdzsvara koncentrācijas stāvoklī, lietojot devas 500 mg/200 mg divreiz dienā vieglas ēdienreizes laikā, veselīgiem brīvprātīgiem (n=67) un HIV-inficētiem pieaugušiem pacientiem (n=120) bija apmēram 4,8 un attiecīgi 6,0 stundas.

Speciālas populācijas

Kaut arī šobrīd pieejamie dati ir ierobežoti un neļauj veikt pilnvērtīgu analīzi, no tiem var secināt, ka veciem cilvēkiem farmakokinētiskais profils nemainās, tas ir salīdzināms arī starp dažādām rasēm. Turpretim, izvērtējot tipranavīra stabila līdzsvara stāvokļa minimālo koncentrāciju plazmā 10-14 stundas pēc devas lietošanas, RESIST-1 un RESIST-2 pētījumos sievietēm novēroja visumā augstāku koncentrāciju nekā vīriešiem. Pēc četrām nedēļām 500 mg Aptivus un 200 mg ritonavīra terapijas (divreiz dienā) vidējā tipranavīra minimālā plazmas koncentrācija bija 43,9 μM sievietēm un 31,1 μM vīriešiem. Šīs koncentrāciju atšķirības dēļ nav nepieciešama devas pielāgošana.

Nieru darbības traucējumi

Pacientiem ar nieru bojājumu tipranavīra farmakokinētika nav pētīta. Tā kā tipranavīra nieru klīrenss ir niecīgs, pacientiem ar nieru bojājumu kopējā organisma klīrensa samazināšanās nav gaidāma.

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā salīdzināja 9 pacientus ar vieglu aknu bojājumu (A klase pēc *Child-Pugh*) un 9 kontroles pacientus; atsevišķu un multiplu tipranavīra un ritonavīra devu farmakokinētiskā dispozīcija bija paaugstināta, tomēr nepārsniedza klīniskos pētījumos novērotās robežas. Pacientiem ar vieglu aknu bojājumu nav nepieciešama devas korekcija, tomēr pacienti rūpīgi jāuzrauga (skatīt 4.2. un 4.4. apakšpunktu).

Mērena aknu bojājuma (B klase atbilstoši *Child-Pugh klasifikācijai*) vai smaga aknu bojājuma (C klase atbilstoši *Child-Pugh klasifikācijai*) ietekme uz tipranavīra vai ritonavīra atkārtotu devu farmakokinētiku līdz šim nav izvērtēta. Tipranavīrs ir kontrindicēts mērenu vai smagu aknu bojājumu gadījumā (skatīt 4.2. un 4.3. apakšpunktu).

Pediātriskā populācija

Konstatēts, ka iekšķīgi lietojamajam šķīdumam ir labāka bioloģiskā pieejamība nekā mīksto kapsulu zāļu formai.

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

Toksikoloģiskos pētījumus ar dzīvniekiem veica tikai ar tipranavīru (pelēm, žurkām un suņiem) un kopā ar ritonavīru (3,75:1 w/w rādītājs) žurkām un suņiem. Pētījumos, kuros lietoja tipranavīru kopā ar ritonavīru, neatklāja jebkādu papildus toksisku iedarbību, salīdzinot ar to, ko konstatēja tipranavīra monoterapijas toksikoloģiskos pētījumos.

Atkārtotu tipranavīra devu pētījumā visām sugām, kuras tika toksikoloģiski testētas, dominējošā iedarbība bija kuņģa un zarnu traktā (vemšana, mīksta vēdera izeja un caureja) un aknās (hipertrofija). Iedarbība bija atgriezeniska, pēc terapijas pārtraukšanas tā atgriezās normas robežās. Papildus izmaiņas ietver asiņošanu, lietojot lielas devas, žurkām (specifiski grauzējiem). Asiņošana, ko novēroja žurkām, ir saistīta ar pagarinātu protrombīna laiku (PT), aktivētu parciālā tromboplastīna laiku (APTT) un samazinātu dažu ar K vitamīnu saistītu faktoru darbību. Vienlaicīga tipranavīra un E vitamīna lietošana TPGS (d- alfatokoferola polietilēnglikola 1000 sukcināta) formā devā no 2,322 IU/m² un vairāk žurkām radīja nozīmīgu koagulācijas parametru efektu, asiņošanas un nāves gadījumu palielinājumu. Tipranavīra preklīniskajos pētījumos ar suņiem iedarbība uz koagulācijas parametriem netika novērota. Tipranavīra un E vitamīna vienlaicīga lietošana suņiem nav pētīta.

Lielāko daļu šo efektu atkārtotu devu toksicitātes pētījumos varēja novērot tikai sistēmiskas iedarbības līmenī, kas bija ekvivalenta vai pat zemāka nekā iedarbība uz cilvēku, lietojot ieteicamās klīniskās devas.

In vitro pētījumos atklājās, ka tipranavīrs inhibē trombocītu agregāciju gadījumos, kad tiek lietoti cilvēku trombocīti (skatīt 4.4. apakšpunktu) un tromboksāna A2 piesaisti *in vitro* šūnu modelī līmeņos, kas atbilstoši novērotai iedarbībai Aptivus un ritonavīru lietojušiem pacientiem. Šo atklājumu klīniskais nozīmīgums nav zināms.

Tipranavīra pētījumā ar žurkām sistēmiskas iedarbības līmenī (AUC), kas bija ekvivalenta iedarbībai uz cilvēku, lietojot ieteicamās klīniskās devas, nenovēroja nevēlamu iedarbību uz pārošanos vai auglību. Lietojot tipranavīru mātītēm devās, kas nodrošina sistēmiskas iedarbības līmeni, kas līdzīgs vai zemāks par līmeni, ko nodrošina ieteicamās klīniskās devas, teratogēnisku iedarbību nekonstatēja. Tipranavīra iedarbības laikā uz žurkām, kas bija 0,8-reiz mazāka par iedarbību uz cilvēku, lietojot ieteicamās klīniskās devas, novēroja toksisku iedarbību uz augli (samazinātu kaulu osifikāciju un augšanu). Pre- un postnatālās attīstības pētījumos ar tipranavīru žurkām novēroja aizkavētu mazuļu augšanu, lietojot mātītei toksiskas devas, līdzvērtīgas 0,8-kārtīgai iedarbībai uz cilvēku.

Tipranavīra kancerogēneses pētījumos pelēm un žurkām konstatēja šīm sugām specifisku tumorogēneses potenciālu. Uzskata, ka tam nav klīniskas nozīmes. Testos *in vitro* un *in vivo* tipranavīram nekonstatēja ģenētiskas toksicitātes pierādījumus.

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Makrogols
E vitamīna polietilēnglikola sukcināts
Attīrīts ūdens
Propilēnglikols
Kapril/kaprikskābes mono/diglicerīdi
Sukraloze
Sviesta mētra (aromatizators)
Sviesta īriss (aromatizators)
Askorbīnskābe

6.2. Nesaderība

Nav piemērojama.

6.3. Uzglabāšanas laiks

30 mēneši.

Pēc iepakojuma atvēršanas: 60 dienas pēc pudelītes pirmās atvēršanas. Pacientam ieteicams pierakstīt atvēršanas datumu uz marķējuma un/vai kastītes.

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt temperatūrā virs 15°C. Neatdzesēt un nesasaldēt.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

Dzintarkrāsas stikla pudelīte ar divdaļīgu, bērnam neatveramu plastmasas vāciņu (ārējais apvalks no augsta blīvuma polietilēna (ABPE), iekšējais apvalks no polipropilēna sveķiem ar saputotu laminētu polietilēna slāni. Katrā iepakojumā ir 1 pudelīte ar 95 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai un caurspīdīgu polipropilēna 5 ml iekšķīgas lietošanas dozēšanai paredzētu šļirci, ABPE polipropilēna šļirces uzgaļa vāciņu un caurspīdīgu ZBPE pudeles-šļirces adapteri.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Pirms Aptivus lietošanas jāpārbauda, vai šķīdums iekšķīgai lietošanai ir dzidrs un vai pudelītes dibenā nav kristālu vai kādu citu daļiņu. Pudelītē var būt nedaudz kristālu, kas neietekmē zāļu iedarbīgumu vai lietošanas drošumu. Ja kristāli ir, parasti tie ir papīra plānuma slānī dibenā, kad pudelīti glabā vertikāli. Dozēšana ar mērierīci ir precīza, pat ja pudelītē ir kristāli. Ja pudelītes dibenā kristālu slānis ir biezāks vai kristālu daudzums nav skaidrs, pudelīte pēc iespējas ātrāk jāatdod, lai to aizstātu. Līdz pudelīte nav nomainīta, pacientam jāturpina lietot parastā iekšķīgi lietojamā šķīduma devu. Pacientiem jānorāda uzmanīgi pārbaudīt kristālus.

Precīzu devu var nomērīt ar iepakojumā esošo mēršļirci un adapteri:

1. Atveriet pudelīti, nospiežot vāciņu un pagriežot to pret pulksteņa rādītāja kustības virzienu.
2. Noņemiet šļirces uzgali, kas pārklāj iekšķīgas lietošanas dozēšanai paredzētu šļirces galu (uzgali nebūs piestiprināts, ja šī ir pirmā šļirces lietošanas reize) un ievietojiet iekšķīgas lietošanas dozēšanai paredzētu šļirci adapterī, kas atrodas pudelītes kakliņā. Pārbaudiet, vai iekšķīgas lietošanas dozēšanai paredzētā šļirce ir stingri ievietota.
3. Apgrieziet pudelīti augšpēdus un lēnām ievelciet nepieciešamo Aptivus iekšķīgi lietojamā šķīduma daudzumu.
4. Nekavējoties lietojiet Aptivus šķīdumu iekšķīgai lietošanai. Maksimālais tilpums, ko var ievilkt vienā reizē, ir 5 ml (atbilst 500 mg tipranavīra), kas ir maksimālā reizes deva bērnam ar $\text{KVL} > 1,33 \text{ m}^2$.
5. Pēc iekšķīgas lietošanas dozēšanai paredzētās šļirces izmantošanas uzlieciet šļirces uzgali.

Nav īpašu atkritumu likvidēšanas prasību.

7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

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

8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/05/315/002

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS /PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 25/10/2005

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 19/06/2015

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

<http://www.ema.europa.eu/>.

II PIELIKUMS

- A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

A. RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts)

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsauces datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARĶĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

SALOKĀMA KĀRBIŅA/ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aptivus 250 mg mīkstās kapsulas
tipranavirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra mīkstā kapsula satur 250 mg tipranavīra

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur makrogolglicerīna rīcinoleātu, sorbītu un etilspirtu (sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

120 mīkstās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Pēc iepakojuma atvēršanas: 60 dienas (temperatūrā līdz 25 °C) pēc pudelītes pirmās atvēršanas.
Pudelītes pirmās atvēršanas datums:

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/05/315/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Aptivus 250 mg

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELĪTE/TIEŠAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aptivus 250 mg mīkstās kapsulas
tipranavirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katra mīkstā kapsula satur 250 mg tipranavīra

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

Satur makrogolglicerīna rīcinoleātu, sorbītu un etilspirtu (sīkākai informācijai skatīt lietošanas instrukciju)

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

120 mīkstās kapsulas

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī.
Pēc iepakojuma atvēršanas: 60 dienas (temperatūrā līdz 25 °C) pēc pudelītes pirmās atvēršanas.
Pudelītes pirmās atvēršanas datums:

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/05/315/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

SALOKĀMA KĀRBIŅA/ĀRĒJAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aptivus 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
tipranavirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml satur 100 mg tipranavīra

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

95 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai (1 pudelīte)
Iekšķīgas lietošanas dozēšanai paredzēta šļirce

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā virs 15°C. Neatdzesēt un nesasaldēt.
Pēc iepakojuma atvēršanas: 60 dienas pēc pudelītes pirmās atvēršanas.
Pudelītes pirmās atvēršanas datums:

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

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

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/05/315/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

Aptivus 100 mg/ml

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC: {numurs} [produkta kods]

SN: {numurs} [sērijas numurs]

NN: {numurs} [valsts kompensācijas sistēmas vai cits valsts sistēmas numurs zāļu identifikācijai]

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ TIEŠĀ IEPAKOJUMA

PUDELĪTE/TIEŠAIS IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

Aptivus 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai
tipranavirum

2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)

Katrs ml satur 100 mg tipranavīra

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

95 ml

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.
Iekšķīgai lietošanai.

6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt temperatūrā virs 15°C. Neatdzesēt un nesasaldēt.
Pēc iepakojuma atvēršanas: 60 dienas pēc pudelītes pirmās atvēršanas.
Pirmās atvēršanas datums:

10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)

EU/1/05/315/002

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU

16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Aptivus 250 mg mīkstās kapsulas tipranavīrum

Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jums. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Aptivus un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Aptivus lietošanas
3. Kā lietot Aptivus
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Aptivus
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ja Aptivus parakstīts Jūsu bērnam, lūdzu, ņemiet vērā, ka visa informācija šajā instrukcijā paredzēta Jūsu bērnam (šajā gadījumā „Jūs” vietā, lūdzu, lasiet “Jūsu bērns”).

1. Kas ir Aptivus un kādam nolūkam to lieto

Aptivus satur aktīvo vielu tipranavīru. Tas pieder zāļu grupai, ko sauc par proteāzes inhibitoriem un ko lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai. Tas bloķē enzīmu, ko sauc par proteāzi un kas ir iesaistīts HIV vairošanās procesā. Nomācot proteāzes enzīmu, vīruss nevar normāli vairoties un infekcijas attīstība palēninās. Jums jālieto Aptivus kopā ar:

- mazas devas ritonavīru (tas palīdz Aptivus sasniegt pietiekami augstu līmeni asinīs);
- citām HIV zālēm. Ārsts kopā ar Jums nolems, kādas citas zāles Jums jālieto. Tas būs atkarīgs, piemēram, no tā:
 - kuras citas zāles Jūs jau esat lietojis pret HIV,
 - pret kurām zālēm Jūsu HIV ir rezistents. Ja Jūsu HIV ir rezistents pret kādām HIV zālēm, tas nozīmē, ka zāles tik labi nedarbosies vai nedarbosies nemaz.

Aptivus konkrēti tiek lietots tāda HIV ārstēšanai, kas ir rezistents pret vairumu citu proteāzes inhibitoru. Pirms ārstēšanas sākšanas Jūsu ārsts būs paņēmis asins paraugus, lai pārbaudītu Jūsu HIV rezistenci. Šīs pārbaudes būs apstiprinājušas, ka HIV Jūsu asinīs ir rezistents pret vairumu citu proteāzes inhibitoru. Tāpēc ārstēšana ar Aptivus ir Jums piemērota. Jūs nedrīkstat lietot Aptivus, ja nekad neesat saņēmis pretretrovīrusu terapiju vai ja ir pieejami citi pretretrovīrusu līdzekļi.

Aptivus mīkstās kapsulas indicētas:

- pusaudžiem no 12 gadu vecuma,
- pieaugušajiem.

2. Kas Jums jāzina pirms Aptivus lietošanas

APTIVUS Jums jālieto kombinācijā ar zemas devas ritonavīru un citiem antiretrovirāliem līdzekļiem. Tādēļ ir svarīgi, lai Jūs zinātu arī par šīm zālēm. Tāpēc uzmanīgi izlasiet ritonavīra un šo citu pretretrovīrusu zāļu lietošanas instrukcijas. Ja Jums ir kādi jautājumi par ritonavīru vai citām zālēm, kas Jums ir parakstītas, lūdzu, vaicājiet ārstam vai farmaceitam.

Nelietojiet Aptivus šādos gadījumos

- ja Jums ir alerģija pret tipranavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jums ir vidēji smaga vai smaga aknu slimība. Jūsu ārsts paņems asins paraugu, lai pārbaudītu, cik labi darbojas Jūsu aknas (Jūsu aknu darbību). Atkarībā no aknu darbības Jums var būt jāatliek vai jāpārtrauc ārstēšana ar Aptivus;
- ja Jūs pašreiz lietojat zāles, kas satur:
 - rifampicīnu (lieto tuberkulozes ārstēšanai),
 - cisapridu (lieto, lai ārstētu kuņģa slimības),
 - pimozīdu vai sertindolu (lieto šizofrēnijas terapijai),
 - kvetiapīnu (lieto šizofrēnijas, bipolāro traucējumu un depresijas ārstēšanai),
 - lurazidonu (lieto šizofrēnijas terapijai),
 - triazolāmu vai perorālu (iekšķīgi lietotu) midazolāmu. Šīs zāles lieto trauksmes vai miega traucējumu terapijai,
 - ergotamīna atvasinājumus (lieto galvassāpju ārstēšanai),
 - astemizolu vai terfenadīnu (lieto alerģijas vai siena drudža ārstēšanai),
 - simvastatīnu vai lovastatīnu (lieto holesterīna samazināšanai asinīs),
 - amiodaronu, bepridilu, flekainīdu, propafenonu vai hinidīnu (lieto sirds slimību ārstēšanai),
 - metoprololu (lieto sirds mazspējas ārstēšanai),
 - alfuzosīnu un sildenafilu (kad tos lieto reti sastopamas asinsvadu slimības gadījumā, kad ir palielināts spiediens plaušu artērijā),
 - kolhicīnu (kad to lieto podagras uzliesmojumu ārstēšanai pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem).

Nelietojiet asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošus līdzekļus (ārstniecības augu līdzekļi depresijas ārstēšanai). Tas var negatīvi ietekmēt Aptivus iedarbību.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Aptivus lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

Pastāstiet ārstam, ja Jums ir:

- A vai B tipa hemofilija,
- cukura diabēts,
- aknu slimība.

Ja Jums ir:

- paaugstināti aknu funkcionālo testu rezultāti,
- B vai C hepatīta infekcija,

Jums ir paaugstināts smagu un potenciāli letālu aknu bojājumu risks, lietojot Aptivus. Jūsu ārsts kontrolēs Jums aknu funkciju, veicot asins analīzi pirms Aptivus terapijas un terapijas laikā. Ja Jums ir aknu slimība vai hepatīts, ārsts pieņems lēmumu, vai Jums nepieciešami papildus testi. Pēc iespējas ātrāk informējiet savu ārstu, ja novērojat hepatīta simptomus vai pazīmes:

- drudzis,
- nespēks (vispārēja slikta pašsajūta),
- slikta dūša (gremošanas traucējumi),
- vemšana,
- sāpes vēderā,
- nogurums,
- dzelte (ādas vai acu ābolu dzelte).

Aptivus nevar izārstēt HIV infekciju:

Jums jāzina, ka ar HIV saistītas infekcijas un citas slimības var turpināties. Jums jāuztur regulārs kontakts ar savu ārstu. Lai gan efektīvas pretretrovīrusu terapijas rezultātā risks mazinās, tomēr Jūs varat turpināt izplatīt HIV arī šo zāļu lietošanas laikā. Pārrunājiet ar savu ārstu nepieciešamos piesardzības pasākumus, lai izvairītos no citu cilvēku inficēšanas.

Izsitumi:

Viegli vai vidēji stipri izsitumi, piemēram:

- nātrene,
- izsitumi ar plakaniem vai piepaceltiem nelieliem sarkaniem plankumiņiem,
- jutība pret sauli,

ziņoti aptuveni 1 no 10 pacientiem, kas saņēmuši Aptivus. Dažiem pacientiem, kuriem radās izsitumi, bija arī:

- locītavu sāpes vai stīvums,
- spiedoša sajūta kaklā,
- nieze pa visu ķermeni.

Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) un oportūnistiskām infekcijām anamnēzē drīz pēc anti-HIV terapijas uzsākšanas var parādīties iepriekšējās infekcijas iekaisuma simptomi un pazīmes. Uzskata, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas dod organismam iespēju cīnīties ar infekcijām, kas noritējušas bez redzamiem simptomiem. Ja novērojat kādus infekcijas simptomus (piem., drudzi, palielinātus limfmezglus), lūdzu nekavējoties informējiet par tiem ārstu.

Pēc Jūsu HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu, informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

Izstāstiet ārstam, ja Jums bijis ģībonis vai neparastu sirdspukstu sajūta. Aptivus apvienojumā ar mazu ritonavīra devu var izraisīt sirdsdarbības ritma un sirds elektriskās aktivitātes pārmaiņas. Šīs pārmaiņas var redzēt EKG (elektrokardiogrammā).

Kaulu slimības: dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss, var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet savu ārstu.

Bērni

Aptivus mīkstās kapsulas nevajadzētu lietot bērniem līdz 12 gadu vecumam.

Gados vecāki cilvēki

Ja Jūs esat vecāks par 65 gadiem, Jūsu ārsts ar piesardzību izrakstīs Aptivus mīkstās kapsulas un rūpīgi kontrolēs Jūsu terapiju. Tipranavīrs ir lietots nelielam skaitam pacientu, kuri vecāki par 65 gadiem.

Citas zāles un Aptivus

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Tas ir **ļoti svarīgi**. Ja Jūs lietojat citas zāles vienlaikus ar Aptivus un ritonavīru, tas var pastiprināt vai pavājināt ārstēšanas efektu. Šādu iedarbību sauc par mijiedarbību, un tā var izraisīt nopietnas blakusparādības vai traucēt pienācīgai citu slimību, kas Jums ir, ārstēšanai.

Mijedarbība ar citām HIV zālēm:

- etravirīns pieder pie HIV ārstēšanai paredzētu zāļu grupas, kas tiek saukta par nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI). Aptivus lietošana vienlaikus ar etravirīnu nav ieteicama.
- abakavīrs un zidovudīns. Tās pieder pie HIV zāļu grupas, ko sauc par nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI). Jūsu ārsts parakstīs abakavīru un zidovudīnu tikai tad, ja nevarat lietot citus NRTI.
- didanozīnu: ja lietojat didanozīna zarnās šķīstošās tabletes, Jums tās jālieto vismaz divas stundas pirms vai pēc Aptivus.
- emtricitabīnu: ja lietojat emtricitabīnu, tad pirms Aptivus lietošanas uzsākšanas ir jāpārbauda Jūsu nieru funkcija.
- rilpivirīns: ja lietojat rilpivirīnu, ārsts Jūs rūpīgi uzraudzīs.
- proteāzes inhibitori (PI): Aptivus lietošana var izraisīt stipru citu HIV proteāzes inhibitoru līmeņa pazemināšanos asinīs. Piemēram, proteāzes inhibitoru amprenavīra, atazanavīra, lopinavīra un sahinavīra līmenis pazemināsies. Aptivus lietošana ar atazanavīru var izraisīt pārmērīgu Aptivus un ritonavīra līmeņa paaugstināšanos asinīs. Jūsu ārsts uzmanīgi novērtēs, vai ārstēt Jūs ar Aptivus un proteāzes inhibitoru kombināciju.

Citas zāles, ar kurām Aptivus var mijiedarboties:

- perorālie pretapaugļošanās līdzekļi/hormonu aizstājterapija (HAT): ja Jūs lietojat kontraceptīvās tabletes, lai aizsargātos no grūtniecības, Jums ir jālieto papildu vai cits pretapaugļošanās līdzeklis (piemēram, tāda barjermetode kā prezervatīvs). Parasti nav ieteicams lietot Aptivus un ritonavīru vienlaikus ar perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem vai hormonu aizstājterapiju (HAT). Ja vēlaties turpināt lietot perorālos kontraceptīvos līdzekļus vai hormonu aizstājterapiju, konsultējieties ar ārstu. Ja Aptivus terapijas laikā lietojat perorālos kontraceptīvos līdzekļus vai HAT, Jums ir pastiprināta ādas izsitumu rašanās iespēja. Ja izsitumi parādās, parasti tie ir viegli vai vidēji smagi. Jums jāaprunājas ar savu ārstu, jo varbūt uz laiku vajadzēs pārtraukt Aptivus vai perorālā kontraceptīvā līdzekļa, vai HAT lietošanu;
- karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns (lieto epilepsijas ārstēšanai). Tās var mazināt Aptivus efektivitāti;
- sildenafilis, vardenafils, tadalafilis (zāles erekcijas radīšanai un saglabāšanai). Sildenafilis un vardenafila iedarbība pavājināsies, ja Jūs tos lietos kopā ar Aptivus. Jums nedrīkst parakstīt tadalafilu, kamēr neesat lietojis Aptivus 7 vai vairāk dienas;
- omeprazols, esomeprazols, lansoprazols, pantoprazols un rabeprazols (protonu sūkņa inhibitori, ko lieto kuņģa skābes izdalīšanās samazināšanai);
- metronidazols (lieto infekciju ārstēšanai);
- disulfirāms (lieto alkoholisma ārstēšanai);
- buprenorfīns/naloksons (lieto smagu sāpju mazināšanai);
- ciklosporīns, takrolīms, sirolīms (lieto orgānu atgrūšanas profilaksei (imūnās sistēmas nomākšanai));
- varfarīns (lieto trombozes ārstēšanai un profilaksei);
- digoksīns (lieto sirds aritmiju un sirds nepietiekamības ārstēšanai);
- pretsēnīšu zāles, ieskaitot flukonazolu, itrakonazolu, ketokonazolu vai vorikonazolu.

Tālāk norādītās zāles nav ieteicamas:

- flutikazons (astmas ārstēšanai);
- atorvastatīns (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs);

- salmeterols (lieto ilgstošas astmas kontroles sasniegšanai, bronhu spazmu profilaksei HOPS gadījumā);
- bosentāns (lieto plaušu artērijas hipertensijas ārstēšanai);
- halofantrīns vai lumefantrīns (lieto malārijas ārstēšanai);
- tolterodīns (lieto urīnpūšļa paaugstinātas aktivitātes (biežas urinācijas simptomu, steidzamas nepieciešamības vai pēkšņas nesaturēšanas) ārstēšanai);
- boceprevīrs un telaprevīrs (lieto C hepatīta ārstēšanai);
- kobicistats un to saturošas zāles (lieto HIV ārstēšanai paredzēto zāļu efektivitātes palielināšanai).

Aptivus var izraisīt dažu zāļu iedarbības zudumu, piemēram:

- metadona, meperidīna (petidīna), ko lieto kā morfija aizstājējus.

Jūsu ārstam var būt jāpalielina vai jāsamazina citu zāļu deva, ko Jūs lietojat kopā ar Aptivus. Piemēri ir:

- rifabufīns un klaritromicīns (antibiotikas),
- teofilīns (lieto astmas ārstēšanai),
- dezipramīns, trazodons un bupropions (lieto depresijas ārstēšanai; bupropionu lieto arī smēķēšanas atmešanas atvieglošanai),
- midazolāms (ievada injekcijas veidā). Midazolāms ir sedatīvs līdzeklis, ko lieto trauksmes ārstēšanai un miega uzlabošanai,
- rosuvastatīns vai pravastatīns (lieto holesterīna līmeņa asinīs mazināšanai)
- kolhicīns (lieto podagras uzliesmojumu ārstēšanai pacientiem ar normālu nieru un aknu darbību).

Ja Jūs lietojat alumīniju vai magniju saturošu antacīdu (dispepsijas/ gastroezofageāla refluksa ārstēšanai), jābūt vismaz 2 stundu intervālam starp Aptivus un antacīdu lietošanu.

Pastāstiet ārstam, ja lietojat tādas zāles kā asins šķidrinošus līdzekļus, vai ja lietojat E vitamīnu. Jūsu ārsts var apsvērt kādus drošības pasākumus šajā gadījumā.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu. Nav zināms, vai Aptivus var droši lietot grūtniecības laikā. Jūs nedrīkstat barot savu bērnu ar krūti, jo iespējams, ka bērns ar mātes piena starpniecību inficēsies ar HIV. Skatīt arī 2. apakšpunktā pie "Perorālie pretapaugļošanas līdzekļi/hormonu aizstājterapija (HAT)".

Aptivus ļoti nelielā daudzumā satur alkoholu (skatīt *Aptivus kapsulas satur alkoholu*).

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažas Aptivus blakusparādības var ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (piemēram, reibonis un miegainība). Ja Jūs tās skar, nevadiet transportlīdzekli un neapkalpoiet iekārtas.

Aptivus kapsulas satur alkoholu, makroglicerīnrīcinoleātu un sorbītu (E420)

Aptivus satur 7% etilspirtu (alkoholu), tas nozīmē, ka 400 mg dienas deva satur alkohola daudzumu, kas ekvivalents 8 ml alus vai mazāk kā 4 ml vīna. Kaitīgi tiem, kas cieš no alkoholisma. Jāņem vērā sievietēm grūtniecības un barošanas ar krūti periodā, bērniem un paaugstinātu riska grupu pacientiem, piemēram, slimniekiem ar aknu bojājumiem vai epilepsiju.

Aptivus satur arī makroglicerīnrīcinoleātu, kas var izraisīt gremošanas traucējumus un caureju.

Šīs zāles satur sorbītu. Ja Jūsu ārsts ir teicis, ka Jums ir dažu cukuru nepanesība, sazinieties ar savu ārstu pirms šo zāļu lietošanas.

3. Kā lietot Aptivus

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts Jums teicis. Neskaidrību gadījumā vaicāriet ārstam vai farmaceitam. Aptivus jālieto kopā ar ritonavīru.

Ieteicamā deva pieaugušajam un pusaudzim no 12 gadu vecuma ir

- 500 mg (divas 250 mg kapsulas) Aptivus kopā ar
 - 200 mg (divas 100 mg kapsulas) ritonavīra
- divreiz dienā ēšanas laikā.

Iekšķīgai lietošanai.

Aptivus kapsulas jālieto ēšanas laikā.

Šīs zāles vienmēr jālieto kombinētās terapijas sastāvā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem. Informāciju par tiem Jūs varat iegūt attiecīgo zāļu lietošanas instrukcijās.

Aptivus jāturpina lietot tik ilgi, cik Jums teicis ārsts.

Ja esat lietojis Aptivus vairāk nekā noteikts

Ja ieņēmtāt lielāku Aptivus devu kā norādīts, nekavējoties informējiet par to savu ārstu.

Ja esat aizmirsis lietot Aptivus

Ja Aptivus vai ritonavīra devas lietošanas laiks nokavēts par vairāk nekā 5 stundām, nogaidiet un lietojiet nākamo Aptivus un ritonavīra devu ierastajā plānotajā laikā. Ja Aptivus un/vai ritonavīra devas lietošanas laiks nokavēts par mazāk nekā 5 stundām, lietojiet aizmirsto devu nekavējoties. Pēc tam lietojiet nākamo Aptivus un ritonavīra devu ierastajā plānotajā laikā.

Nelietojiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūs pārtraucat lietot Aptivus

Ir pierādīts, ka savlaicīga visu norādīto devu lietošana:

- ievērojami uzlabo kombinētās antiretrovirālās terapijas efektivitāti,
- samazina iespēju, ka Jūsu HIV kļūs rezistents pret antiretrovirālajām zālēm.

Tāpēc ir svarīgi turpināt lietot Aptivus pareizi, atbilstoši augstāk minētiem norādījumiem. **NEPĀRTRAUCIET** Aptivus lietošanu, ja vien ārsts to neliek darīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Var būt grūti atšķirt, vai

- blakusparādības izraisīja Aptivus,
- blakusparādības izraisīja citas vienlaikus lietotas zāles vai
- tās ir HIV infekcijas komplikācijas.

Tāpēc ir ļoti svarīgi izstāstīt ārstam par jebkurām veselības stāvokļa izmaiņām.

Nopietnas ar Aptīvus lietošanu saistītas blakusparādības:

- Aknu darbības traucējumi
 - Hepatīts un aknu taukainā infiltrācija
 - Aknu mazspēja. Tā var izraisīt nāvi
 - Paaugstināts bilirubīna (hemoglobīna šķelšanās produkta) līmenis asinīsJums jāinformē savs ārsts, ja Jums:
 - zūd ēstgriba,
 - paliek slikta dūša (gremošanas traucējumi),
 - sākas vemšana un/vai rodas dzelte,kas var liecināt par aknu darbības traucējumiem.
- Asiņošana
 - *Asiņošana galvas smadzenēs. Tā var izraisīt nepārejošu invaliditāti vai nāvi, un radusies dažiem klīniskajos pētījumos ar Aptīvus ārstētiem pacientiem. Vairumam šo pacientu asiņošanai varēja būt cits cēlonis. Piemēram, viņiem varēja būt cits medicīniskais traucējums vai viņi varēja saņemt citas zāles, kas varēja izraisīt asiņošanu.

Iespējamās blakusparādības:

Ļoti bieži: var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem

- Caureja
- Slikta dūša (gremošanas traucējumi)

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- Vemšana
- Sāpes vēderā
- Flatulence (biežāka gāzu izdalīšanās)
- Nogurums
- Galvassāpes
- Viegli izsitumi, piemēram, nātrene vai izsitumi ar plakaniem vai piepaceltiem nelieliem sarkaniem plankumiņiem
- Lipīdu (taukvielu) līmeņa paaugstināšanās asinīs
- Dispepsija

Retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

- Sarkano un balto asinsšūnu skaita samazināšanās
- Trombocītu skaita samazināšanās asinīs
- Alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas
- Slikta ēstgriba
- Cukura diabēts
- Paaugstināts cukura līmenis asinīs
- Paaugstināts holesterīna līmenis asinīs
- Bezmiegs un citi miega traucējumi
- Miegainība
- Reibonis
- Nejutīgums un/vai tirpšana, un/vai sāpes pēdās vai plaukstās
- Apgrūtināta elpošana
- Grēmas
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums
- Ādas iekaisums
- Nieze
- Muskuļu krampji
- Muskuļu sāpes
- Nieru slimība
- Gripai līdzīgi simptomi (slikta pašsajūta)

- Drudzis
- Ķermeņa masas samazināšanās
- Paaugstināts aknu enzīma amilāzes līmenis asinīs
- Paaugstināta aknu enzīmu aktivitāte
- Hepatīts ar aknu šūnu toksisku bojājumu

Reti: var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem

- Aknu bojājums (ieskaitot letālu iznākumu)
- Hepatīts
- Aknu taukainā infiltrācija
- Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (hemoglobīna sadalīšanās produkts)
- Dehidratācija (kad organismā ir pārāk maz ūdens)
- Sejas „izkrišanās”
- Asiņošana smadzenēs* (skatīt iepriekš)
- Paaugstināts aizkuņģa dziedzera enzīma lipāzes līmenis asinīs

Papildu informācija par iespējamām blakusparādībām, kas saistītas ar kombinētu antiretrovirālo terapiju

- Asiņošana
 - Pastiprināta asiņošana. Ja Jums ir A vai B tipa hemofīlija, Jums var būt pastiprināta asiņošana. Tā var būt ādā vai locītavās. Ja Jums sākas pastiprināta asiņošana, nekavējoties dodieties pie ārsta.

Muskuļu traucējumi

Bijuši ziņojumi par muskuļu sāpēm, jutīgumu vai vājumu. Tie var rasties īpaši tad, kad Aptivus vai citus proteāzes inhibitorus lieto kopā ar nukleozīdu analogiem. Retos gadījumos šie muskuļu traucējumi bijuši smagi, ietverot arī muskuļu audu sabrukšanu (rabdomiolīze).

Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Biežāk novērotās blakusparādības parasti bija līdzīgas tām, kas aprakstītas pieaugušajiem. Vemšana, izsitumi un drudzis bērniem tika novērots biežāk nekā pieaugušajiem.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Aptivus

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudelītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt ledusskapī (2°C līdz 8°C). Ja pudelīte ir atvērta, tās saturs jāizlieto 60 dienu laikā (uzglabāt temperatūrā līdz 25°C). Uzrakstiet pudelītes atvēršanas datumu uz marķējuma un/vai kastītes.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Aptivus satur

- Aktīvā viela ir tipranavīrs. Katra kapsula satur 250 mg tipranavīra.
- Citas sastāvdaļas ir makrogolglicerīna rīcinoleāts, etilspirts (alkohols), kapril/kaprikskābes mono/diglicerīdi, propilēnglikols, attīrīts ūdens, trometamols un propilgallāts. Kapsulas apvalks satur želatīnu, sarkano dzelzs oksīdu, propilēnglikolu, attīrītu ūdeni, speciālo sorbīta-glicerīna maisījumu (d-sorbīts, 1,4 sorbitāns, mannīts un glicerīns) un titāna dioksīdu. Melnā apdrukas tinte satur propilēnglikolu, melno dzelzs oksīdu, polivinilacetāta ftalātu, makrogolu un amonija hidroksīdu.

Aptivus ārējais izskats un iepakojums

Aptivus kapsulas ir sārtā krāsā, iegarenas formas mīkstās želatīna kapsulas ar melnas krāsas uzrakstu TPV 250. Katra Aptivus kapsula satur 250 mg aktīvās vielas tipranavīra. Aptivus pieejams pudelītēs ar 120 kapsulām.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Slovenská republika

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

Italia

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>

Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam

Aptivus 100 mg/ml šķīdums iekšķīgai lietošanai tipranavīrum

Pirms Jūsu bērns sāk zāļu lietošanu, uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jūsu bērnam svarīgu informāciju.

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet sava bērna ārstam vai farmaceitam.
- Šīs zāles ir parakstītas tikai Jūsu bērnam. Nedodiet tās citiem. Tās var nodarīt ļaunumu pat tad, ja šiem cilvēkiem ir līdzīgas slimības pazīmes kā Jūsu bērnam.
- Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

1. Kas ir Aptivus un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Jūsu bērns lieto Aptivus
3. Kā lietot Aptivus
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Aptivus
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

1. Kas ir Aptivus un kādam nolūkam to lieto

Aptivus satur aktīvo vielu tipranavīru. Tas pieder pie zāļu grupas, ko sauc par proteāzes inhibitoriem un ko lieto cilvēka imūndeficīta vīrusa (HIV) infekcijas ārstēšanai. Tas bloķē enzīmu, ko sauc par proteāzi un kas ir iesaistīts HIV vairošanās procesā. Nomācot proteāzes enzīmu, vīruss nevar normāli vairoties un infekcijas attīstība palēninās. Jūsu bērnam jālieto Aptivus kopā ar:

- mazas devas ritonavīru (tas palīdz Aptivus sasniegt pietiekami augstu līmeni Jūsu bērna asinīs);
- citām HIV zālēm. Jūsu bērna ārsts ar Jums kopā nolems, kādas citas zāles jālieto. Tas būs atkarīgs, piemēram, no:
 - kuras citas zāles Jūsu bērns jau ir lietojis pret HIV,
 - pret kurām zālēm Jūsu bērna HIV ir rezistents. Ja Jūsu bērna HIV ir rezistents pret kādām HIV zālēm, tas nozīmē, ka zāles tik labi nedarbosies vai nedarbosies nemaz.

Aptivus konkrēti tiek lietots tāda HIV ārstēšanai, kas ir rezistents pret vairumu citu proteāzes inhibitoru. Pirms ārstēšanas sākšanas Jūsu bērna ārsts būs paņēmis asins paraugus, lai pārbaudītu Jūsu bērna HIV rezistenci. Šīs pārbaudes būs apstiprinājušas, ka HIV Jūsu bērna asinīs ir rezistents pret vairumu citu proteāzes inhibitoru. Tāpēc Aptivus būs piemērots Jūsu bērnam. Jūsu bērns nedrīkst lietot Aptivus, ja nekad nav saņēmis pretretrovīrusu terapiju vai ja ir pieejami citi pretretrovīrusu līdzekļi.

Aptivus šķīdums iekšķīgai lietošanai indicēts:

- bērniem no 2 līdz 12 gadu vecumam.

2. Kas Jums jāzina pirms Jūsu bērns lieto Aptivus

Aptivus Jūsu bērnam jālieto kombinācijā ar zemas devas ritonavīru un citām antiretrovirālām zālēm. Tādēļ ir svarīgi, lai Jūs zinātu arī par šīm zālēm. Tāpēc uzmanīgi izlasiet ritonavīra un šo citu Jūsu bērna antiretrovirālo zāļu lietošanas instrukcijas. Ja Jums ir kādi jautājumi par ritonavīru vai citām zālēm, kas Jūsu bērnam ir parakstītas, lūdzu, vaicājiet sava bērna ārstam vai farmaceitam.

Nelietojiet Aptivus šādos gadījumos

- ja Jūsu bērnam ir alerģija pret tipranavīru vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja Jūsu bērnam ir vidēji smaga vai smaga aknu slimība. Jūsu bērna ārsts paņems asins paraugu, lai pārbaudītu, cik labi darbojas Jūsu bērna aknas (Jūsu bērna aknu darbību). Atkarībā no aknu darbības Jūsu bērnam var būt jāatliek vai jāpārtrauc ārstēšana ar Aptivus;
- ja Jūsu bērns pašreiz lieto zāles, kas satur:
 - rifampicīnu (lieto tuberkulozes ārstēšanai),
 - cisapridu (lieto, lai ārstētu kuņģa slimības),
 - pimozīdu vai sertindolu (lieto šizofrēnijas terapijai),
 - kvetiapīnu (lieto šizofrēnijas, bipolāro traucējumu un depresijas ārstēšanai),
 - lurazidonu (lieto šizofrēnijas terapijai),
 - triazolāmu vai perorālu midazolāmu (iekšķīgi lietotu). Šīs zāles lieto trauksmes vai miega traucējumu ārstēšanai,
 - ergotamīna atvasinājumus (lieto galvassāpju ārstēšanai),
 - astemizolu vai terfenadīnu (lieto alerģijas vai siena drudža ārstēšanai),
 - simvastatīnu vai lovastatīnu (lieto holesterīna samazināšanai asinīs),
 - amiodaronu, bepridilu, flekainīdu, propafenonu vai hinidīnu (lieto sirds slimību ārstēšanai),
 - metoprololu (lieto sirds mazspējas ārstēšanai),
 - alfuzosīnu un sildenafilu (kad tos lieto reti sastopamas asinsvadu slimības gadījumā, kad ir palielināts spiediens plaušu artērijā),
 - kolhicīnu (kad to lieto podagras uzliesmojumu ārstēšanai pacientiem ar nieru vai aknu darbības traucējumiem).

Jūsu bērns nedrīkst lietot asinszāli (*Hypericum perforatum*) saturošus līdzekļus (ārstniecības augu līdzekļi depresijas ārstēšanai). Tas var negatīvi ietekmēt Aptivus iedarbību.

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Pirms Aptivus lietošanas Jūsu bērnam konsultējieties ar bērna ārstu vai farmaceitu

Pastāstiet sava bērna ārstam, ja Jūsu bērnam ir:

- A vai B tipa hemofīlija,
- cukura diabēts,
- aknu slimība.

Ja Jūsu bērnam ir:

- paaugstināti aknu funkcionālo testu rezultāti,
- B vai C hepatīta infekcija,

Jūsu bērnam ir paaugstināts smagu un potenciāli letālu aknu bojājumu risks, lietojot Aptivus. Jūsu bērna ārsts kontrolēs viņa aknu funkciju, veicot asins analīzi pirms Aptivus terapijas un terapijas laikā. Ja Jūsu bērnam ir aknu slimība vai hepatīts, ārsts pieņems lēmumu, vai viņam nepieciešami papildus testi. Pēc iespējas ātrāk informējiet Jūsu bērna ārstu, ja novērojat bērnam hepatīta simptomus vai pazīmes:

- drudzis,
- nespēks (vispārēja slikta pašsajūta),
- slikta dūša (gremošanas traucējumi),
- vemšana,
- sāpes vēderā,
- nogurums,

- dzelte (ādas vai acu ābolu dzelte).

Aptivus nevar izārstēt HIV infekciju:

Jums jāzina, ka ar HIV saistītas infekcijas un citas slimības bērnam var turpināties. Jums jāuztur regulārs kontakts ar sava bērna ārstu. Lai gan efektīvas pretretrovīrusu terapijas rezultātā risks mazinās, tomēr Jūsu bērns var turpināt izplatīt HIV arī šo zāļu lietošanas laikā. Pārrunājiet ar savu bērna ārstu nepieciešamos piesardzības pasākumus, lai izvairītos no citu cilvēku inficēšanas.

Izsitumi:

Viegli vai vidēji stipri izsitumi, piemēram:

- nātrene,
- izsitumi ar plakaniem vai piepaceltiem nelieliem sarkaniem plankumiņiem,
- jutība pret sauli,

ziņoti aptuveni 1 no 10 pacientiem, kas saņēmuši Aptivus. Dažiem pacientiem, kuriem radās izsitumi, bija arī:

- locītavu sāpes vai stīvums,
- spiedoša sajūta kaklā,
- nieze pa visu ķermeni.

Dažiem pacientiem ar progresējošu HIV infekciju (AIDS) un oportūnistiskām infekcijām anamnēzē drīz pēc anti-HIV terapijas uzsākšanas var parādīties iepriekšējas infekcijas iekaisuma simptomi un pazīmes. Uzskata, ka šos simptomus izraisa organisma imūnās atbildes reakcijas uzlabošanās, kas dod organismam iespēju cīnīties ar infekcijām, kas noritējušas bez redzamiem simptomiem. Ja novērojat kādus infekcijas simptomus (piem., drudzi, palielinātus limfmezglus), lūdzu nekavējoties informējiet par tiem sava bērna ārstu.

Pēc Jūsu bērna HIV infekcijas ārstēšanai paredzētās terapijas uzsākšanas, papildus oportūnistiskajām infekcijām, var parādīties arī autoimūni traucējumi (stāvoklis, kad imūnā sistēma uzbrūk organisma veselajiem audiem). Autoimūni traucējumi var parādīties daudzus mēnešus pēc terapijas uzsākšanas. Ja Jūs novērojat jebkādas infekcijas pazīmes vai citus simptomus, tādus kā muskuļu vājumu, vājumu, kas rodas plaukstās un pēdās, bet virzās tālāk, pārņemot ķermeni, sirdsklauves, trīci vai hiperaktivitāti, lūdzu, informējiet savu ārstu nekavējoties, lai pielāgotu nepieciešamo ārstēšanu.

Izstāstiet sava bērna ārstam, ja bērnam bijis ģībonis vai neparastu sirdspukstu sajūta. Aptivus apvienojumā ar mazu rītonavīra devu var Jūsu bērnam izraisīt sirdsdarbības ritma un sirds elektriskās aktivitātes pārmaiņas. Šīs pārmaiņas var redzēt EKG (elektrokardiogrammā).

Kaulu slimības: dažiem pacientiem, kuri lieto kombinētās pretretrovīrusu terapijas līdzekļus, var attīstīties kaulu slimība, ko sauc par osteonekrozi (kaulaudu atmiršana, ko izraisa asins apgādes zudums kaulā). Kombinētās pretretrovīrusu terapijas ilgums, kortikosteroīdu lietošana, alkohola lietošana, smags imūnsistēmas nomākums, palielināts ķermeņa masas indekss, var būt daži no daudzajiem šīs slimības riska faktoriem. Osteonekrozes pazīmes ir locītavu stīvums, smeldze un sāpes (īpaši gūžās, ceļos un plecos) un apgrūtinātas kustības. Ja novērojat kādus no šiem simptomiem, lūdzu, informējiet sava bērna ārstu.

Bērni un pusaudži

Aptivus nevajadzētu lietot ne bērniem līdz 2 gadu vecumam, ne pusaudžiem pēc 12 gadu vecuma.

Aptivus šķīduma iekšķīgai lietošanai sastāvā ir E vitamīns. Jūsu bērns nedrīkst lietot papildu E vitamīna preparātus.

Citas zāles un Aptivus

Pastāstiet sava bērna ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras viņš lieto, pēdējā laikā ir lietojis vai varētu lietot, ieskaitot zāles, ko var iegādāties bez receptes.

Tas ir **ļoti svarīgi**. Ja Jūsu bērns lieto citas zāles vienlaikus ar Aptivus un rītonavīru, tas var pastiprināt vai pavājināt ārstēšanas efektu. Šādu iedarbību sauc par mijiedarbību, un tā var izraisīt nopietnas blakusparādības vai traucēt pienācīgai citu slimību, kas Jūsu bērnam ir, ārstēšanai.

Mijedarbība ar citām HIV zālēm:

- etravirīns pieder pie HIV ārstēšanai paredzētu zāļu grupas, kas tiek saukta par nenukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NNRTI). Aptivus lietošana vienlaikus ar etravirīnu nav ieteicama.
- abakavīrs un zidovudīns. Tās pieder pie HIV zāļu grupas, ko sauc par nukleozīdu reversās transkriptāzes inhibitoriem (NRTI). Jūsu bērna ārsts parakstīs abakavīru un zidovudīnu tikai tad, ja viņš nevar lietot citus NRTI.
- didanozīnu: ja Jūsu bērns lieto didanozīna zarnās šķīstošās tabletes, tās jālieto vismaz divas stundas pirms vai pēc Aptivus.
- emtricitabīnu: ja Jūsu bērns lieto emtricitabīnu, tad pirms Aptivus lietošanas uzsākšanas ir jāpārbauda Jūsu bērna nieru funkcija.
- rilpivirīnu: ja Jūsu bērns lieto rilpivirīnu, Jūsu bērnaārsts Jūsu bērnu rūpīgi uzraudzīs.
- proteāzes inhibitori (PI): Aptivus lietošana var izraisīt stipru citu HIV proteāzes inhibitoru līmeņa pazemināšanos asinīs. Piemēram, proteāzes inhibitoru amprenavīra, atazanavīra, lopinavīra un sahinavīra līmenis pazemināsies. Aptivus lietošana ar atazanavīru var izraisīt pārmērīgu Aptivus un ritonavīra līmeņa paaugstināšanos asinīs. Jūsu bērna ārsts uzmanīgi novērtēs, vai ārstēt viņu ar Aptivus un šo proteāzes inhibitoru kombināciju.

Citas zāles, ar kurām Aptivus var mijiedarboties:

- perorālie pretapaugļošanās līdzekļi/hormonu aizstājterapija (HAT): ja Jūsu bērns lieto kontraceptīvās tabletes, lai aizsargātos no grūtniecības, viņam ir jālieto papildu vai cits pretapaugļošanās līdzeklis (piemēram, tāda barjermetode kā prezervatīvs). Parasti nav ieteicams lietot Aptivus un ritonavīru vienlaikus ar perorāliem kontraceptīviem līdzekļiem vai hormonu aizstājterapiju (HAT). Ja bērns vēlas turpināt lietot perorālos kontraceptīvos līdzekļus vai hormonu aizstājterapiju, konsultējieties ar sava bērna ārstu. Ja Aptivus terapijas laikā Jūsu bērns lieto perorālos kontraceptīvos līdzekļus vai HAT, ir pastiprināta ādas izsitumu rašanās iespēja. Ja izsitumi parādās, parasti tie ir viegli vai vidēji smagi. Jums jāaprunājas ar sava bērna ārstu, jo varbūt uz laiku vajadzēs pārtraukt Aptivus vai perorālā kontraceptīvā līdzekļa, vai HAT lietošanu;
- karbamazepīns, fenobarbitāls un fenitoīns (lieto epilepsijas ārstēšanai). Tās var mazināt Aptivus efektivitāti;
- sildenafilis, vardenafilis, tadalafilis (zāles erekcijas radīšanai un saglabāšanai). Sildenafilis un vardenafilis iedarbība pavājināsies, ja Jūsu bērns tos lieto kopā ar Aptivus. Nedrīkst parakstīt tadalafilu, kamēr Aptivus nav lietots 7 vai vairāk dienas;
- omeprazols, esomeprazols, lansoprazols, pantoprazols un rabeprazols (protonu sūkņa inhibitori, ko lieto kuņģa skābes izdalīšanās samazināšanai);
- metronidazols (lieto infekciju ārstēšanai);
- disulfirāms (lieto alkoholisma ārstēšanai);
- buprenorfīns/naloksons (lieto smagu sāpju mazināšanai);
- ciklosporīns, takrolīms, sirolīms (lieto orgānu atgrūšanas profilaksei (imūnās sistēmas nomākšanai));
- varfarīns (lieto trombozes ārstēšanai un profilaksei);
- digoksīns (lieto sirds aritmiju un sirds nepietiekamības ārstēšanai);
- pretsēnīšu zāles, ieskaitot flukonazolu, itrakonazolu, ketokonazolu vai vorikonazolu.

Tālāk norādītās zāles nav ieteicamas:

- flutikazons (astmas ārstēšanai);
- atorvastatīns (lieto holesterīna līmeņa pazemināšanai asinīs);

- salmeterols (lieto ilgstošas astmas kontroles sasniegšanai, bronhu spazmu profilaksei HOPS gadījumā);
- bosentāns (lieto plaušu artērijas hipertensijas ārstēšanai);
- halofantrīns vai lumefantrīns (lieto malārijas ārstēšanai);
- tolterodīns (lieto urīnpūšļa paaugstinātas aktivitātes (biežas urinācijas simptomu, steidzamas nepieciešamības, vai pēkšņas nesaturēšanas) ārstēšanai);
- boceprevīrs un telaprevīrs (lieto C hepatīta ārstēšanai);
- kobicistats un to saturošas zāles (lieto HIV ārstēšanai paredzēto zāļu efektivitātes palielināšanai).

Aptivus var izraisīt dažu zāļu iedarbības zudumu, piemēram:

- metadona, meperidīna (petidīna), ko lieto kā morfija aizstājējus.

Jūsu bērna ārstam var būt jāpalielina vai jāsamazina citu zāļu deva, ko viņš lieto kopā ar Aptivus.

Piemēri ir:

- rifabufīns un klaritromicīns (antibiotikas)
- teofilīns (lieto astmas ārstēšanai)
- dezipramīns, trazodons un bupropions (lieto depresijas ārstēšanai); bupropionu lieto arī smēķēšanas atmešanai
- midazolāms (ievada injekcijas veidā); midazolāms ir sedatīvs līdzeklis, ko lieto trauksmes ārstēšanai un Jūsu bērna miega uzlabošanai
- rosuvastatīns vai pravastatīns (lieto holesterīna līmeņa asinīs mazināšanai)
- kolhicīns (lieto podagras uzliesmojumu ārstēšanai pacientiem ar normālu nieru un aknu darbību).

Ja Jūsu bērns lieto alumīniju vai magniju saturošu antacīdu šķīdumu (dispepsijas/ gastroezofageāla refluksa ārstēšanai), jābūt vismaz 2 stundu intervālam starp Aptivus un antacīdu lietošanu.

Pastāstiet sava bērna ārstam, ja Jūsu bērns lieto tādas zāles kā asins šķidrinošus līdzekļus, vai E vitamīnu. Jūsu bērna ārsts var apsvērt kādus drošības pasākumus šajā gadījumā.

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

Ja Jūsu bērnam ir iestājusies grūtniecība vai Jūsu bērns baro bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jūsu bērnam varētu būt iestājusies grūtniecība vai viņš plāno grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar sava bērna ārstu vai farmaceitu. Nav zināms, vai Aptivus var droši lietot grūtniecības laikā. Jūsu bērns nedrīkst barot savu bērnu ar krūti, jo iespējams, ka bērns ar mātes piena starpniecību inficēsies ar HIV. Skatīt arī 2. apakšpunktā pie "Perorālie pretapaugļošanās līdzekļi/hormonu aizstājterapija (HAT)".

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

Dažas Aptivus blakusparādības var ietekmēt Jūsu bērna spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (piemēram, reibonis un miegainība). Ja Jūsu bērnu tās skar, viņš nedrīkst vadīt transportlīdzekli un apkalpot iekārtas.

3. Kā lietot Aptivus

Jūsu bērnam vienmēr jālieto Aptivus tieši tā, kā ārsts teicis. Neskaidrību gadījumā vaicājiet sava bērna ārstam vai farmaceitam. Aptivus Jūsu bērnam jālieto kopā ar ritonavīru.

Aptivus šķīdums iekšķīgai lietošanai jālieto ēšanas laikā.

Devu bērnam no 2 līdz 12 gadu vecumam aprēķinās ārsts. Tā pamatosies uz bērna ķermeņa virsmas laukumu kvadrātmētros. Deva bērnam nedrīkst pārsniegt 5 ml (500 mg) divreiz dienā. Noteikti pārliicinieties, vai Jūsu bērna ārsts ir skaidri pateicis, kāda ir pareizā deva Jūsu bērnam. Precīza deva Jums ir jānomēra, izmantojot iepakojumā esošo mēršļirci un adapteri:

1. Pārbaudiet, vai šķīdums iekšķīgai lietošanai ir dzidrs (skatīt tālāk).

2. Atveriet pudelīti, nospiežot vāciņu un pagriežot to pret pulksteņa rādītāja kustības virzienu.
3. Noņemiet šļirces uzgali, kas pārklāj iekšķīgas lietošanas dozēšanai paredzētu šļirces galu (uzgalis nebūs piestiprināts, ja šī ir pirmā šļirces lietošanas reize).
4. Ievietojiet iekšķīgas lietošanas dozēšanai paredzētu šļirci adapterī, kas atrodas pudelītes kakliņā. Pārbaudiet, vai iekšķīgas lietošanas dozēšanai paredzētā šļirce ir stingri ievietota. Maksimālais tilpums, ko var ievilkt vienā reizē, ir 5 ml (atbilst 500 mg tipranavīra), kas ir maksimālā reizes deva bērnam ar KVL (ķermeņa virsmas laukums) > 1,33 m².
5. Apgrieziet pudelīti augšpēdus un lēnām ievelciet nepieciešamo Aptivus iekšķīgi lietojamā šķīduma daudzumu.
6. Lēnām ievadiet Aptivus šķīdumu iekšķīgai lietošanai bērna mutē.
7. Pēc iekšķīgas lietošanas dozēšanai paredzētās šļirces izmantošanas uzlieciet šļirces uzgali.

Pirms Aptivus lietošanas Jums jāpārbauda, vai šķīdums iekšķīgai lietošanai ir dzidrs. Pudelītes dibenā var būt neredzami kristālu papīra plānuma slānī, kad pudelīti glabā vertikāli. Pudelītes dibenā var būt arī citas daļiņas. Neredzami kristālu neietekmēs Jūsu bērna zāļu stiprumu vai lietošanas drošumu.

Jums pēc iespējas ātrāk ir jāatdod pudelīte sava bērna farmaceitam vai ārstam, lai viņš to aizstātu, ja:

- kristālu slānis pudelītes dibenā ir biezāks vai
- Jūs neesat pārliecināts par saskatāmo kristālu daudzumu, vai
- redzamas kādas citas daļiņas.

Kamēr pudelīte nav nomainīta, lūdzu, turpiniet dot savam bērnam parasto Aptivus šķīduma iekšķīgai lietošanai devu.

Jūsu bērnam Aptivus vienmēr jālieto kombinētās terapijas sastāvā ar citiem antiretrovirāliem līdzekļiem. Informāciju par šiem medikamentiem Jūs varat iegūt šo zāļu lietošanas instrukcijās.

Jūsu bērnam Aptivus jāturpina lietot tik ilgi, cik teicis Jūsu bērna ārsts. 12 gadu vecumā ar Aptivus ārstētajiem bērniem šķīdums iekšķīgai lietošanai jānomaina ar kapsulām.

Ja Jūsu bērns lietojis Aptivus vairāk nekā noteikts

Ja Jūsu bērns ieņēmis lielāku Aptivus devu kā norādīts, nekavējoties informējiet par to sava bērna ārstu.

Ja Jūsu bērns aizmirsis lietot Aptivus

Ja Aptivus vai ritonavīra devas lietošanas laiks nokavēts par vairāk nekā 5 stundām, nogaidiet un lietojiet nākamo Aptivus un ritonavīra devu ierastajā plānotajā laikā. Ja Aptivus un/vai ritonavīra devas lietošanas laiks nokavēts par mazāk nekā 5 stundām, lietojiet aizmirsto devu nekavējoties. Pēc tam lietojiet nākamo Aptivus un ritonavīra devu ierastajā plānotajā laikā.

Nedodiet dubultu devu, lai aizvietotu aizmirsto devu.

Ja Jūsu bērns pārtrauc lietot Aptivus

Ir pierādīts, ka savlaicīga visu norādīto devu lietošana:

- ievērojami uzlabo Jūsu bērna kombinētās antiretrovirālās terapijas efektivitāti,
- samazina iespēju, ka Jūsu bērna HIV kļūs rezistents pret antiretrovirālajām zālēm.

Tāpēc Jūsu bērnam ir svarīgi turpināt lietot Aptivus pareizi, atbilstoši augstāk minētiem norādījumiem. Jūsu bērns NEDRĪKST pārtraukt Aptivus lietošanu, ja vien Jūsu bērna ārsts to neliek darīt.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet sava bērna ārstam vai farmaceitam.

4. Iespējamās blakusparādības

HIV infekcijas ārstēšanas laikā var palielināties ķermeņa masa un paaugstināties lipīdu un glikozes līmenis asinīs. Tas daļēji tiek saistīts ar veselības atgūšanu un dzīvesveidu, bet lipīdu līmeņa izmaiņu

gadījumā – dažreiz arī ar zālēm pret HIV. Jūsu bērna ārsts veiks izmeklējumus, lai atklātu šīs izmaiņas.

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Var būt grūti atšķirt, vai

- blakusparādības izraisīja Aptivus,
- blakusparādības izraisīja citas bērna vienlaikus lietotas zāles,
- vai tās ir HIV infekcijas komplikācijas.

Tāpēc ir ļoti svarīgi izstāstīt sava bērna ārstam par jebkurām veselības stāvokļa izmaiņām.

Nopietnas ar Aptivus lietošanu saistītas blakusparādības:

- Aknu darbības traucējumi
 - Hepatīts un aknu taukainā infiltrācija
 - Aknu mazspēja. Tā var izraisīt nāvi
 - Paaugstināts bilirubīna (hemoglobīna šķelšanās produkta) līmenis asinīsJums jāinformē savs ārsts, ja Jums:
 - zūd ēstgriba,
 - paliek slikta dūša (gremošanas traucējumi),
 - sākas vemšana un/vai rodas dzelte,kas var liecināt par aknu darbības traucējumiem.
- Asiņošana
 - *Asiņošana galvas smadzenēs. Tā var izraisīt nepārejošu invaliditāti vai nāvi, un radusies daži klīniskajos pētījumos ar Aptivus ārstētiem pacientiem. Vairumam šo pacientu asiņošanai varēja būt cits cēlonis. Piemēram, viņiem varēja būt cits medicīnisks traucējums vai viņi varēja saņemt citas zāles, kas varēja izraisīt asiņošanu.

Iespējamās blakusparādības:

Ļoti bieži: var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem

- Caureja
- Slikta dūša (gremošanas traucējumi)

Bieži: var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem

- Vemšana
- Sāpes vēderā
- Flatulence (biežāka gāzu izdalīšanās)
- Nogurums
- Galvassāpes
- Viegli izsitumi, piemēram, nātrene vai izsitumi ar plakaniem vai piepaceltiem nelieliem sarkaniem plankumiņiem
- Lipīdu (taukvielu) līmeņa paaugstināšanās asinīs
- Dispepsija

Retāk: var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem

- Sarkano un balto asinsšūnu skaita samazināšanās
- Trombocītu skaita samazināšanās asinīs
- Alerģiskas (paaugstinātas jutības) reakcijas
- Slikta ēstgriba
- Cukura diabēts
- Paaugstināts cukura līmenis asinīs
- Paaugstināts holesterīna līmenis asinīs
- Bezmiegs un citi miega traucējumi
- Miegainība

- Reibonis
- Nejutīgums un/vai tirpšana, un/vai sāpes pēdās vai plaukstās
- Apgrūtināta elpošana
- Grēmas
- Aizkuņģa dziedzera iekaisums
- Ādas iekaisums
- Nieze
- Muskuļu krampji
- Muskuļu sāpes
- Nieru slimība
- Gripai līdzīgi simptomi (slikta pašsajūta)
- Drudzis
- Ķermeņa masas samazināšanās
- Paaugstināts aknu enzīma amilāzes līmenis asinīs
- Paaugstināta aknu enzīmu aktivitāte
- Hepatīts ar aknu šūnu toksisku bojājumu

Reti: var skart līdz 1 no 1000 cilvēkiem

- Aknu bojājums (ieskaitot letālu iznākumu)
- Hepatīts
- Aknu taukainā infiltrācija
- Paaugstināts bilirubīna līmenis asinīs (hemoglobīna sadalīšanās produkts)
- Dehidratācija (kad organismā ir pārāk maz ūdens)
- Sejas „izkrišanās”
- Asiņošana smadzenēs* (skatīt iepriekš)
- Paaugstināts aizkuņģa dziedzera enzīma lipāzes līmenis asinīs

Papildu informācija par iespējamām blakusparādībām, kas saistītas ar kombinētu antiretrovirālo terapiju:

- Asiņošana
 - Pastiprināta asiņošana. Ja Jūsu bērnam ir A vai B tipa hemofīlija, viņam var būt pastiprināta asiņošana. Tā var būt ādā vai locītavās. Ja Jūsu bērnam sākas pastiprināta asiņošana, nekavējoties dodieties pie Jūsu bērna ārsta.

Muskuļu traucējumi

Bijuši ziņojumi par muskuļu sāpēm, jutīgumu vai vājumu. Tas var rasties īpaši tad, kad Aptivus vai citus proteāzes inhibitorus lieto kopā ar nukleozīdu analogiem. Retos gadījumos šie muskuļu traucējumi bijuši smagi, ietverot arī muskuļu audu sabrukšanu (rabdomiolīze).

Papildu blakusparādības bērniem un pusaudžiem

Biežāk novērotās blakusparādības parasti bija līdzīgas tām, kas aprakstītas pieaugušajiem. Vemšanu, izsitumus un drudzi bērniem novēroja biežāk nekā pieaugušajiem.

Ziņošana par blakusparādībām

Ja Jūsu bērnam rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar Jūsu bērna ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

5. Kā uzglabāt Aptivus

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz pudelītes pēc „EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

Uzglabāt temperatūrā virs 15°C. Neatdzesēt un nesasaldēt. Ja pudelīte ir atvērta, Jūsu bērnam zāles jāizlieto 60 dienu laikā. Uzrakstiet pudelītes atvēršanas datumu uz marķējuma un/vai kastītes. Uzglabājiet pudelīti kastītē.

Ja ievērojat, ka kristālu slānis pudelītes dibenā ir biežāks:

- lietojiet nākamo devu,
- atdodiet pudelīti farmaceitam vai ārstam pēc iespējas ātrāk, lai saņemtu jaunus krājumus.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiet Jūsu bērna farmaceitam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Aptivus satur

- Aktīvā viela ir tipranavīrs. Katrs ml satur 100 mg tipranavīra.
- Citas sastāvdaļas ir makrogols, E vitamīna polietilēnglikola sukcināts, attīrīts ūdens, propilēnglikols, kapril/kaprikskābes mono/diglicerīdi, sukraloze, askorbīnskābe, sviesta mētras un sviesta īrisa aromatizatori.

Aptivus ārējais izskats un iepakojums

Aptivus šķīdums iekšķīgai lietošanai ir dzidrs, dzeltens šķīdums.

Aptivus šķīdums iekšķīgai lietošanai ir dzintarkrāsas stikla pudelītēs ar 95 ml šķīduma iekšķīgai lietošanai. Iepakojumā ir 5 ml iekšķīgas lietošanas dozēšanai paredzēta šļirce un adapteris dozēšanai.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvēniecību:

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Slovenská republika

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

Italia

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

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

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

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta {MM/GGGG}

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē
<http://www.ema.europa.eu/>