

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Aptivus 250 mg mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá mäkká kapsula obsahuje 250 mg tipranaviru.

Pomocné látky so známym účinkom: Každá mäkká kapsula obsahuje 100 mg etanolu, 455 mg ricínoleoylmakrogol-glycerolu a 12,6 mg sorbitolu

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula

Ružové, podlhovasté, mäkké želatínové kapsuly s vytlačeným čiernym nápisom "TPV 250".

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Aptivus súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, je indikovaný na kombinovanú antiretrovírusovú liečbu HIV-1 infekcie u viacnásobne preliečených dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov alebo starších s vírusom rezistentným voči viacerým proteázovým inhibítorm. Aptivus sa má podávať len ako súčasť aktívnej kombinácie antiretrovírusovej dávkovacej schémy pacientom, u ktorých nie je iná terapeutická alternatíva.

Pri rozhodovaní o začatí liečby Aptivusom, podávaným spolu s nízkou dávkou ritonaviru, má byť starostlivo zvážená liečebná anamnéza individuálnych pacientov a obraz mutácií spojených s rozličnými látkami. Testovanie genotypu a fenotypu (ak je k dispozícii) a anamnéza liečby má sprevádzať použitie Aptivusu. Spustenie liečby má vziať do úvahy kombinácie mutácií, ktoré môžu negatívne ovplyvniť virologickú odpoveď na Aptivus, súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Aptivus musí byť podávaný s nízkou dávkou ritonaviru ako farmakokinetickým zosilňovačom, a v kombinácii s ďalšími antiretrovírusovými liekmi. Preto musí byť Súhrn charakteristických vlastností lieku s obsahom ritonaviru konzultovaný pred začatím liečby Aptivusom (predovšetkým časti, ktoré sa týkajú kontraindikácií, upozornení a nežiaducich účinkov).

Aptivus musí byť predpisovaný lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou HIV-1 infekcie.

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci (vo veku od 12 do 18 rokov)

Odporúčaná dávka Aptivusu je 500 mg, súčasne podaná s 200 mg ritonaviru (nízka dávka ritonaviru), dvakrát denne (pozri časť 4.4 pre osobitné upozornenia u dospievajúcich).

Dávky ritonaviru nižšie ako 200 mg 2-krát denne sa nemajú používať, keďže môžu meniť profil účinnosti tejto kombinácie.

Keďže sú v súčasnosti dostupné iba limitované údaje o účinnosti a bezpečnosti u dospievajúcich (pozri časť 5.1) starostlivé monitorovanie virologickej odpovede a tolerancie je najmä v tejto skupine pacientov zaručené.

Vynechaná dávka

Pacienti majú byť informovaní o nutnosti užívať Aptivus a ritonavir každý deň tak, ako im bolo predpísané. Ak sa užitie dávky oneskorí o viac ako o 5 hodín, pacient má dostať pokyn, aby počkal a užil ďalšiu dávku Aptivusu a ritonaviru v riadne naplánovanom čase. Ak sa užitie dávky oneskorí o menej ako o 5 hodín, pacient má dostať pokyn, aby okamžite užil vynechanú dávku a ďalšiu dávku Aptivusu a ritonaviru užil v riadne naplánovanom čase.

Staršie osoby

Klinické štúdie s Aptivusom nezahrňovali dostatočný počet jedincov vo veku 65 rokov a viac, aby sa dalo určiť, či reagujú odlišne od mladších jedincov (pozri časť 5.2).

Vo všeobecnosti, pozornosť má byť zvýšená pri podávaní a monitorovaní Aptivusu u starších osôb vzhľadom na vyššiu frekvenciu zníženej funkcie pečene, obličiek alebo srdca, a na súbežné ochorenia alebo inú terapiu (pozri časť 4.4).

Poškodenie funkcie pečene

Tipranavir je metabolizovaný hepatálnym systémom. Poškodenie funkcie pečene môže byť výsledkom zvýšenej expozície tipranavirom a zhoršuje jeho bezpečnostný profil. Z tohto dôvodu musí byť Aptivus použitý s opatnosťou a so zvýšenou frekvenciou sledovania u pacientov s miernym poškodením funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre trieda A). Aptivus je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkým až ťažkým (Childovo-Pughovo skóre trieda B alebo C) poškodením funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Poškodenie funkcie obličiek

Nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov s poškodením funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť kapsúl Aptivus u detí vo veku 2 až 12 rokov neboli stanovené.

V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v časti 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

Zároveň sa kapsulami Aptivus nedajú dosiahnuť vhodné úpravy dávky pre deti mladšie ako 12 rokov. Pre deti vo veku od 2 do 12 rokov je k dispozícii Aptivus roztok na perorálne použitie (ďalšie podrobné údaje sa nachádzajú v príslušnom SPC).

Bezpečnosť a účinnosť Aptivusu u detí vo veku mladších ako 2 roky neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Aptivus mäkké kapsuly podávané spolu s nízkou dávkou ritonaviru sa majú užívať s jedlom (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti so stredne ťažkým alebo ťažkým (Childovo-Pughovo skóre trieda B alebo C) poškodením funkcie pečene.

Súčasné podávanie rifampicínu a Aptivusu, spolu s nízkou dávkou ritonaviru, je kontraindikované (pozri časť 4.5).

Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), kvôli riziku zníženia plazmatických koncentrácií a redukcie klinických účinkov tipranaviru (pozri časť 4.5).

Súčasné podávanie Aptivusu a nízkej dávky ritonaviru s liečivami, ktorých klírens je vysoko závislý od CYP3A, a pri ktorých sa zvýšené plazmatické koncentrácie spájajú so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi príhodami. Tieto liečivá zahŕňajú antiarytmiká (ako sú amiodarón, bepridil, chinidín), antihistaminiká (ako sú astemizol, terfenadin), deriváty ergotamínu (ako sú dihydroergotamín, ergonovín, ergotamín, metylergonovín), látky ovplyvňujúce gastrointestinálnu motilitu (ako je cisaprid), antipsychotiká (ako sú pimozid, sertindol, kvetiapín, lurasidón), sedatíva/hypnotiká (ako sú midazolam a triazolam podávané perorálne) a inhibítory HMG-CoA reductázy (ako sú simvastatín a lovastatín) (pozri časť 4.5). Tiež použitie antagonistu alfa-1 adrenergných receptorov alfuzosínu a sildenafilu, ak sa používajú na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie. Okrem toho, súčasné podávanie Aptivusu a nízkej dávky ritonaviru s liekmi, ktorých klírens je vysoko závislý od CYP2D6, ako sú antiarytmiká flekainid, propafenón a metoprolol podávaný pri srdcovom zlyhaní (pozri časť 4.5).

Súbežné podávanie kolchicínu s Aptivusom/ritonavírom je u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Aptivus musí byť podávaný s nízkou dávkou ritonaviru s cieľom dosiahnutia terapeutického účinku (pozri časť 4.2). Nesprávne podanie tipranaviru spolu s ritonavírom má za následok zníženie plazmatických hladín tipranaviru, a to môže byť nedostatočné na dosiahnutie žiadaného antivírusového účinku. Pacient má byť podľa toho poučený.

Aptivus nie je liekom na HIV-1 infekciu alebo AIDS. U pacientov liečených Aptivusom alebo inou antiretrovírusovou liečbou sa môžu súčasne vyskytnúť oportúnne infekcie a iné komplikácie HIV-1 infekcie.

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Prechod z Aptivusu kapsúl na perorálny roztok

Aptivus kapsuly nie sú zameniteľné s perorálnym roztokom. V porovnaní s kapsulami, expozícia tipranaviru je vyššia pri užívaní rovnakej dávky vo forme perorálneho roztoku. Taktiež, zloženie perorálneho roztoku je odlišné od kapsúl, má vyšší obsah vitamínu E, čo treba zvlášť brať do úvahy. Obidva tieto faktory môžu prispievať k zvýšeniu rizika nežiaducich reakcií (druh, frekvencia, a/alebo závažnosť). Z toho dôvodu pacienti nemajú prejsť z Aptivusu kapsúl na Aptivus perorálny roztok (pozri časti 5.1 a 5.2).

Prechod z Aptivusu perorálneho roztoku na kapsuly

Aptivus perorálny roztok nie je zameniteľný s kapsulami. V porovnaní s perorálnym roztokom, expozícia tipranaviru je nižšia pri užívaní rovnakej dávky vo forme kapsúl. Taktiež, deti predtým liečené perorálnym roztokom Aptivusu, dovŕšujúce vek 12 rokov, majú prejsť na užívanie formou kapsúl, najmä z dôvodu lepšieho bezpečnostného profilu kapsúl. Je potrebné upozorniť, že prechod z Aptivusu perorálneho roztoku na formu kapsúl je spojený so znížením expozície. Z toho dôvodu sa odporúča, aby pacienti vo veku 12 rokov prechádzajúci z perorálneho roztoku Aptivus na kapsuly boli dôkladne monitorovaní kvôli virologickej odpovedi na ich antiretrovírusový dávkovací režim (pozri časti 5.1 a 5.2).

Ochorenia pečene

Aptivus je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou (Childovo-Pughovo skóre trieda B alebo C) pečňovou nedostatočnosťou. Limitované údaje sú v súčasnosti k dispozícii na použitie Aptivusu podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru u pacientov s koinfekciou hepatitídy B alebo C. Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C liečení kombináciou antiretrovírusovej terapie

majú zvýšené riziko závažných a potenciálne smrteľných pečňových nežiaducich účinkov. Aptivus musí byť použitý u tejto populácie pacientov len ak možný prínos prevyšuje potenciálne riziko a so zvýšeným sledovaním klinických a laboratórnych parametrov. V prípade súbežnej antivírusovej terapie proti hepatitíde B alebo C, prosím prihliadať aj na príslušné Súhrny charakteristických vlastností liekov pre tieto lieky.

Pacienti s miernym poškodením funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre trieda A) musia byť podrobne sledovaní.

Pacienti už s existujúcou dysfunkciou pečene, zahrňujúcou chronickú aktívnu hepatitídu majú zvýšený výskyt pečňových funkčných abnormalít počas kombinovanej liečby a musia byť monitorovaní podľa štandardných postupov. Akonáhle sa objavia u pacientov s už existujúcim ochorením pečene znaky zhoršenia funkcie pečene, podávanie Aptivusu spolu s ritonavírom sa má prerušiť.

Aptivus súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, bol spájaný s hláseniami o klinickej hepatitíde a pečňovej dekompenzácii, vrátane niekoľkých úmrtí. Tieto udalosti sa všeobecne vyskytli u pacientov s rozvinutým HIV ochorením pri viacnásobnom užívaní sprievodných liekov. Zvýšená pozornosť má byť venovaná vtedy, ak sa podáva Aptivus pacientom s abnormalitami pečňových enzýmov alebo s anamnézou hepatitídy. U týchto pacientov má byť zväžené zvýšené sledovanie ALT/AST hodnôt.

Liečba Aptivusom nemá byť začatá u pacientov s hodnotami AST a ALT pred liečbou viac ako 5-násobku hornej hranice normy, pokiaľ nie je východisková hodnota AST/ALT stabilizovaná pod 5-násobkom hornej hranice normy, a pokiaľ potenciálny prínos neprevyšuje potenciálne riziko.

Liečba Aptivusom musí byť prerušená u pacientov so skúsenosťou elevácie AST alebo ALT s viac ako 10-násobkom hornej hranice normy alebo s rozvíjajúcimi sa znakmi a príznakmi klinickej hepatitídy počas liečby. Ak je zistená ďalšia príčina (napr. akútna vírusová hepatitída typu A,B alebo C, žľníkové ochorenie, ďalšie lieky), keď AST/ALT u pacienta sa vrátili na východiskovú hodnotu, potom môže byť zväžené znovu nasadenie Aptivusu.

Sledovanie pečene

Sledovanie pečňových testov musí byť urobené pred začatím liečby, po dvoch, štyroch a potom každých štyroch týždňoch až do 24 týždňov a potom každých osem až dvanásť týždňov. Zvýšené sledovanie (t.j. pred začatím liečby, každé dva týždne počas prvých troch mesiacov liečby, potom mesačne až do 48 týždňov, a potom každých osem až dvanásť týždňov) je odôvodnené vtedy, ak je Aptivus a nízka dávka ritonaviru podávaná pacientom so zvýšenými hladinami AST a ALT, s miernym poškodením funkcie pečene, chronickou hepatitídou B alebo C alebo iným existujúcim ochorením pečene.

Predtým neliečení pacienti

V štúdií uskutočnenej pri antiretrovírusovo neliečených dospelých pacientov, tipranavir 500 mg s ritonavírom 200 mg dvakrát denne v porovnaní s lopinavirom/ritonavírom bol spojený so zvýšením výskytom signifikantnej elevácie transamináz (stupeň 3 a 4) bez akéhokoľvek prínosu z hľadiska účinnosti (trend smerom k nižšej účinnosti). Táto štúdia bola predčasne ukončená po 60 týždňoch. Preto sa tipranavir s ritonavírom nemajú podávať u predtým neliečených pacientov (pozri časť 4.2).

Poškodenie funkcie obličiek

Vzhľadom k tomu, že obličkový klírens tipranaviru je zanedbateľný, neočakáva sa zvýšená plazmatická koncentrácia u pacientov s poškodením funkcie obličiek.

Hemofília

Bolo hlásené zvýšené krvácanie, zahrňujúce spontánne kožné hematómy a hemartrózy u pacientov s hemofiliou typu A a B, ktorí boli liečení proteázovými inhibítormi. Niektorým pacientom bol dodatočne podaný Faktor VIII. Vo viac ako polovici hlásených prípadov, liečba inhibítormi proteáz pokračovala alebo po prerušení liečby sa v terapii pokračovalo. Kauzálna príčina bola odhalená, hoci

mechanizmus vzniku nebol objasnený. Pacienti s hemofiliou musia byť upozornení na možnosť zvýšeného krvácania.

Krvácanie

Účastníci RESIST dostávajúci Aptivus s ritonavírom mali tendenciu k zvýšenému riziku krvácania, po 24 týždňoch bolo relatívne riziko 1,98 (95% CI=1,03; 3,80). Po 48 týždňoch bolo relatívne riziko znížené na 1,27 (95% CI=0,76; 2,12). Nie je známy mechanizmus vzniku príhod krvácania a žiaden rozdiel medzi liečebnými skupinami v koagulačných parametroch. Význam týchto zistení sa naďalej monitoruje.

U pacientov, ktorí užívali Aptivus bolo hlásené intrakraniálne krvácania (ICH) so smrteľnými následkami alebo bez smrteľných následkov, pričom u mnohých z nich sa vyskytovali aj iné medicínske nálezy alebo súbežne užívali iné lieky, čo mohlo spôsobiť alebo prispieť k týmto príhodám. Hoci pôsobenie Aptivusu v niektorých prípadoch nemožno vylúčiť. Vo všeobecnosti nie je pozorovaný žiaden schematický model abnormálnych hematologických alebo koagulačných parametrov, ktoré by predchádzali vývoju ICH. Preto sa v súčasnosti pri liečbe Aptivusom neindikuje rutinné vyšetrenie koagulačných parametrov.

Už v minulosti bolo u pacientov s pokročilým ochorením HIV-1/AIDS pozorované zvýšené riziko ICH, tak ako u tých, ktorí boli liečení v klinických štúdiách s Aptivusom.

Pri *in vitro* pokusoch bolo zaznamenané, že tipranavir inhibuje zhlukovanie ľudských krvných doštičiek na úrovniach, ktoré sú v súlade s vystaveniami pozorovanými u pacientov užívajúcich Aptivus s ritonavírom.

U potkanov, súbežné podávanie vitamínu E zvýšilo krvácavosť spôsobenú tipranavírom (pozri časť 5.3).

Aptivus súbežne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru sa má užívať opatrne u pacientov, u ktorých môže byť zvýšené riziko krvácania spôsobeného traumou, z chirurgického zákroku alebo iného stavu, alebo ktorí užívajú lieky, o ktorých je známe, že zvyšujú riziko krvácania ako antiagreganciá a antikoagulanciá alebo ktorí užívajú doplnkovo vitamín E. Na základe limitov na podanie, dostupných z klinických štúdií, sa neodporúča súbežne pacientom podávať viac ako 1200 IU vitamínu E denne.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovirusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Syndróm imunitnej reaktívacie

U HIV infikovaných pacientov môže v dôsledku závažnej imunodeficiencie počas kombinovanej antiretrovirusovej terapie (KART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a môže mať za následok zhoršenie symptómov alebo vznik závažných klinických stavov. Takéto typické reakcie sa vyskytli v priebehu prvých týždňov alebo mesiacov po zahájení KART. Typickým príkladom je cytomegalovírusová retinitída, generalizovaná a/alebo fokálna mykobakteriálna infekcia a pneumónia zapríčinená *pneumocystis pneumoniae*. Akékoľvek zápalové príznaky musia byť zachytené a v prípade potreby liečené. Navyše reaktívacia herpes simplex a herpes zoster bola pozorovaná v klinických štúdiách s Aptivusom, podávaným spolu s nízkou dávkou ritonaviru.

Bolo zaznamenané, že sa v podmienkach imunitnej reaktívacie objavili poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodý a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Vyrážky

Mierne až stredne ťažké vyrážky vrátane urtikárie a fotosenzitivity boli hlásené u jedincov dostávajúcich Aptivus, podávaný spolu s nízkou dávkou ritonaviru. Vo fáze III 48-týždňového klinického skúšania sa vyskytli vyrážky rôznych typov u 15,5% mužov a 20,5% žien dostávajúcich Aptivus podávaný spolu s nízkou dávkou ritonaviru. Navyše v jednej štúdii interakcií u zdravých dobrovoľníkov–žien bola podávaná jedna dávka etinylestradiolu následne Aptivus spolu s nízkou dávkou ritonaviru, sa u 33% jedincov vytvorili vyrážky. Vyrážky sprevádzané bolesťou kĺbov alebo strnulosťou, tlakom v hrdle alebo generalizovaným pruritom boli hlásené u mužov a žien dostávajúcich Aptivus podávaný spolu s nízkou dávkou ritonaviru. V pediatickom klinickom skúšaní frekvencia výskytu vyrážky (všetky stupne, všetky kauzality) počas 48 týždňov liečby bola vyššia ako u dospelých pacientov.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie (“Combination Antiretroviral Therapy”, CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybovom.

Interakcie

Profil interakcií tipranaviru podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru je komplexný. Mechanizmus a možný mechanizmus prispievajúci k profilu interakcií tipranaviru je popísaný (pozri časť 4.5).

Abakavir a zidovudín

Výsledkom súčasného podávania Aptivusu podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru s abakavirom a zidovudínom je signifikantné zníženie plazmatických koncentrácií týchto nukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTI). Z tohto dôvodu súčasné podávanie zidovudínu alebo abakaviru s Aptivusom podávaným spolu s nízkou dávkou ritonaviru nie je odporúčané pokiaľ sú k dispozícii iné vhodné NRTI na liečbu pacienta (pozri časť 4.5).

Proteázové inhibítory

Súčasné užívanie Aptivusu, podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru, s proteázovými inhibítormi amprenavirom, lopinavirom alebo sachinavirom (všetky súčasne podávané s nízkou dávkou ritonaviru) v dvojito-posilnenom režime má za následok signifikantné zníženie plazmatických koncentrácií týchto proteázových inhibítorov. Signifikantné zníženie plazmatických koncentrácií atazanaviru a výrazné zvýšenie koncentrácií tipranaviru a ritonaviru bolo pozorované keď Aptivus, spojený s nízkou dávkou ritonaviru, bol podávaný spolu s atazanavirom (pozri časť 4.5). V súčasnosti nie sú dostupné údaje o interakciách tipranaviru, podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru, s inými proteázovými inhibítormi ako sú uvedené vyššie. Z tohto dôvodu nie je odporúčané súčasné podávanie tipranaviru spolu s nízkou dávkou ritonaviru a s proteázovými inhibítormi.

Perorálna antikoncepcia a liečba estrogénmi

Neodporúča sa súčasné podávanie Aptivusu s ritonavírom pokiaľ sú znížené hladiny etinylestradiolu. Pokiaľ sú podávané perorálne antikoncepcné preparáty súčasne s Aptivusom podávaným spolu s nízkou dávkou ritonaviru, majú byť použité alternatívne a prídavné antikoncepcné opatrenia (pozri časť 4.5). Pacienti užívajúci estrogény ako hormonálnu substitučnú liečbu musia byť klinicky sledovaní kvôli znakom estrogénového deficitu. Ženy užívajúce estrogény môžu mať zvýšené riziko výskytu nezávažných vyrážok.

Antikonvulzíva

Pri predpisovaní karbamazepínu, fenobarbitalu a fenytoínu sa má postupovať s opatrnosťou. U pacientov užívajúcich tieto lieky súbežne môže mať Aptivus menšiu účinnosť kvôli poklesu plazmatických koncentrácií tipranaviru.

Halofantrin, lumefantrin

Z dôvodu ich metabolického profilu a vážneho rizika indukcie torsades de pointes sa podávanie halofantrinu a lumefantrinu s Aptivusom podávaným spolu s nízkou dávkou ritonaviru neodporúča.

Disulfiram/metronidazol

Aptivus mäkké kapsuly obsahujú alkohol (7% etanolu, t.j. 100 mg v kapsuli, alebo až 200 mg v dávke) čo môže spôsobiť reakcie podobné disulfiramu ak sa podáva spolu s disulfíramom alebo inými liekmi spôsobujúcimi túto reakciu (napr. metronidazol).

Flutikazón

Súčasné použitie tipranaviru podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru a flutikazónu alebo iných glukokortikoidov, ktoré sa metabolizujú cez CYP3A4 sa neodporúča pokiaľ potenciálny prínos neprevyšuje riziko systémového efektu kortikosteroidov, vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie (pozri časť 4.5).

Atorvastatín

Tipranavir podávaný spolu s nízkou dávkou ritonaviru zvyšuje plazmatické koncentrácie atorvastatínu (pozri časť 4.5). Ich kombinácia sa neodporúča. Použitie iných inhibítorov HMG-CoA reductázy ako pravastatín, fluvastatín alebo rosuvastatín treba zvážiť (pozri časť 4.5). Avšak pokiaľ je atorvastatín nevyhnutný pre liečbu pacienta, má sa začať s najnižšou dávkou a je potrebné dôkladné sledovanie.

Omeprazol a iné inhibítory protónovej pumpy

Neodporúča sa kombinácia Aptivusu s ritonavírom s omeprazolom, esomeprazolom alebo inými inhibítormi protónovej pumpy (pozri časť 4.5).

Kolchicín

U pacientov s normálnou funkciou obličiek a pečene sa pri súbežom podávaní odporúča zníženie dávkovania kolchicínu alebo prerušenie liečby kolchicínom (pozri časť 4.5).

Salmeterol

Súbežné používanie salmeterolu a Aptivusu, ktorý sa podáva spolu s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Bosentan

Z dôvodu výraznej hepatotoxicity bosentanu a potenciálneho zvýšenia toxicity pečene v súvislosti s Aptivusom, ktorý sa podáva spolu s nízkou dávkou ritonaviru sa táto kombinácia neodporúča.

Upozornenia v súvislosti s niektorými pomocnými látkami

Pretože Aptivus obsahuje malé množstvo sorbitolu, pacienti so zriedkavým dedičným problémom intolerancie fruktózy nesmú užívať tento liek.

Aptivus obsahuje ricínoleoylmakrogol-glycerol, ktorý môže spôsobiť žalúdočné ťažkosti a hnačku.

Tento liek obsahuje 7% etanolu (alkohol), t.j. do 400 mg v dennej dávke, to je ekvivalentné 8 ml piva alebo menej ako 4 ml vína.

Škodlivé pre tých, ktorí trpia alkoholizmom.

Toto sa má vziať do úvahy u tehotných alebo dojčiacich žien, detí a vysoko rizikových skupín ako sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou.

4.5 Liekové a iné interakcie

Profil interakcií Aptivusu podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru je komplexný a vyžaduje špeciálnu pozornosť, najmä v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami.

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Metabolický profil tipranaviru

Tipranavir je substrát, induktor a inhibítor cytochrómu P450 CYP3A. Ak je podávaný súčasne s ritonavírom v odporúčenej dávke (pozri časť 4.2) dochádza k celkovej inhibícii P450 CYP3A. Užívanie Aptivusu s nízkou dávkou ritonaviru a liečivami primárne metabolizovanými cez izoenzým CYP3A môže mať za výsledok zmeny plazmatickej koncentrácie tipranaviru, alebo iných látok, čo môže pozmeniť ich terapeutické a nežiaduce účinky (pozri prehľad a detaily o látkach, uvedených nižšie). Látky, ktoré sú kontraindikované pre nebezpečenstvo vzniku interakcie a u ktorých sa predpokladá vznik závažných nežiaducich reakcií sú podrobne popísané v tejto časti a vymenované v časti 4.3.

Koktejlová štúdia, vykonaná na 16 zdravých dobrovoľníkoch, podávaním 500 mg tipranaviru s 200 mg ritonavírom dvakrát denne v priebehu 10 dní, hodnotila celkový účinok na aktivitu pečeňových CYP 1A2 (kofeín), 2C9 (warfarín), 2D6 (dextrometorfan), oboch črevných/pečeňových CYP 3A4 (midazolam) a P-glykoproteínu (P-gp) (digoxín). V rovnovážnom stave bola významná indukcia na CYP 1A2 a slabá indukcia na CYP 2C9. Bola pozorovaná silná inhibícia aktivity CYP 2D6 a oboch pečeňových a črevných CYP 3A4. P-gp aktivita je významne inhibovaná po prvej dávke, ale v rovnovážnom stave bola pozorovaná slabá indukcia. Praktické odporúčania získané z tejto štúdie sú zobrazené nižšie.

Štúdie na mikrozómoch ľudskej pečene naznačujú, že tipranavir je inhibítorom CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 a CYP 2D6. Potenciálny celkový účinok tipranaviru s ritonavírom na CYP 2D6 je inhibícia, pretože ritonavir je tiež CYP 2D6 inhibítor. *In vivo* celkový účinok tipranaviru s ritonavírom na CYP 1A2, CYP 2C9 a CYP 2C19 v priebehu predbežnej štúdie naznačuje indukujúci potenciál tipranaviru s ritonavírom na CYP1A2 a v menšom rozsahu na CYP2C9 a P-gp, po niekoľkých dňoch liečby. Nie sú dostupné údaje o tom, či tipranavir inhibuje alebo indukuje glukuronosyltransferázu.

In vitro štúdie preukázali, že tipranavir je substrátom a tiež inhibítorom P-gp.

Je ťažko predpovedať celkový účinok Aptivusu podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru na perorálnu biologickú dostupnosť a plazmatické koncentrácie látok, ktoré sú substrátmi CYP3A ako aj P-gp. Celkový účinok sa bude meniť v závislosti od relatívnej afinity k súčasne podávanej substancii k CYP3A a P-gp a „first-pass“ metabolizmu/efluxu.

Podávanie Aptivusu spolu s látkami, ktoré sú indukované cez CYP3A a/alebo P-gp môže znížiť koncentráciu tipranaviru a znížiť jeho terapeutický účinok (pozri nižšie zoznam a podrobnosti o príslušných látkach). Užívanie Aptivusu spolu s liekmi, ktoré inhibujú P-gp môže zvýšiť plazmatické koncentrácie tipranaviru.

Známe a predpokladané interakcie s vybranými antiretrovirovými liekmi a inými liekmi sú uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka interakcií

Interakcie medzi Aptivusom a inými súčasne podávanými liekmi sú uvedené v tabuľke nižšie (zvýšenie je označené ako “↑”, zníženie ako “↓”, bez zmeny ako “↔”, raz denne ako “QD”, dvakrát denne ako “BID”).

Pokiaľ nie je uvedené inak, nižšie menované štúdie sa vykonali s odporúčaným dávkovaním Aptivus/r (t. j. 500/200 mg BID). Avšak niektoré PK štúdie interakcií sa nevykonali s týmto odporúčaným dávkovaním. Napriek tomu sa výsledky mnohých týchto štúdií interakcií dajú extrapolovať do odporúčaného dávkovania, keďže použité dávky (napr. TPV/r 500/100mg, TPV/r 750/200mg) predstavovali extrémne hodnoty indukcie a inhibície pečeňových enzýmov a ohraničili odporúčané dávkovanie Aptivus/r.

Lieky podľa terapeutickkej skupiny	Interakcie Geometrický priemer zmeny (%)	Odporúčania týkajúce sa súčasného podávania
Antiinfektíva		
Antiretrovirotiká		
Nukleozidové a nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)		
Keďže nukleozidy a nukleozidové analógy nemajú významný vplyv na enzýmový systém P450, nie je potrebná úprava dávkovania Aptivusu v kombinácii s týmito látkami.		
Abakavir 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Abakavir C_{max} ↓ 46% Abakavir AUC ↓ 36% Nezistila sa klinická významnosť tohto zníženia hladín, ale môžu znížiť účinnosť abakaviru. Mechanizmus neznámy.	Súčasné podávanie Aptivusu, podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru a abakaviru sa neodporúča pokiaľ sú k dispozícii iné NRTI vhodné pre liečbu pacienta. V týchto prípadoch sa neodporúča úprava dávky abakaviru (pozri časť 4.4).
Didanozín 200 mg BID, ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg BID) - 125 mg BID, <60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Didanozín C_{max} ↓ 43% Didanozín AUC ↓ 33% Didanozín C_{max} ↓ 24% Didanozín AUC ↔ Nezistila sa klinická závažnosť tohto zníženia hladiny didanozínu. Mechanizmus neznámy.	Dávka poŕahovanej tablety didanozínu a mäkkých kapsúl Aptivusu s nízkou dávkou ritonaviru, sa musí oddeliť a podať s odstupom minimálne 2 hodiny, aby sa zabránilo nožnej inkompatibilite.
Emtricitabín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Potenciálne interakcie s renálnymi transportérmi nemožno úplne vylúčiť.	U pacientov s normálnou funkciou obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. V prípade súčasného podávania emtricitabínu a Aptivusu/ritonaviru sa má pred začatím súbežného podávania vyhodnotiť funkcia obličiek.
Lamivudín 150 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Nepozorovali sa žiadne klinicky významné interakcie.	Nie je potrebná úprava dávkovania.
Stavudín 40 mg BID ≥ 60 kg 30 mg BID < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Nepozorovali sa žiadne klinicky významné interakcie.	Nie je potrebná úprava dávkovania.
Zidovudín 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Zidovudín C_{max} ↓ 49% Zidovudín AUC ↓ 36% Nezistila sa klinická významnosť tohto zníženia hladín, ale môže znížiť účinnosť zidovudínu. Mechanizmus neznámy.	Súčasné podávanie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a zidovudínu sa neodporúča, pokiaľ sú k dispozícii iné NRTI vhodné pre liečbu pacienta. V týchto prípadoch sa neodporúča úprava dávky zidovudínu (pozri časť 4.4).
Tenofovir 300 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Nepozorovali sa žiadne klinicky významné interakcie.	Nie je potrebná úprava dávkovania.

Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg QD	Nepozorovali sa žiadne klinicky významné inerakcie.	Nie je potrebná úprava dávkovania.
Etravirín	Etravirín C_{max} ↓ 71 % Etravirín AUC ↓ 76 % Etravirín C_{min} ↓ 82 % Súčasné použitie s Aptivusom/ritonavírom spôsobuje zníženie expozície etravirínu, čo môže významne zhoršiť virologickú odpoveď na etravirín.	Súbežné podávanie etravirínu a Aptivusu/ritonaviru sa neodporúča.
Nevirapín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Obmedzené údaje dostupné z fázy IIa štúdie u HIV-infikovaných pacientov naznačujú, že žiadne významné interakcie medzi nevirapínom a TPV/r sa neočakávajú. Navyše, štúdia s TPV/r a ďalšími NNRTI (efavirenz) nepreukázala žiadnu klinicky relevantnú interakciu (pozri vyššie).	Nie je potrebná úprava dávkovania.
Rilpivirín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Súčasné použitie rilpivirínu s niektorými inhibítormi proteázy posilnenými ritonavírom preukázalo zvýšenie plazmatických koncentrácií rilpivirínu.	Ak sa súbežne podáva s Aptivusom/ritonavírom, odporúča sa dôkladné sledovanie prejavov toxicity rilpivirínu a eventuálne aj úprava dávky rilpivirínu.
Proteázové inhibítory (PI)		
V súlade so súčasnými smernicami na liečbu, duálna liečba proteázovými inhibítormi sa vo všeobecnosti neodporúča		
Amprenavir/ritonavir 600/100 mg BID	Amprenavir C_{max} ↓ 39% Amprenavir AUC ↓ 44% Amprenavir C_{min} ↓ 55% Nezistila sa klinická závažnosť zníženej hladiny amprenaviru. Mechanizmus neznámy.	Súčasné podávanie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a amprenaviru/ritonaviru sa neodporúča. Ak je predsa len potrebné zvážiť kombináciu, dôrazne sa odporúča monitorovanie plazmatických hladín amprenaviru (pozri časť 4.4).
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD (TPV/r 500/100 mg BID)	Atazanavir C_{max} ↓ 57% Atazanavir AUC ↓ 68% Atazanavir C_{min} ↓ 81% Mechanizmus neznámy. Tipranavir C_{max} ↑ 8% Tipranavir AUC ↑ 20% Tipranavir C_{min} ↑ 75% Atazanavir/ritonavir inhibuje a tipranavir/r indukuje CYP 3A4.	Súčasné podávanie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a atazanaviru/ritonaviru sa neodporúča. Ak je súbežné podávanie predsa len zhodnoteného ako potrebné, dôrazne sa odporúča podrobné monitorovanie bezpečnosti tipranaviru a monitorovanie plazmatických koncentrácií atazanaviru (pozri časť 4.4).

<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>Lopinavir C_{max} ↓ 47% Lopinavir AUC ↓ 55% Lopinavir C_{min} ↓ 70%</p> <p>Nezistila sa klinická závažnosť zníženej hladiny lopinaviru.</p> <p>Mechanizmus neznámy.</p>	<p>Súčasné podávanie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a lopinaviru/ritonaviru sa neodporúča.</p> <p>Ak je predsa len potrebné zvážiť kombináciu, odporúča sa dôrazné sledovanie plazmatických hladín lopinaviru (pozri časť 4.4).</p>
<p>Sachinavir/ritonavir 600/100 mg QD</p>	<p>Sachinavir C_{max} ↓ 70% Sachinavir AUC ↓ 76% Sachinavir C_{min} ↓ 82%</p> <p>Nebola zistená klinická závažnosť zníženej hladiny sachinaviru.</p> <p>Mechanizmus neznámy.</p>	<p>Súčasné podávanie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a sachinaviru/ritonaviru sa neodporúča.</p> <p>Ak je predsa len potrebné zvážiť kombináciu, odporúča sa dôrazné sledovanie plazmatických hladín sachinaviru (pozri časť 4.4).</p>
<p>Ďalšie proteázové inhibítory, iné ako sú uvedené vyššie</p>	<p>Iné súčasné údaje o interakcii tipranaviru spolu s nízkou dávkou ritonaviru s inými proteázovými inhibítormi, ako tie čo sú uvedené vyššie nie sú k dispozícii.</p>	<p>Neodporúča sa ich kombinácia s Aptivusom podávaným s nízkou dávkou ritonaviru (pozri časť 4.4).</p>
<p>Kombinované inhibítory</p>		
<p>Enfuvirtid Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.</p>	<p>V štúdiách, kde sa tipranavir podával spolu s nízkou dávkou ritonaviru a s enfuvirtidom, alebo bez neho sa pozorovalo, že v rovnovážnom stave bola koncentrácia tipranaviru v plazme u pacientov užívajúcich enfuvirtid o 45% vyššia ako u pacientov, ktorí neužívali enfuvirtid. Nie sú dostupné žiadne informácie o parametroch AUC a C_{max}. V kontrolovaných štúdiách zameraných na farmakokinetické interakcie sa interakcie mechanicky neočakávali a ani sa nepotvrдили.</p>	<p>Klinický dosah pozorovaných údajov, zvlášť čo sa týka bezpečnostného profilu tipranaviru s ritonavírom, zostáva neznámy. Jednako, klinické údaje získané z RESIST štúdií nenaznačujú žiadne významné zmeny v bezpečnostnom profile tipranaviru s ritonavírom v kombinácii s enfuvirtidom, v porovnaní s pacientmi liečenými tipranavírom s ritonavírom bez enfuvirtidu.</p>
<p>Inhibítory prenosu reťazcov integrázou</p>		
<p>Raltegravir 400 mg BID</p>	<p>Raltegravir C_{max} ↔ Raltegravir AUC 0-12 ↔ Raltegravir C12: ↓ 45 %</p> <p>Napriek takmer polovičnému zníženiu C12 sa v predchádzajúcich klinických štúdiách s touto kombináciou nedokázali následky poškodenia.</p> <p>Predpokladá sa, že mechanizmus účinku je indukovaný glukuronozyltransferázou prostredníctvom tipranaviru/r.</p>	<p>Neodporúča sa žiadna špeciálna úprava dávky.</p>

Na zlepšenie farmakokinetiky		
Kobicistat a lieky s obsahom kobicistatu	Ak sa podávajú súbežne, expozície tipranaviru a kobicistatu sú očividne nižšie v porovnaní s tými, pri ktorých je tipranavir posilnený nízkou dávkou ritonaviru.	Aptivus/ritonavir sa nemajú súčasne podávať s kobicistatom alebo s liekmi s obsahom kobicistatu.
Liečivá proti HCV		
Boceprevir Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Vo farmakokinetickej štúdii so zdravými dobrovoľníkmi boceprevir znížil expozíciu ritonaviru a niektorých inhibítorov proteázy posilnených ritonavírom. Expozícia bocepreviru sa znížila, ak sa súbežne podával s lopinavirom posilneným ritonavírom alebo darunavirom posilneným ritonavírom. Tieto interakcie liečivo-liečivo môžu, ak sa podávajú súbežne, znížiť účinnosť inhibítorov HIV proteázy a/alebo bocepreviru.	Súbežné podávanie bocepreviru s Aptivusom/ritonavírom sa neodporúča.
Telaprevir Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Telaprevir sa metabolizuje v pečeni pomocou CYP3A a je substrátom P-glykoproteínu (P-gp), no pri metabolizme môžu byť potrebné ďalšie enzýmy. Ak sa Aptivus/ritonavir súbežne podávajú s telaprevírom, možno očakávať zníženie alebo zvýšenie expozície telapreviru. Existuje heterogénny účinok telapreviru na plazmatické hladiny liečiva inhibítora proteázy posilneného ritonavírom v závislosti od inhibítorov proteázy. Z toho dôvodu, nemožno vylúčiť modifikáciu expozície Aptivusu.	Súbežné podávanie telapreviu s Aptivusom/ritonavírom sa neodporúča.
Antimykotiká		
Flukonazol 200 mg QD (1. deň) vtedy 100 mg QD	Flukonazol ↔ Tipranavir C_{max} ↑ 32% Tipranavir AUC ↑ 50% Tipranavir C_{min} ↑ 69% Mechanizmus neznámy.	Neodporúča sa meniť dávky. Neodporúčajú sa dávky flukonazolu >200 mg/deň.
Itrakonazol Ketokonazol Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Na základe teoretických údajov sa predpokladá, že tipranavir súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, zvyšuje plazmatické koncentrácie itrakonozolu alebo ketokonazolu. Na základe teoretických údajov plazmatické koncentrácie tipranaviru alebo ritonaviru sa môžu zvýšiť po súčasnom podávaní s itrakonazolom alebo ketokonazolom.	Itrakonazol alebo ketokonazol sa musia používať opatrne (dávky >200 mg/deň sa neodporúčajú).

<p>Vorikonazol Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.</p>	<p>Vzhľadom na početný systém CYP izoenzýmov zahrnutých do metabolizmu vorikonazolu, je ťažké predpokladať interakcie s tipranavirom pri súčasnom podávaní s nízkou dávkou ritonaviru.</p>	<p>Na základe známej interakcie vorikonazolu s nízkou dávkou ritonaviru (pozri SPC vorikonazolu) sa treba súčasnému podávaniu tipranaviru/r a vorikonazolu vyhýbať, kým sa použitie vorikonazolu posúdením prínosu/rizika pre pacienta potvrdí ako oprávnené.</p>
Antiuratiká		
<p>Kolchicín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.</p>	<p>Na základe teoretických uvážení sa môžu koncentrácie kolchicínu pri súbežnom podávaní s tipranavirom a nízkou dávkou ritonaviru zvýšiť, v dôsledku inhibície CYP3A a P-gp tipranavirom/ritonavírom. Zníženie koncentrácií kolchicínu však nemožno vylúčiť, keďže tipranavir aj ritonavir vykazujú indukčný potenciál voči CYP3A a P-gp.</p> <p>Kolchicín je substrátom pre CYP3A4 a P-gp (intestinálny efluxný transportér).</p>	<p>Ak je potrebná liečba Aptivusom/ritonavírom u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pečene sa odporúča zníženie dávkovania kolchicínu alebo prerušenie liečby kolchicínom (pozri časť 4.4). U pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene je súbežné podávanie kolchicínu s Aptivusom/ritonavírom kontraindikované (pozri časť 4.3).</p>
Antibiotiká		
<p>Klaritromycín 500 mg BID</p>	<p>Klaritromycín C_{max} ↔ Klaritromycín AUC ↑ 19% Klaritromycín C_{min} ↑ 68%</p> <p>14-OH-klaritromycín C_{max} ↓ 97% 14-OH-klaritromycín AUC ↓ 97% 14-OH-klaritromycín C_{min} ↓ 95%</p> <p>Tipranavir C_{max} ↑ 40% Tipranavir AUC ↑ 66% Tipranavir C_{min} ↑ 100%</p> <p>Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4 (transportér intestinálneho odtoku) a klaritromycín inhibuje P-gp.</p>	<p>Kým zmeny v parametroch klaritromycínu nie sú jednoznačne klinicky relevantné, zníženie AUC 14-OH metabolitu treba vziať do úvahy pri liečbe infekcií spôsobených <i>Haemophilus influenzae</i>, kedy je 14-OH metabolit najaktívnejší. Zvýšenie C_{min} tipranaviru môže byť klinicky relevantné. Pacienti užívajúci klaritromycín v dávkach vyšších ako 500 mg dvakrát denne musia byť veľmi prísne sledovaní pre príznaky toxicity klaritromycínu a tipranaviru. U pacientov s renálnym poškodením treba zvážiť zníženie dávky klaritromycínu (pozri informáciu liekov klaritromycínu a ritonavíru).</p>
<p>Rifabutín 150 mg QD</p>	<p>Rifabutín C_{max} ↑ 70% Rifabutín AUC ↑ 190% Rifabutín C_{min} ↑ 114%</p> <p>25-O-desacetylriľafutín C_{max} ↑ 3,2-násobne 25-O-desacetylriľafutín AUC ↑ 21-násobne 25-O-desacetylriľafutín C_{min} ↑ 7,8-</p>	<p>Doporučuje sa zníženie dávky rifabutínu minimálne o 75% bežnej dávky 300 mg/deň (napr. 150 mg obdeň, alebo trikrát za týždeň). Pacienti dostávajúci liečbu rifabutínom spolu s Aptivusom s nízkou dávkou ritonaviru musia byť prísne sledovaní kvôli nebezpečenstvu</p>

	<p>násobne</p> <p>Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.</p> <p>Nepozorovali sa žiadne klinicky významné zmeny v PK parametroch tipranaviru.</p>	<p>vzniku nežiaducich účinkov v súvislosti s liečbou rifabutínom. Môže byť nevyhnutné ďalšie zníženie dávky.</p>
Rifampicín	<p>Súčasné podávanie proteázových inhibítorov s rifampicínom značne znižuje plazmatické koncentrácie proteázových inhibítorov. V prípade súčasného podávania tipranaviru s nízkou dávkou ritonaviru a rifampicínu sa ako dôsledok očakávajú sub-optimálne hladiny tipranaviru, ktoré môžu viesť k strate virologickej odozvy a nožnej rezistencii na tipranavir.</p>	<p>Súčasné podávanie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a rifampicínu je kontraindikované (pozri časť 4.3). Treba zvážiť použitie alternatívnych antimykobakteriálnych agentov, ako je rifabutín.</p>
Antimalariká		
<p>Halofantrín Lumefantrín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.</p>	<p>Na základe teoretických údajov sa predpokladá, že tipranavir súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, zvyšuje plazmatické koncentrácie halofantrínu a lumefantrínu.</p> <p>Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.</p>	<p>Kvôli ich metabolickému profilu a podstatnému riziku vrátane "torsades de pointes" sa podávanie halofantrínu a lumefantrínu s Aptivusom spolu s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča (pozri časť 4.4).</p>
Antikonvulzíva		
Karbamazepín 200 mg BID	<p>Celkový* C_{max} karbamazepínu ↑ 13%</p> <p>Celkový* AUC ↑ karbamazepínu 16%</p> <p>celkový* C_{min} karbamazepínu ↑ 23%</p> <p>* celkový karbamazepín=celkový karbamazepín a epoxy-karbamazepín (obidve sú farmakologicky aktívne polovičné podiely).</p> <p>Nepredpokladá sa, že by zvýšenie celkových PK parametrov karbamazepínu malo mať klinické dôsledky.</p> <p>Tipranavir C_{min} ↓ 61 % (v porovnaní s údajmi v minulosti).</p> <p>Zníženie koncentrácií tipranaviru môže viesť k zníženiu účinnosti.</p> <p>Karbamazepín indukuje CYP3A4.</p>	<p>Karbamazepín sa má používať s opatnosťou v kombinácii s Aptivusom podávaný súčasne s nízkou dávkou ritonaviru. Vyššie dávky karbamazepínu (>200 mg) môžu spôsobiť ešte výraznejšie zníženie plazmatických koncentrácií tipranaviru (pozri časť 4.4).</p>
<p>Fenobarbital Fenytoín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.</p>	<p>Fenobarbital a fenytoín indukujú CYP3A4.</p>	<p>Fenobarbital a fenytoín sa má používať opatrne v kombinácii s Aptivusom podávaným spolu s nízkou dávkou ritonaviru (pozri časť 4.4).</p>

Antispazmotiká		
Tolterodín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Na základe teoretických údajov sa predpokladá, že tipranavir súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, zvyšuje plazmatickú koncentráciu tolterodínu. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4 a CYP 2D6.	Súčasné podávanie sa neodporúča.
Antagonisty endotelínových receptorov		
Bosentan	Na základe teoretických uvážení sa môžu koncentrácie bosentanu pri súbežnom podávaní s tipranavirom a nízkou dávkou ritonaviru zvýšiť. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	Súbežné podávanie bosentanu a Aptivusu s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča (pozri časť 4.4).
Inhibítory HMG CoA reductázy		
Atorvastatín 10 mg QD	Atorvastatín C_{max} ↑ 8,6 násobne Atorvastatín AUC ↑ 9,4 násobne Atorvastatín C_{min} ↑ 5,2 násobne Tipranavir ↔ Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	Súčasné podávanie atorvastatínu a Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča. Treba zvážiť použitie iných inhibítorov HMG-CoA reductázy ako pravastatín, fluvastatín alebo rosuvastatín (pozri tiež časť 4.4 a rosuvastatín a pravastatín odporúčania). V prípadoch, kde je súbežné podávanie nevyhnutné, sa nesmie prekročiť dávka 10 mg atorvastatínu denne. Odporúča sa začať s najnižšou dávkou a je nevyhnutné pozorné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).
Rosuvastatín 10 mg QD	Rosuvastatín C_{max} ↑ 123% Rosuvastatín AUC ↑ 37% Rosuvastatín C_{min} ↑ 6% Tipranavir ↔ Mechanizmus neznámy.	Súčasné podávanie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a rosuvastatínu, môže byť zahájené najnižšou dávkou (5 mg/deň) rosuvastatínu, titrovanou podľa odpovede na liečbu spolu s dôsledným monitorovaním sprievodných symptómov rosuvastatínu ako je uvedené v SPC rosuvastatínu.
Pravastatín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Založené na podobnej eliminácii pravastatínu a rosuvastatínu, TPV/r môže zvýšiť plazmatické hladiny pravastatínu. Mechanizmus neznámy.	Súčasné podávanie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a pravastatínu sa môže zahájiť najnižšou dávkou (10 mg/deň) pravastatínu, titrovanou podľa odpovede na liečbu spolu s dôsledným monitorovaním sprievodných symptómov pravastatínu ako je uvedené n v SPC pravastatínu.

<p>Simvastatín Lovastatín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.</p>	<p>Inhibítory HMG-CoA reductázy simvastatín a lovastatín sú metabolicky vysoko závislé na CYP3A.</p>	<p>Súbežné podávanie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a simvastatínu alebo lovastatínu je kontraindikované kvôli zvýšenému riziku myopatie, vrátane rabdomyolýzy (pozri časť 4.3).</p>
<p>RASTLINNÉ LIEKY</p>		
<p>Ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>) Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.</p>	<p>Plazmatické koncentrácie tipranaviru môžu byť znížené pri súčasnom užívaní rastlinného prípravku z ľubovníka bodkovaného (<i>Hypericum perforatum</i>). Je to v dôsledku indukcie enzýmov metabolizujúcich liečivo pomocou ľubovníka bodkovaného.</p>	<p>Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný sa nesmú užívať súčasne s Aptivusom spolu s nízkou dávkou ritonaviru. Pri súčasnom podávaní Aptivusu s ritonavírom a ľubovníka bodkovaného sa predpokladá značné zníženie koncentrácií tipranaviru a ritonaviru a môže mať za následok sub-optimálne hladiny tipranaviru, ktoré môžu viesť k strate virologickej odozvy a nožnej rezistencii na tipranavir.</p>
<p>Inhalačné beta agonisty</p>		
<p>Salmeterol</p>	<p>Súbežné podávanie tipranaviru a nízkej dávky ritonaviru môže viesť k zvýšenému riziku kardiovaskulárnych nežiaducich príhod v súvislosti so salmeterolom, ktoré zahŕňajú predĺženie QT, palpitácie a sínusovú tachykardiu.</p> <p>Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.</p>	<p>Súbežné podávanie Aptivusu, ktorý sa podáva spolu s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča.</p>
<p>Perorálne kontraceptíva/Estrogény</p>		
<p>Etinyl estradiol 0,035 mg/ Noretindron 1,0 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)</p>	<p>Etinyl estradiol C_{max} ↓ 52% Etinyl estradiol AUC ↓ 43%</p> <p>Mechanizmus neznámy.</p> <p>Noretindron C_{max} ↔ Noretindron AUC ↑ 27%</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>Neodporúča sa súčasné používanie týchto kontraceptív spolu s Aptivusom s nízkou dávkou ritonaviru. Pokiaľ sa užívajú perorálne kontraceptíva na estrogénovej báze spoločne s Aptivusom podávaným spolu s nízkou dávkou ritonaviru, majú sa použiť alternatívne a doplnkové antikoncepčné opatrenia. Pacientky užívajúce estrogény ako náhradnú hormonálnu liečbu musia byť klinicky sledované kvôli znakom estrogénovej nedostatočnosti (pozri časti 4.4 a 4.6).</p>

Inhibítory fosfodiesterázy 5 (PDE5)		
<p>Sildenafil Vardenafil Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.</p>	<p>Pri súčasnom podávaní tipranaviru s nízkou dávkou ritonaviru a s inhibítormi PDE5 sa očakáva významné zvýšenie koncentrácií PDE5 spojené s výskytom nežiaducich účinkov vrátane hypotenzie, zrakových porúch a priapizmu, ktoré sú spojené s PDE5 inhibítormi.</p> <p>Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.</p>	<p>Musí byť dodržaná mimoriadna opatrosť pri predpisovaní inhibítormi fosfodiesterázy (PDE5) sildenafilu alebo vardenafilu u pacientov dostávajúcich Aptivus spolu s nízkou dávkou ritonaviru. Bezpečná a účinná dávka nie je pri používaní s Aptivusom, ktorý sa podáva spolu s nízkou dávkou ritonaviru stanovená. Je zvýšený potenciál inhibítora PDE5 súvisiaci s nežiaducimi príhodami (ktoré zahŕňajú poruchy zraku, hypotenziu, predĺženú erekciu a synkopu). Súbežné podávanie Aptivusu/ritonaviru so sildenafilom je kontraindikované, ak sa používa na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie.</p>
<p>Tadalafil 10 mg QD</p>	<p>Prvá dávka tadalafilu C_{max} ↓ 22% Prvá dávka tadalafilu AUC ↑ 133%</p> <p>Tipranavir/r inhibuje a indukuje CYP 3A4.</p> <p>Rovnovážny stav tadalafilu C_{max} ↓ 30% Rovnovážny stav tadalafilu AUC ↔</p> <p>Nepozorovali sa žiadne klinicky významné zmeny v PK parametroch tipranaviru.</p>	<p>Odporúča sa predpisovať tadalafil najskôr po 7 dňoch od dávky Aptivusu s ritonavírom.</p> <p>Bezpečná a účinná dávka nie je pri používaní s Aptivusom, ktorý sa podáva spolu s nízkou dávkou ritonaviru stanovená. Je zvýšený potenciál inhibítora PDE5 súvisiaci s nežiaducimi príhodami (ktoré zahŕňajú poruchy zraku, hypotenziu, predĺženú erekciu a synkopu).</p>
Narkotické analgetiká		
<p>Metadon 5 mg QD</p>	<p>Metadon C_{max} ↓ 55% Metadon AUC ↓ 53% Metadon C_{min} ↓ 50%</p> <p>R-metadon C_{max} ↓ 46% R-metadon AUC ↓ 48%</p> <p>S-metadon C_{max} ↓ 62% S-metadon AUC ↓ 63%</p> <p>Mechanizmus neznámy.</p>	<p>Pacienti majú byť monitorovaní kvôli možnosti vzniku opiátového abstinenčného syndrómu. Môže byť potrebné zvýšenie dávky metadonu.</p>
<p>Meperidín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.</p>	<p>Pri podávaní tipranaviru s nízkou dávkou ritonaviru je očakávané zníženie koncentrácií meperidínu a zvýšenie koncentrácií metabolitu normeperidínu.</p>	<p>Neodporúča sa zvyšovanie dávky a dlhodobé užívanie meperidínu spoločne s Aptivusom spolu s nízkou dávkou ritonaviru, kvôli zvýšeniu koncentrácií metabolitu normeperidínu, ktorý má ako analgetickú aktivitu tak aj CNS stimulačnú aktivitu (napr. záchvaty).</p>

Buprenorfin/Naloxon	Buprenorfin ↔ Norbuprenorfin AUC ↓ 79% Norbuprenorfin C _{max} ↓ 80% Norbuprenorfin C _{min} ↓ 80%	Kvôli zníženiu hladín aktívneho metabolitu norbuprenorfinu, Aptivus súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru a buprenorfinom/naloxonom môže mať za následok zníženie klinickej účinnosti buprenorfinu. Z tohto dôvodu by pacienti mali byť sledovaní na opiatový abstinenčný syndróm.
Imunosupresíva		
Cyklosporín Takrolimus Sirolimus Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Koncentrácie cyklosporínu, takrolimu alebo sirolimu nie je možné predpovedať, pri súčasnom podávaní s tipranavirom podávaným spolu s nízkou dávkou ritonaviru, z dôvodu konfliktného účinku tipranaviru podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru, na CYP 3A a P-gp.	Odporúčajú sa častejšie kontroly koncentrácie týchto liekov, pokiaľ sa neustália ich hladiny v krvi.
Antitrombotika		
Warfarín 10 mg QD	Prvá dávka tipranavir/r: S-warfarín C _{max} ↔ S-warfarín AUC ↑ 18% Rovnovážny stav tipranavir/r: S-warfarín C _{max} ↓ 17% S-warfarín AUC ↓ 12% Prvá dávka tipranavir/r inhibuje CYP 2C9 a následne rovnovážny stav tipranavir/r indukuje CYP 2C9.	Keď sa Aptivus podávaný spolu s nízkou dávkou ritonaviru skombinuje s warfarínom, môže to byť spojené so zmenami v INR (International Normalised Ratio) hodnotách a môže pôsobiť antikoagulačne (trombogénny účinok) alebo zvýšiť riziko krvácania. Ak sa kombinuje warfarín s tipranavirom, odporúča sa prísne klinické a biologické monitorovanie (meranie INR).
Antacidá		
antacidum na hliníkovej a horčíkovej báze QD	Tipranavir C _{max} ↓ 25% Tipranavir AUC ↓ 27% Mechanizmus neznámy.	Časový odstup medzi podávaním Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a podávaním antacid má byť najmenej dve hodiny.
Inhibítory protónovej pumpy (PPIs)		
Omeprazol 40 mg QD	Omeprazol C _{max} ↓ 73% Omeprazol AUC ↓ 70% Podobné účinky sa pozorovali pri S-enantiomére ezomeprazole. Tipranavir/r indukuje CYP 2C19. Tipranavir ↔	Kombinované použitie Aptivusu podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru a buď s omeprazolom alebo ezomeprazolom sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je to nevyhnutné, na základe klinickej odozvy na liečbu sa môže sa zväziť úprava zvýšením dávky omeprazolu alebo ezomeprazolu. Nie sú dostupné žiadne údaje naznačujúce, že úprava dávky omeprazolu alebo ezomeprazolu prekoná sledované farmakokinetické interakcie. Odporúčania pre maximálne dávky omeprazolu alebo

		ezoneprazolu sa nachádzajú v príslušnej informácii o lieku. Nevyžaduje sa úprava dávky tipranaviru s ritonavírom.
Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Na základe metabolických profilov tipranaviru/r a inhibítorov protónovej pumpy sa dá predpokladať interakcia. Keďže dôsledkom tipranaviru/r je inhibícia CYP3A4 a indukcia CYP2C19, plazmatické koncentrácie lansoprazolu a pantoprazolu je ťažké predpokladať. Plazmatická koncentrácia rabeprazolu sa môže znížiť ako dôsledok indukcie CYP2C19 prostredníctvom tipranaviru/r.	Kombinované použitie Aptivusu podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru a inhibítormi protónovej pumpy sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je súčasné podávanie posúdené ako nevyhnutné, malo by byť dôsledne klinicky monitorované.
Antagonisti H2-receptorov		
Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Nie sú dostupné žiadne údaje o antagonistoch H2-receptorov v kombinácii s tipranavírom a nízkou dávkou ritonaviru.	Neočakáva sa, že by zvýšenie žalúdočného pH, ktoré môže byť výsledkom liečby antagonistmi H2-receptorov malo dopad na plazmatické koncentrácie tipranaviru.
Antiarytmiká		
Amiodarón Bepidil Chinidín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Na základe teoretických údajov sa predpokladá, že tipranavir súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, zvyšuje plazmatickú koncentráciu amiodarónu, bepidilu a chinidínu. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	Súbežné použitie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a amiodaronu, bepidilu alebo chinidínu je kontraindikované kvôli možným závažným a/alebo život ohrozujúcim príhodám (pozri časť 4.3).
Flekainid Propafenón Metoprolol (podávané pri zlyhaní srdca) Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Na základe teoretických údajov sa predpokladá, že tipranavir súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, zvyšuje plazmatickú koncentráciu flekainidu, propafenónu a metoprololu. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	Súbežné použitie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a flekainidu, propafenónu alebo metoprololu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Antihistaminiká		
Astemizol Terfenadín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Na základe teoretických údajov sa predpokladá, že tipranavir súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, zvyšuje plazmatickú koncentráciu astemizolu a terfenadínu. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	Súbežné použitie Aptivusu podávaného súčasne s nízkou dávkou ritonaviru a astemizolu alebo terfenadínu je kontraindikované kvôli možným závažným a/alebo život ohrozujúcim udalostiam (pozri časť 4.3).

Ergotové deriváty		
Dihydroergotamín Ergonovín Ergotamín Metylergonovín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Na základe teoretických údajov sa predpokladá, že tipranavir súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, zvyšuje plazmatickú koncentráciu dihydroergotamínu, ergonovínu, ergotamínu a metylergonovínu. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	Súbežné použitie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a s dihydroergotamínu, ergonovínu, ergotamínu alebo metylergonovínu je kontraindikované kvôli možným závažným a/alebo život ohrozujúcim príhodám (pozri časť 4.3).
Látky ovplyvňujúce gastrointestinálnu motilitu		
Cisaprid Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Na základe teoretických údajov sa predpokladá, že tipranavir súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, zvyšuje plazmatickú koncentráciu cisapridu. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	Súbežné použitie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a cisapridu je kontraindikované kvôli možným závažným a/alebo život ohrozujúcim príhodám (pozri časť 4.3).
Antipsychotiká		
Pimozid Sertindol Kvetiapín Lurasidón Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Na základe teoretických údajov sa predpokladá, že tipranavir súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, zvyšuje plazmatickú koncentráciu pimozidu, sertindolu, kvetiapínu a lurasidónu. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	Súbežné použitie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a pimozidu, sertindolu, kvetiapínu alebo lurasidónu je kontraindikované kvôli možným závažným a/alebo život ohrozujúcim príhodám, vrátane kómy (pozri časť 4.3).
Sedatíva/hypnotiká		
Midazolam 2 mg QD (iv) Midazolam 5 mg QD (po)	Prvá dávka tipranavir/r: Midazolam C_{max} ↔ Midazolam AUC ↑ 5,07 násobne Rovnovážny stav tipranavir/r: Midazolam C_{max} ↓ 13% Midazolam AUC ↑ 181% Prvá dávka tipranavir/r Midazolam C_{max} ↑ 5,0 násobne Midazolam AUC ↑ 27 násobne Rovnovážny stav tipranavir/r Midazolam C_{max} ↑ 3,7 násobne Midazolam AUC ↑ 9,8 násobne Ritonavir je silný inhibítor CYP3A4, a ovplyvňuje lieky metabolizované pomocou tohto enzýmu.	Súbežné použitie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a perorálneho midazolamu je kontraindikované (pozri časť 4.3). Keď sa Aptivus s ritonavírom podáva s parenterálnym midazolamom, treba zahájiť podrobné klinické sledovanie respiračnej depresie a/alebo dlhotrvajúcej sedácie a má sa zväžiť úprava dávkovania.

Triazolam Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Na základe teoretických údajov sa predpokladá, že tipranavir súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, zvyšuje plazmatickú koncentráciu triazolamu. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	Súbežné použitie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a triazolamu je kontraindikované kvôli možným závažným a/alebo život ohrozujúcim príhodám (pozri časť 4.3).
Inhibítory nukleozidových analógov DNA polymerázy		
Valaciklovir 500 mg jednorazová dávka	Súbežné podávanie valacikloviru, tipranaviru a nízkej dávky ritonaviru sa nespájalo s klinicky významnými farmakokinetickými účinkami. Tipranavir: ↔ Valaciklovir: ↔	Valaciklovir a Aptivus s nízkou dávkou ritonaviru sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
Antagonisty alfa-1 adrenergných receptorov		
Alfuzosín	Na základe teoretických uvážení viedie súbežné podávanie tipranaviru s nízkou dávkou ritonaviru a alfuzosínom k zvýšeným koncentráciám alfuzosínu a môže viesť k hypotenzii. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	Súbežné používanie Aptivusu, ktorý sa podáva spolu s nízkou dávkou ritonaviru a s alfuzosínom je kontraindikované.
Ďalšie		
Teofylín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Na základe údajov z koktejlovej štúdie, kde AUC kofeínu (CYP1A2 substrát) bolo redukované o 43%, sa predpokladá sa, že tipranavir s ritonavírom znižuje koncentrácie teofylínu. Tipranavir/r indukuje CYP 1A2.	Plazmatické koncentrácie teofylínu sa majú monitorovať v priebehu prvých dvoch týždňov podávania Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a ak je to potrebné, dávka teofylínu sa má zvýšiť.
Desipramín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Predpokladá sa, že tipranavir podávaný spolu s nízkou dávkou ritonaviru zvyšuje koncentrácie desipramínu. Tipranavir/r inhibuje CYP 2D6.	Odporúča sa zníženie dávky a sledovanie koncentrácie desipramínu
Digoxín 0,25 mg QD iv	Prvá dávka tipranavir/r Digoxín C_{max} ↔ Digoxín AUC ↔ Rovnovážny stav tipranavir/r Digoxín C_{max} ↓ 20% Digoxín AUC ↔	Odporúča sa monitorovanie sérových koncentrácií digoxínu, až kým sa nedosiahne rovnovážny stav.
Digoxín 0,25 mg QD po	Prvá dávka tipranavir/r Digoxín C_{max} ↑ 93%	

	<p>Digoxín AUC 91%</p> <p>Tipranavir/r prechodne inhibuje P-gp, následne pri rovnovážnom stave tipranavir/r indukuje P-gp</p> <p>Rovnovážny stav tipranavir/r Digoxín C_{max} ↓ 38% Digoxín AUC ↔</p>	
<p>Trazodón Štúdie interakcií sa robili iba s ritonavírom.</p>	<p>Vo farmakokinetickej štúdii vykonanej na zdravých dobrovoľníkoch sprievodné použitie nízkej dávky ritonaviru (200 mg dvakrát denne) s jednorazovou dávkou trazodónu viedlo ku zvýšeniu plazmatických koncentrácií trazodónu (AUC zvýšené 2,4 násobne). V tejto štúdii, v súvislosti so súčasným podávaním trazodónu a ritonaviru sa pozorovali nežiaduce účinky ako nevoľnosť, závrat, hypotenzia a synkopa. Avšak, nie je známe, či kombinácia tipranaviru s ritonavírom môže zapríčiniť ďalší nárast expozície trazodónu.</p>	<p>Táto kombinácia sa má užívať s opatrnosťou a má sa zvažiť nižšia dávka trazodónu.</p>
<p>Bupropion 150 mg BID</p>	<p>Bupropion C_{max} ↓ 51% Bupropion AUC ↓ 56%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Zníženie plazmatických hladín bupropionu je pravdepodobne kvôli indukcii CYP2B6 a UGT aktivity vplyvom RTV.</p>	<p>Ak je súbežné podávanie spolu s bupropiónom posúdené ako nevyhnutné, účinnosť bupropionu sa musí dôkladne klinicky monitorovať. Napriek zaznamenatej indukcii sa nemá prekročiť odporúčané dávkovanie.</p>
<p>Loperamid 16 mg QD</p>	<p>Loperamid C_{max} ↓ 61% Loperamide AUC ↓ 51%</p> <p>Mechanizmus neznámy.</p> <p>Tipranavir C_{max} ↔ Tipranavir AUC ↔ Tipranavir C_{min} ↓ 26%</p>	<p>Farmakodynamická interakcia sledovaná v štúdiu u zdravých dobrovoľníkov ukázala, že podávanie loperamidu a Aptivusu spoločne podávaného s nízkou dávkou ritonaviru nie je príčinou žiadnej klinicky závažnej zmeny v respiračnej reakcii na oxid uhličitý. Klinická závažnosť zníženia plazmatickej koncentrácie loperamidu nie je známa.</p>
<p>Flutikazón propionát Štúdie interakcií sa robili iba s ritonavírom.</p>	<p>V klinickej štúdii, kde sa 100 mg kapsule ritonaviru podávali dvakrát denne počas 7 dní spolu s 50 µg intranazálneho flutikazón propionátu (štyrikrát denne) zdravým dobrovoľníkom, boli hladiny flutikazón propionátu signifikantne zvýšené, zatiaľ čo skutočné</p>	<p>Súčasnú užívanie Aptivusu, podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru a týchto glukokortikoidov sa neodporúča pokiaľ potenciálny prínos neprevyšuje riziko systémových účinkov kortikosteroidov (pozri časť 4.4). Musí sa zvažiť redukcia dávky glukokortikoidov s podrobným</p>

	<p>hladiny kortizolu boli znížené približne o 86% (90% konfidenčný interval 82-89%). Výraznejšie účinky sa dajú očakávať, keď sa flutikazón propionát inhaluje. Systémové účinky kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie sa zaznamenali u pacientov, ktorí užívali ritonavir a inhalačne alebo intranasálne flutikazón propionát; toto sa tak isto môže vyskytnúť u iných kortikosteroidov metabolizovaných cestou P450 3A, napr. budezonid. Nie je známe či kombinácia tipranaviru s ritonavírom môže spôsobiť výraznejšie zvýšenie pri vystavení sa flutikazónu.</p>	<p>sledovaním lokálnych a systémových účinkov alebo prejsť na glukokortikoid, ktorý nie je substrátom CYP3A4 (napr. beklometazón). Okrem toho, v prípade vysadzovania glukokortikoidov, postupné znižovanie dávky, sa môže aplikovať počas dlhšieho časového obdobia. Účinok vysokej dávky flutikazónu na plazmatické hladiny ritonaviru zatiaľ nie je známy.</p>
--	--	---

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Tipranavir nežiaduco vzájomne reaguje s perorálnymi kontraceptívami. Preto sa má počas liečby používať alternatívny, účinný, bezpečný spôsob antikoncepcie (pozri časť 4.5).

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití tipranaviru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Tipranavir má byť užívaný počas gravidity len pokiaľ potenciálny prínos liečby prevýši možné riziko pre plod.

Dojčenie

V súlade s odporúčaniami, že HIV-infikované matky nemajú za žiadnych okolností dojčiť svoje deti, aby sa vyhlili riziku prenosu HIV, matky musia prerušiť dojčenie i v prípade užívania Aptivusu.

Fertilita

Klinické údaje týkajúce sa fertility pre tipranavir nie sú dostupné. Predklinické štúdie vykonané s tipranavírom nepreukázali nežiaduce reakcie týkajúce sa fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U niektorých pacientov boli hlásené závrat, ospalosť a únava; preto sa pri vedení vozidiel alebo obsluhovaní strojov odporúča zvýšená opatrnosť. Pacienti, ktorí majú skúsenosti s únavou, závratom alebo ospalosťou sa majú vyhýbať potenciálne rizikovým činnostiam ako sú vedenie vozidiel alebo obsluhovanie strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie pre Aptivus boli gastrointestinálne ťažkosti ako je hnačka a nevoľnosť, ako aj hyperlipidémia. Najzávažnejšie nežiaduce reakcie zahŕňajú zníženie funkcií pečene a toxicitu obličiek. Intrakraniálne krvácanie sa zistilo až v praxi po uvedení lieku na trh (pozri časť 4.4).

Aptivus podávaný spolu s nízkou dávkou ritonaviru je spojený s hláseniami signifikantnej hepatálnej toxicity. V RESIST štúdiách, fázy III sa signifikantne zvýšila frekvencia transamináz v ramene tipranaviru s ritonavikom oproti porovnávaciemu ramenu. Preto je potrebné podrobné sledovanie pacientov liečených Aptivusom, podávaným spolu s nízkou dávkou ritonaviru (pozri časť 4.4).

V súčasnosti sú k dispozícii limitované údaje na použitie Aptivusu podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru u pacientov s koinfekciou hepatitídy B alebo C. Preto sa musí Aptivus používať u pacientov s koinfekciou hepatitídy B alebo C opatrne. U tejto populácie pacientov sa Aptivus musí použiť iba ak potenciálny prínos prevýši potenciálne riziko a so zvýšeným klinickým a laboratórnym sledovaním.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Vyhodnotenie nežiaducich reakcií z údajov klinickej štúdie HIV-1 sa zakladá na údajoch získaných zo všetkých štúdií fázy II a III u dospelých pacientov liečených dávkou 500 mg tipranaviru s 200 mg ritonaviru dva krát denne (n=1397) a sú uvedené nižšie podľa výskytu v jednotlivých triedach orgánových systémov a frekvencie v nasledovných kategóriách:

Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií, ktoré sa vyskytli v súvislosti s liekom Aptivus, vychádza z klinických štúdií a praxe po uvedení lieku na trh:

Poruchy krvi a lymfatického systému	
menej časté	neutropénia, anémia, trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	
menej časté	precitlivosť
Poruchy metabolizmu a výživy	
časté	hypertriglyceridémia, hyperlipidémia
menej časté	anorexia, zníženie chuti do jedla, zníženie hmotnosti, hyperamylazémia, hypercholesterolémia, diabetes mellitus, hyperglykémia
zriedkavé	dehydrácia
Psychické poruchy	
menej časté	nespavosť, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
časté	bolesť hlavy
menej časté	závrat, periférna neuropatia, somnolencia
zriedkavé	intrakraniálna hemorágia*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
menej časté	dýchavičnosť
Poruchy gastrointestinálneho traktu	
veľmi časté	hnačka, nevoľnosť
časté	vracanie, plynatosť, bolesť brucha, abdominálna distenzia, dyspepsia
menej časté	gastroezofágová refluxná choroba, pankreatitída
zriedkavé	zvýšenie lipáz

Poruchy pečene a žlčových ciest	
menej časté	zvýšenie pečeňových enzýmov (ALAT, ASAT), cytolytická hepatitída, abnormálne pečeňové funkčné testy (ALAT, ASAT), toxická hepatitída
zriedkavé	zlyhanie pečene (vrátane fatálnych následkov), hepatitída, hepatická stenóza, hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
časté	vyrážky
menej časté	svrbenie, exantém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
menej časté	bolesť svalov, svalové kŕče
Poruchy obličiek a močových ciest	
menej časté	zlyhanie obličiek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
časté	únava
menej časté	horúčka, ochorenia podobné chrípke, malaise

* pozri časť “Krvácanie” v Popise vybraných nežiaducich reakcií, kde sú uvedené zdrojové údaje

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Nasledujúce klinické bezpečnostné znaky (hepatotoxicita, hyperlipidémia, príhody krvácania, vyrážky) boli viditeľné vo vyššej frekvencii medzi pacientmi liečenými tipranavir s ritonavir oproti pacientom liečeným v porovnávacom ramene v štúdiách RESIST, alebo boli pozorované pri podávaní tipranaviru s ritonavir. Klinická dôležitosť týchto pozorovaní nebola plne vysvetlená.

Hepatotoxicita

Po 48 týždňoch sledovania bola frekvencia stupňa 3 alebo abnormalít 4 ALT a/alebo AST vyššia u pacientov užívajúcich tipranavir s ritonavir oproti porovnávaciemu ramenu pacientov (10% a respektíve 3,4%). Mnohé analýzy ukázali, že východiskové ALT alebo AST hodnoty vyššie ako DAIDS stupeň 1 a koinfekcia s hepatitídou B alebo C boli rizikové faktory pre tieto zvýšenia. Väčšina pacientov bola schopná pokračovať v liečbe tipranavir s ritonavir.

Metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Hyperlipidémia

Zvýšenie triglyceridov 3 alebo 4 stupňa sa vyskytlo častejšie v ramene tipranaviru s ritonavir oproti porovnávaciemu ramenu. V 48 týždni bol výskyt 25,2% u pacientov v ramene tipranaviru s ritonavir a 15,6% v porovnávanom ramene.

Krvácanie

Táto nežiaduca reakcia sa zistila v priebehu dohľadu po uvedení lieku na trh, ale nezistila sa v randomizovaných, kontrolovaných klinických štúdiách (n=6300).

Účastníci RESIST dostávajúci tipranavir s ritonavir mali tendenciu k zvýšenému riziku krvácania, po 24 týždňoch bolo relatívne riziko 1,98 (95% CI=1,03; 3,80). V 48. týždni sa znížilo relatívne riziko na 1,27 (95% CI=0,76; 2,12). Nie je známy mechanizmus vzniku príhod krvácania a žiaden rozdiel

medzi liečebnými skupinami v koagulačných parametroch. Význam týchto zistení sa naďalej monitoruje.

U pacientov, ktorí užívali tipranavir bolo hlásené intrakraniálne krvácanie (ICH) so smrteľnými následkami alebo bez smrteľných následkov, pričom u mnohých z nich sa vyskytovali aj iné medicínske nálezy alebo súbežne užívali iné lieky, čo mohlo spôsobiť alebo prispieť k týmto príhodám. Hoci pôsobenie tipranaviru v niektorých prípadoch nemožno vylúčiť. Vo všeobecnosti nie je pozorovaný žiaden schematický model abnormálnych hematologických alebo koagulačných parametrov, ktoré by predchádzali vývoju ICH. Preto sa v súčasnosti pri liečbe Aptivusom neindikuje rutinné vyšetrenie koagulačných parametrov.

Už v minulosti bolo u pacientov s pokročilým ochorením HIV-1/AIDS pozorované zvýšené riziko ICH, tak ako u tých, ktorí boli liečení v klinických štúdiách s Aptivusom.

Vyrážky

Porovnávacia štúdia u žien medzi tipranavirom podávaným spolu s nízkou dávkou ritonaviru a etinylestradiolom/noretindronom ukázala vysoký výskyt nezávažných vyrážok. V štúdiách RESIST bolo riziko vyrážok podobné medzi tipranavirom s ritonaviirom a porovnávacím ramenom (16,3% oproti 12,5%; pozri časť 4.4). Neboli hlásené žiadne prípady Stevens-Johnsonovho syndrómu alebo toxickéj epidermálnej nekrolýzy počas klinického programu s tipranavirom.

Laboratórne odchýlky

Početnosť označených klinických laboratórnych odchýlok (Stupeň 3 a 4) hlásených u najmenej 2% pacientov v ramene tipranaviru s ritonaviirom vo fáze III klinických štúdií (RESIST-1 a RESIST-2) po 48 týždňoch boli zvýšené v AST (6,1%), zvýšené v ALT (9,7%), zvýšená amyláza (6,0%), zvýšený cholesterol (4,2%), zvýšené triglyceridy (24,9%) a zníženie počtu bielych krviniek (5,7%).

Zvýšenie CPK, myalgia, myozitída a zriedkavo i rabdomyolýza boli hlásené pri inhibítoroch preteáz, obzvlášť v kombinácii s nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy.

U HIV infikovaných pacientov so závažnou imunodeficienciou môže pri zahájení kombinovanej antiretrovirusovej liečby (CART) vzniknúť zápalová reakcia na dovtedy asymptomatické, alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodý a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4). V klinickej štúdií RESIST bola pozorovaná reaktivácia infekcií herpes simplex a herpes zoster virus.

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovirusovej terapie (CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

V otvorenej, dávku stanovujúcej štúdií tipranaviru s ritonaviirom (Klinické skúšanie 1182.14) bolo 28 detí vo veku 12 rokov alebo starších, ktoré dostávali Aptivus kapsuly. Vo všeobecnosti, nežiaduce reakcie boli podobné tým, ktoré sa pozorovali u dospelých, okrem vracania, vyrážky a horúčky, ktoré boli hlásené častejšie u detí ako u dospelých. Najčastejšie zaznamenané mierne alebo závažné nežiaduce reakcie počas 48 týždňov analýzy sú uvedené nižšie.

Najčastejšie hlásené stredne ťažké alebo závažné nežiaduce reakcie u pediatrických pacientov vo veku 12-18 rokov, ktorí užívali Aptivus kapsuly (hlásené u 2 alebo viac detí, klinické skúšanie 1182.14, analýza po 48 týždňoch, Celkový analyzovaný súbor).

Celkový počet liečených pacientov (N)	28
Udalosti [N(%)]	
Vracanie/napínanie na vracanie	3 (10,7)
Nauzea	2 (7,1)
Bolesti brucha ¹	2 (7,1)
Vyrážka ²	3 (10,7)

Nespavosť	2 (7,1)
Zvýšenie ALAT	4 (14,3)

¹ Zahŕňa bolesti brucha (N=1) a dyspepsiu (N=1)

² Kožná vyrážka sa skladá z jedného alebo viac uprednostňovaných výrazov pre vyrážku, liekový exantém, makulózna vyrážka, papulózna vyrážka, erytém, makulopapulózna vyrážka, svrbivá vyrážka, žihľavka

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na **národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V**.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním tipranaviru u ľudí sú veľmi limitované. Nie sú známe špecifické znaky a príznaky predávkovania. Vo všeobecnosti, zvýšená frekvencia a vyššia závažnosť nežiaducich reakcií môže byť výsledkom predávkovania.

Nie je známe antidotum pri predávkovaní tipranavirom. Liečba pri predávkovaní sa musí riadiť všeobecnými podpornými opatreniami, ktoré zahŕňajú sledovanie vitálnych príznakov a pozorovanie klinického stavu pacienta. Ak je to indikované, eliminácia neabsorbovaného tipranaviru musí byť dosiahnutá zvracaním alebo výplachom žalúdka. Taktiež sa môže použiť podanie aktívneho uhlia s cieľom odstrániť neabsorbované liečivo. Keďže tipranavir má vysokú väzbu na proteín, výrazný prínos dialýzy pri odbúravaní tohto lieku je nepravdepodobný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, inhibítory proteáz, ATC kód: J05AE09

Mechanizmus účinku

Vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV-1) konvertuje aspartátovú proteázu, ktorá je nevyhnutná na rozštiepenie a dozretie proteínových prekursorov vírusu. Tipranavir je nepeptidový inhibítor HIV-1 proteázy, ktorý zabraňuje replikácii vírusu predchádzaním dozretiu častíc vírusu.

Antivírusová aktivita *in vitro*

Tipranavir inhibuje v laboratórnych podmienkach replikáciu reťazcov HIV-1 vírusu a klinicky izoluje T-bunkovú infekciu pri 50% a 90% efektívnej koncentrácii (EC₅₀ a EC₉₀) v rozmedzí od 0,03 do 0,07 µM (18-42 ng/ml) a 0,07 do 0,18 µM (42-108 ng/ml), v danom poradí. Tipranavir vykazuje antivírusovú aktivitu *in vitro* proti širokému spektru HIV-1, skupina M non-B subtyp izoláty (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF01 AG, CRF12 BF). Skupina O a HIV-2 izoláty majú redukovanú citlivosť *in vitro* na tipranavir s EC₅₀ hodnotovou škálou z 0,164-1 µM a 0,233-0,522 µM. Štúdie väzobnosti bielkovín ukázali, že antivírusová aktivita tipranaviru sa znižuje v priemere 3,75 krát v prítomnosti ľudského séra.

Rezistencia

Vývin rezistencie u tipranaviru *in vitro* je pomalý a komplexný. V jednom konkrétnom *in vitro* experimente na rezistenciu bola po 9 mesiacoch zistená 87-násobná rezistencia tipranaviru pri HIV-1 a vznikla a obsahovala 10 mutácií v proteáze: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V a takisto mutáciu v gag polyproteíne CA/P2 po rozštiepení. Reverzné genetické experimenty ukázali, že prítomnosť šiestich mutácií v proteáze (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) spôsobila vznik >10-násobnej rezistencie na tipranavir, zatiaľ čo úplná 10 násobná mutácia v genotype zapríčinila vznik až 69-násobnej rezistencie na tipranavir. *In vitro*, sa jedná o inverznú koreláciu medzi stupňom rezistencie na tipranavir a replikačnou kapacitou vírusov. Rekombinantné vírusy vykazujúce ≥3-násobný nárast rezistencie na tipranavir vzrastajú pri rovnakých podmienkach o menej ako o 1% hodnoty určenej pre divý typ HIV-1. Vírusy rezistentné na tipranavir, ktoré sa

konvertujú *in vitro* z divého typu HIV-1 vykazujú menej citlivosti na proteázové inhibítory amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir a ritonavir, ale ostávajú citlivé na sachinavir.

Počas mnohonásobných postupných regresných analýz genotypov na začiatku a počas liečby bolo zo všetkých klinických štúdií zistené, že 16 aminokyselín je spojených so znížením citlivosti a/alebo redukciou 48 týždňovej reakcie vírusovej záťaže: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D a 84V. Klinicky izolované vírusy, ktoré vykazovali ≥ 10 násobné zníženie citlivosti na tipranavir, vykazovali 8 a viac mutácií navodených tipranavirom. V II. a III. fáze klinických štúdií pri súčasnom sledovaní genotypov u 276 pacientov sa preukázalo, že mutácie vznikajúce pri liečbe tipranavirom vznikajú predominantne na proteínoch L33F/I/V, V82T/L a I84V. Kombinácia všetkých týchto troch je zvyčajne potrebná na redukciu citlivosti. Mutácie na pozícii 82 vznikajú dvoma spôsobmi: jedna z preexistujúcej mutácie 82A, ktorá prejde na 82T a druhá forma je z divého typu 82V prechodom na 82L.

Krížová rezistencia

Tipranavir si zachováva významnú antivírusovú účinnosť (<4-násobok rezistencie) oproti väčšine HIV-1 klinických izolátov vykazujúcich po-liečebné zníženie citlivosti po liečbe na súčasne schválené proteázové inhibítory: amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir a sachinavir. Viac ako 10-násobná rezistencia na tipranavir je neobvyklá (<2,5% testovaných izolátov) pri vírusoch získaných od pacientov s vysokými liečebnými skúsenosťami, ktorí prijímali viacnásobne inhibítory peptidových proteáz.

Hodnotenie EKG

Účinok tipranaviru s nízkou dávkou ritonaviru na interval QTcF sa meral v štúdiu, v ktorej 81 zdravých jedincov dostávalo nasledovné liečby dvakrát denne počas 2,5 dňa: tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir pri supratherapeutickej dávke/ritonavir (750/200 mg) a placebo/ritonavir (-/200 mg). Po prispôbení východiskového stavu a placebo bola zmena maximálneho priemerného QTcF 3,2 ms (1-stranný 95 % horný CI: 5,6 ms) pri dávke 500/200 mg a 8,3 ms (1-stranný 95 % horný CI: 10,8 ms) pri supratherapeutickej dávke 750/200 mg. Teda tipranavir pri therapeutickej dávke s nízkou dávkou ritonaviru nepredlžoval interval QTc, no môže to spôsobiť supratherapeutická dávka.

Klinicko-farmakodynamické údaje

Táto indikácia sa zakladá na výsledkoch dvoch štúdií fázy III, ktoré sa uskutočnili u vysoko predliečených dospelých pacientov (priemerný počet predchádzajúcich antiretrovirov bol 12) s vírusom rezistentným voči inhibítorm proteáz a jednej štúdie fázy II, ktorá skúmala farmakokinetiku, bezpečnosť a účinnosť Aptivusu u adolescentných pacientov vo veku 12 až 18 rokov, ktorí už väčšinou absolvovali liečbu.

Nasledovné klinické údaje sú získané z analýz 48 týždňových údajov zo štúdií prebiehajúcich v súčasnosti (RESIST-1 a RESIST-2), ktoré sledujú účinky na plazmatické hladiny HIV RNA a počty buniek CD4. RESIST-1 a RESIST-2 sú stále prebiehajúce, randomizované, otvorené, multicentrické štúdie u HIV-pozitívnych, tret'ostupňovo skúsených pacientov, ktoré hodnotia liečbu s 500 mg tipranaviru spoločne podávaného s nízkou dávkou ritonaviru (200 mg: dvakrát denne) plus optimalizovaný základný režim (OBR), ktorý je individuálne určený pre každého pacienta na základe testovania genotypovej rezistencie a pacientovej anamnézy. Porovnávací režim zahŕňa ritonavir - posilnený PI (taktiež určený individuálne) vrátane OBR. Ritonavir-posilnený PI bol vybraný spomedzi sachinaviru, amprenaviru, indinaviru alebo lopinaviru/ritonaviru.

Všetci pacienti museli v minulosti dostať minimálne dva antiretrovirové režimy na základe PI a PI-režim u nich zlyhával v čase zahájenia štúdie. Na začiatku musela byť prítomná minimálne jedna základná mutácia proteázy génu, a to buď 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V, alebo 90M a v kodónoch nemohli byť viac ako dve mutácie 33, 82, 84, alebo 90.

Po 8. týždni, pacienti v porovnávacom ramene, ktorí splnili protokolom stanovené kritéria počiatočného nedostatku virologickej odpovede mali možnosť prerušenia liečby a prestúpenia na tipranavir s ritonaviirom v separátnej štúdiu.

1483 pacientov zahrnutých v prvotnej dočasnej analýze malo priemerný vek 43,0 rokov (rozpätie 17-80 rokov) a to v zastúpení 86% muži, 75% biela rasa, 13% čierna rasa a 1% aziati. V típranavir ramene i v porovnávacom ramene bol priemerný východzí počet CD4 buniek 158 resp. 166 buniek/mm³, (v rozmedzí 1-1893 a 1-1184 buniek/mm³); priemerná počiatočná hladina plazmy HIV-1 RNA bola 4,79 resp. 4,80 log₁₀ viriónov/ml, (v rozmedzí 2,34-6,52 a 2,01-6,76 log₁₀ viriónov/ml).

Pacienti mali predchádzajúcu liečbu priemerne 6 NRTI, 1 NNRTI a 4 PI. V oboch štúdiách, celkovo 67% vírusov pacientov bolo rezistentných a 22% bolo možno rezistentných na vopred vybratý porovnávaný PI. 10% zo všetkých pacientov predtým užívalo enfuvirtid. Pacienti mali východiskové hladiny HIV-1 izolátov s priemerne 16 HIV-1 mutáciami v géne pre proteázu, vrátane priemerne 3 primárnych mutácií v géne pre proteázu D30N, L33F/I, V46/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, 184V a L90M. S ohľadom na mutácie v kodóne 33, 82, 84 a 90, približne 4% nemali žiadne mutácie, 24% malo mutácie v kodóne 82 (menej ako 1% pacientov malo mutáciu V82L) a 90, 18% malo mutáciu v kodónoch 84 a 90 a 53% malo najmenej jednu kľúčovú mutáciu v kodóne 90. Jeden pacient v típranavir ramene mal štyri mutácie. Navyše väčšina pacientov mala mutácie spojené s rezistenciou NRTI a aj NNRTI. Východiskové hodnoty fenotypovej citlivosti boli hodnotené na začiatku u 454 vzoriek pacientov. Vyskytol sa priemerne 2-násobný pokles citlivosti divého typu (WT) na típranavir, 12-násobne WT na amprenavir, 55-násobok WT na atazanavir, 41-násobok WT na indinavir, 87-násobok WT na lopinavir, 41-násobok WT na nelfinavir, 195-násobok WT na ritonavir a 20-násobok WT na sachinavir.

Odpoveď na kombinovanú 48 týždňovú liečbu (výsledný koncový bod určený, keď pacienti s potvrdenou ≥ 1 log RNA poklesli z východiskovej hodnoty a bez dôkazu zlyhania liečby) bola v oboch štúdiách 34% v ramene típranavir s ritonavírom a 15% v porovnávacom ramene. Odpoveď na liečbu je prezentovaná pre celú populáciu (zobrazená podľa užívania enfuvirtidu) a detailne podľa PI vrstiev pre podskupinu pacientov s genotypicky rezistentnými kmeňmi v tabuľke nižšie.

Odpoveď na liečbu* v 48. týždni (Spojené štúdie RESIST-1 a RESIST-2 u pacientov s terapeutickou skúsenosťou).

Štúdia RESIST	Típranavir/RTV		CPI/RTV**		p-hodnota
	n (%)	N	n (%)	N	
Celková populácia					
FAS	255 (34,2)	746	114 (15,5)	737	<0,0001
PP	171 (37,7)	454	74 (17,1)	432	<0,0001
-s 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
Genotypicky rezistentný					
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

* Výsledný koncový bod určený, keď pacienti s potvrdeným 1 log RNA poklesli z východiskových hodnôt a bez dôkazu zlyhania liečby

** Porovnávací bod PI/RTV: LPV/r 400 mg/100 mg dvakrát denne (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg dvakrát denne (n=23), SQV/r 1000 mg/100 mg dvakrát denne, alebo 800 mg/200 mg dvakrát denne (n=162), APV/r 600 mg/100 mg dvakrát denne (n=194)

ENF Enfuvirtide; FAS Celkový set analýzy, PP Per Protokol; APV/rtv Amprenavir/ritonavir; IDV/rtv Idinavir/ritonavir; LPV/rtv Lopinavir/ritonavir; SQV/rtv Sachinavir/ritonavir

Kombinovaný 48-týždňový priemerný čas do zlyhania liečby pre obe štúdie bol 115 dní v ramene tipranavir s ritonavikom a 0 dní v porovnávacom ramene (ku dňu 0 nebola odozva na liečbu)

Počas 48 týždňov liečby bol podiel pacientov v ramene tipranavir s ritonavikom oproti porovnávaciemu bodu PI/ritonavir s HIV-1 RNA <400 kópií/ml 30% resp. 14% a s HIV-1 RNA <50 kópií/ml bol 23% resp. a 10%. Medzi všetkými randomizovanými a liečenými pacientmi bola priemerná zmena východiskových hodnôt v HIV-1 RNA pri poslednom meraní v 48. týždni -0,64 log₁₀ kópií/ml u pacientov dostávajúcich tipranavir s ritonavikom oproti -0,22 log₁₀ kópií/ml u porovnávacieho ramena PI/ritonavir.

Medzi všetkými randomizovanými a liečenými pacientmi bola priemerná zmena východiskových hodnôt počtu CD4+ buniek v poslednom meraní v 48. týždni +23 buniek/mm³ u pacientov dostávajúcich tipranavir s ritonavikom (N=740) oproti +4 buniek/mm³ u porovnávacieho ramena PI/ritonavir (N=727).

Prevaha tipranaviru podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru nad porovnávacím ramenom proteázového inhibítora/ritonaviru bola pozorovaná vo všetkých parametroch účinnosti v 48. týždni. Nebolo preukázané, že tipranavir má prevahu nad týmito posilňujúcimi porovnávacími proteázovými inhibítormi u pacientov, u ktorých sa vytvorili kmene citlivé na tieto inhibítory proteáz. RESIST údaje tiež poukazujú na to, že tipranavir podávaný spolu s nízkou dávkou ritonaviru vykazuje lepšiu terapeutickú odpoveď v 48. týždni, ak OBR obsahuje genotypicky dostupnú antiretrovírusovú látku (napr. enfuvirtid).

V súčasnosti neexistujú žiadne výsledky z kontrolovaných štúdií hodnotiacich účinnok tipranaviru na klinickú progresiu HIV.

Pediatrická populácia

HIV-pozitívni pediatrickí pacienti, vo veku od 2 do 18 rokov) boli sledovaní v randomizovanej, otvorenej, multicentrickej štúdií (Klinické skúšanie 1182.14). U pacientov bola požiadavka na koncentráciu základnej hladiny HIV-1 RNA najmenej 1500 kópií/ml, boli rozvrstvení podľa veku (2 až <6 rokov, 6 až <12 rokov a 12 až 18 rokov) a randomizovaní do jedného z dvoch dávkovacích režimov tipranavir s ritonavikom dávkovací režim: s dávkou 375 mg/m²/150 mg/m², v porovnaní s dávkou 290 mg/m²/115 mg/m², spolu so sekundárnou liečbou aspoň dvomi neproteázovými inhibítormi antiretrovírusových liekov, ktorá bola optimalizovaná použitím testovania základnej línie genotypovej rezistencie. Všetci pacienti najskôr dostávali Aptivus perorálny roztok. Pediatrickí pacienti, ktorí mali 12 rokov alebo viac a dostávali maximálnu dávku 500 mg/200 mg dvakrát denne mohli prejsť na Aptivus kapsuly v 28. deň štúdie. Štúdia sledovala farmakokinetiku, bezpečnosť a tolerabilitu ako aj virologické a imunologické reakcie počas 48 týždňov.

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinnosti a bezpečnosti kapsúl Aptivusu u detí, ktoré majú menej ako 12 rokov. Keďže Aptivus kapsuly a perorálny roztok nie sú bioekvivalentné, výsledky získané pre perorálny roztok nemôžu byť použité pre kapsuly (pozri tiež časť 5.2). U pacientov s povrchom tela menším ako 1,33 m² nemôže byť dosiahnutá vhodná úprava dávky formou kapsúl.

Základné charakteristiky a kľúčové výsledky účinnosti hodnotené po 48 týždňoch pre pediatrických pacientov užívajúcich Aptivus kapsuly sú uvedené v tabuľkách nižšie. Uvedené sú údaje o 29 pacientoch, ktorí prešli na kapsuly počas prvých 48 týždňov. Z dôvodu obmedzení dizajnom štúdie (napr. nerandomizovaní pacienti zaradení po súhlase pacienta/lekára), všetky porovnania medzi pacientmi užívajúcimi kapsuly a perorálny roztok sú nevýznamné.

Základná charakteristika pacientov 12-18 ročných, ktorí užívali kapsuly

Variabilita		Hodnota
Počet pacientov		29
Vekový-priemer (roky)		15,1
Pohlavie	% Mužov	48,3%
Rasa	% Belochov	69,0%
	% Černochochov	31,0%
	% Ázijskej rasy	0,0%
Základná hladina HIV-1 RNA (log ₁₀ kópií/ml)	Medián (Min-Max)	4,6 (3,0-6,8)
	% s VL >100 000 kópií/ml	27,6%
Základná hladina CD4+ (bunky/mm ³)	Medián (Min-Max)	330 (12-593)
	% ≤200	27,6%
Základná hladina CD4+ bunky	Medián (Min-Max)	18,5% (3,1%-37,4%)
Predchádzajúce ADI*	% so skupinou C	29,2%
História liečby	% s každou ARV	96,6%
	Medián # predchádzajúci	5
	NRTIs	
	Medián # predchádzajúci NNRTIs	1
	Medián # predchádzajúci PIs	3

* AIDS definovaná choroba

Popis výsledkov účinnosti v 48. týždni u pacientov vo veku 12-18 rokov, ktorí užívali kapsuly

Konečný ukazovateľ	Výsledok
Počet pacientov	29
Primárna účinnosť: % s VL <400	31,0%
Medián zmenený zo základnej hladiny na log ₁₀ HIV-1 RNA (kópií/ml)	-0,79
Medián zmenený zo základnej hladiny na CD4+ počet buniek (bunky/mm ³)	39
Medián zmenený zo základnej hladiny na % CD4+ buniek	3%

Analýzy rezistencie na tipranavir u predtým liečených pacientov

Miera odpovede tipranaviru s ritonavírom v RESIST štúdiách bola hodnotená podľa počiatočného genotypu a fenotypu tipranaviru. Hodnotené boli súvislosti medzi počiatočnou fenotypovou citlivosťou na tipranavir, primárne PI mutácie, proteázové mutácie na kodónoch 33, 82, 84 a 90, mutácie súvisiace s rezistenciou na tipranavir a odpoveď na liečbu tipranaviru s ritonavírom.

Dôležité: pacienti v RESIST štúdiách mali špecifický mutačný vzor na začiatku aspoň jednej primárnej proteázovej génovej mutácie medzi kodónmi 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V alebo 90M a nie viac ako dve mutácie na kodónoch 33, 82, 84 or 90.

Boli urobené nasledovné pozorovania:

- Primárne PI mutácie

Boli robené analýzy na stanovenie virologických výsledkov podľa počtu primárnych PI mutácií (akákoľvek zmena v proteázových kodónoch 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 a 90) prítomných na začiatku. U pacientov tipranaviru s ritonavírom bola miera odpovede vyššia ako u

komparátora PI podporeného ritonavírom u nových enfuvirtidových pacientov alebo pacientov bez nového enfuvirtidu. Avšak, bez nového enfuvirtidu niektorí pacienti začali strácať antivírusovú aktivitu medzi 4. a 8. týždňom.

- *Mutácie na proteázových kodónoch 33, 82, 84 a 90*

Redukovaná virologická odpoveď bola pozorovaná u pacientov s vírusovými kmeňmi obsahujúcimi dve alebo viaceré mutácie na kodónoch HIV proteázy 33, 82, 84 a 90, ktorí nedostávali nový enfuvirtid.

- *Mutácie súvisiace s rezistenciou na tipranavir*

Virologická odpoveď na liečbu tipranavírom s ritonavírom bola hodnotená použitím bodovania mutácie súvisiacej s tipranavírom na základe počiatočného genotypu u RESIST-1 a RESIST-2 pacientov. Toto bodovanie (počítajúce 16 aminokyselín, ktoré sa spájajú so zníženou citlivosťou na tipranavir a/alebo zníženou odpoveďou na vírusovú záťaž: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D a 84V) bolo aplikované na počiatočné sekvencie vírusovej proteázy. Bola zistená korelácia medzi bodovaním mutácie tipranavíru a odpoveďou na liečbu tipranavírom s ritonavírom v 48. týždni.

Toto bodovanie bolo stanovené na vybranej skupine RESIST populácie pacientov majúcich špecifické kritériá zahŕňajúce mutácie a preto si extrapolácia na širšiu populáciu vyžaduje opatrnosť.

V 48. týždni dosiahol terapeutickú odpoveď vyšší podiel pacientov liečených tipranavírom s ritonavírom, oproti porovnávanému inhibítoru proteázy/ritonavíru pre takmer všetky možné kombinácie mutácií genotypovej rezistencie (pozri tabuľku dolu).

Podiel pacientov dosahujúcich odpoveď na liečbu v 48. týždni (potvrdené zníženie $\geq 1 \log_{10}$ kópií/ml vo vírusovej záťaži v porovnaní so začiatkom), podľa počiatočného bodovania mutácie tipranavíru a použitia enfuvirtidu u RESIST pacientov

	Nový ENF	Nie nový ENF*
Počet TPV** bodovaných mutácií	TPV/r	TPV/r
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
≥ 5	47%	13%
Všetci pacienti	61%	29%

* Zahŕňa pacientov, ktorí nedostali ENF a tých, ktorí boli predtým liečení s ENF a s ENF aj pokračovali

**Mutácie HIV proteázy na pozíciách L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D alebo I84V
ENF Enfuvirtid; TPV/r Tipranavir s ritonavírom

Pretrvávajúce poklesy HIV-1 RNA až do 48. týždňa boli hlavne pozorované u pacientov, ktorí dostali tipranavir s ritonavírom a nový enfuvirtid. Ak pacienti nedostali tipranavir s ritonavírom s novým enfuvirtidom bola pozorovaná znížená odpoveď na liečbu v 48. týždni, v porovnaní s použitím nového enfuvirtidu (pozri tabuľku dolu).

Priemerné zníženie vírusovej záťaže od začiatku do 48. týždňa podľa počiatočného bodovania mutácie tipranaviru a použitia enfuvirtidu u RESIST pacientov

	Nový ENF	Nie nový ENF*
Počet TPV** bodovaných mutácií	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
Všetci pacienti	-2,0	-1,0

* Zahŕňa pacientov, ktorí nedostali ENF a tých, ktorí boli predtým liečení s ENF a s ENF aj pokračovali

**Mutácie HIV proteázy na pozíciách L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D alebo I84V
ENF Enfuvirtid; TPV/r Tipranavir s ritonavírom

- Fenotypová rezistencia tipranaviru

Zvyšovanie počiatočných fenotypových násobkov zmien tipranaviru v izolátoch je vo vzťahu so znižovaním virologickej odpovede. Izoláty s počiatočným násobkom zmeny od >0 do 3 sú považované za citlivé; izoláty s násobkom zmeny >3 do 10 majú zníženú citlivosť; izoláty s násobkom zmeny >10 sú rezistentné.

Závery týkajúce sa významnosti jednotlivých mutácií alebo mutačných vzorov sú predmetom na zmenu s dodatočnými údajmi a je odporúčané vždy konzultovať súčasné interpretačné systémy na analýzu výsledkov rezistenčných testov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ak chceme dosiahnuť efektívne plazmatické koncentrácie tipranaviru pri dávkovacom režime dvakrát denne, je nevyhnutné súčasne s tipranavírom podávať nízku dávku ritonaviru dvakrát denne (pozri časť 4.2). Ritonavir pôsobí cez inhibíciu hepatálneho cytochorómu P450 CYP3A, cez črevnú P-glykoproteínovú (P-gp) eflux pumpu a pravdepodobne aj cez črevný cytochróm P450 CYP3A. Ako bolo ukázané na hodnotení dávkovania rôzneho rozpätia u 113 HIV negatívnych zdravých ženských aj mužských dobrovoľníkov, ritonavir zvyšuje AUC_{0-12h} , C_{max} a C_{min} a znižuje klírens tipranaviru. 500 mg tipranaviru súčasne podávaného s nízkou dávkou ritonaviru (200 mg: dvakrát denne) bolo sprevádzané v geometrickom rade 29-násobným zvýšením ranných rovnovážnych hladín plazmatických koncentrácií tipranaviru oproti tipranaviru 500 mg dvakrát denne bez ritonaviru.

Absorbcia

Absorbcia tipranaviru u ľudí je obmedzená, pretože nie je možná absolútna kvantifikácia absorpcie. Tipranavir je P-gp substrát, slabý P-gp inhibítor a zdá sa tiež byť silným P-gp induktorom. Údaje naznačujú, že hoci je ritonavir P-gp inhibítor, celkovým účinkom Aptivusu podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru v navrhutej dávke v stabilizovanom štádiu, je P-gp indukcia. Vrcholové plazmatické koncentrácie sú dosiahnuté v priebehu 1 až 5 hodín v závislosti od podanej dávky. Pri opakovanom dávkovaní sú plazmatické koncentrácie tipranaviru nižšie, ako sa očakávalo vychádzajúc z jednoduchých údajov o dávkovaní, predpokladá sa, že je to v dôsledku indukcie hepatálnych enzýmov. Rovnovážny stav sa u väčšiny jedincov dosiahne po 7 dňoch dávkovania. Tipranavir, podávaný spolu s nízkou dávkou ritonaviru vykazuje v stabilizovanom stave lineárnu farmakokinetiku.

Pri dávkovaní 500 mg Aptivus kapsúl dvakrát denne súčasne s 200 mg ritonaviru dvakrát denne po dobu 2 až 4 týždňov a bez obmedzenia jedla, objavuje sa priemerný vrchol plazmatickej koncentrácie

tipranaviru (C_{max}) v hodnotách $94,8 \pm 22,8 \mu\text{M}$ u žien ($n=14$) a $77,6 \pm 16,6 \mu\text{M}$ u mužov ($n=106$) približne po 3 hodinách po podaní. Priemerný rovnovážny bod koncentrácie pred podaním rannej dávky bol $41,6 \pm 24,3 \mu\text{M}$ u ženských pacientov a $35,6 \pm 16,7 \mu\text{M}$ u mužských pacientov. AUC tipranaviru po 12 hodinovom dávkovacom intervale bol v priemere $851 \pm 309 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ ($CL=1,15 \text{ l/h}$) u ženských pacientov a $710 \pm 207 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ ($CL=1,27 \text{ l/h}$) u mužských pacientov. Priemerný polčas rozpadu bol 5,5 (ženy) alebo 6,0 hodín (muži).

Účinky potravy na perorálnu absorpciu

Jedlo zlepšuje znášateľnosť tipranaviru s ritonavírom. Preto musí byť Aptivus, podávaný spolu s nízkou dávkou ritonaviru užívaný s jedlom.

Absorpcia tipranaviru podávaného súčasne s nízkou dávkou ritonaviru je redukovaná v prítomnosti antacid (pozri časť 4.5).

Distribúcia

Tipranavir je v rozsiahlej miere viazaný na plazmatické proteíny (>99,9%). Na klinických vzorkách zdravých dobrovoľníkov a HIV-1 pozitívnych jedincov, ktorí dostávali tipranavir bez ritonaviru bola priemerná frakcia tipranaviru neviazaná v plazme podobná u oboch populácií (zdraví dobrovoľníci $0,015\% \pm 0,006\%$; HIV-pozitívni jedinci $0,019\% \pm 0,076\%$). Celkové plazmatické koncentrácie tipranaviru u týchto vzoriek sa pohybovali medzi 9 až $82 \mu\text{M}$. Neviazaná frakcia tipranaviru sa zdala byť nezávislá od celkovej koncentrácie lieku, ktorý presahoval toto koncentračné rozpätie.

Neboli vykonané žiadne štúdie na určenie distribúcie tipranaviru v ľudskom cerebrospinálnom moku a v semene.

Biotransformácia

In vitro štúdie metabolizmu ľudských mikrozómov v pečeni dokázali, že CYP3A4 je predominantnou izoformou CYP, ktorý ovplyvňuje metabolizmus tipranaviru.

Perorálny klírens tipranaviru je znížený po pridaní ritonaviru, ktorý môže spôsobiť prvostupňovo znížený klírens lieku v gastrointestinálnom trakte ako aj v pečeni.

Metabolizmus tipranaviru v prítomnosti nízkej dávky ritonaviru je minimálny. V ^{14}C -tipranavir štúdiu u ľudí (500 mg ^{14}C -tipranaviru s 200 mg ritonaviru, 2x denne) prevažoval nezmenený tipranavir v hodnote 98,4% v celkovom obehovom plazmatickej rádioaktivity alebo aj viac v 3., 8., alebo 12. hodine po podaní dávky. V plazme boli nájdené len niektoré metabolity a všetky boli v stopových množstvách (0,2% , alebo menej rádioaktivity plazmy). V stolici predstavoval tipranavir väčšinu fekálnej rádioaktivity (79,9% fekálnej rádioaktivity). Najčastejší metabolit v stolici, ktorý tvoril až 4,9% fekálnej rádioaktivity (3,2% dávky) bol hydroxylový metabolit tipranaviru. V moči bol nájdený nezmenený tipranavir v stopových množstvách (0,5% močovej radioaktivity). Najčastejší močový metabolit, ktorý predstavoval 11,0% močovej rádioaktivity (0,5% dávky) bol konjugát glukuronidu tipranaviru.

Eliminácia

Podávanie ^{14}C -tipranaviru jedincom ($n=8$), ktorí dostávali 500 mg tipranaviru s 200 mg ritonaviru dvakrát denne na dosiahnutie rovnovážneho stavu ukázalo, že väčšina rádioaktivity (stredná hodnota 82,3%) bola vylúčená stolicou, zatiaľ čo len stredná hodnota 4,4% rádioaktivity bola nájdená v moči. Navyše, väčšina rádioaktivity (56%) bola vylúčená medzi 24 až 96 hodinou po užití dávky. Účinný priemerný eliminačný polčas tipranaviru s ritonavírom u zdravých dobrovoľníkov ($n=67$) a HIV-1 infikovaných dospelých pacientov ($n=120$) bol približne 4,8 a 6,0 hodín, respektíve, v rovnovážnom stave nasledujúc po 500 mg/200 mg dávke dvakrát denne s ľahkým jedlom.

Osobitné populácie

Aj keď údaje, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, sú obmedzené, na to, aby umožnili konečnú analýzu, naznačujú, že farmakokinetický profil sa u starších osôb nemení a je porovnateľný medzi rasami. Naopak, hodnotenie plazmatického bodu koncentrácie tipranaviru v stabilizovanom štádiu 10-14 hodín po podaní dávky, v štúdiách RESIST-1 a RESIST-2 ukazuje, že ženy mali všeobecne vyššie

koncentrácie tipranaviru ako muži. Po štyroch týždňoch užívania 500 mg Aptivusu s 200 mg ritonaviru (dvakrát denne) bola stredná hodnota plazmatického bodu koncentrácie tipranaviru 43,9 μM u žien a 31,1 μM u mužov. Rozdiel v koncentráciách nedáva dôvod k úprave dávkovania.

Poškodenie funkcie obličiek

Farmakokinetika tipranaviru nebola skúmaná u pacientov s poškodením funkcie obličiek. Avšak, keďže obličkový klírens tipranaviru je zanedbateľný, zníženie celkového klírnsu v tele sa neočakáva u pacientov s poškodením funkcie obličiek.

Poškodenie funkcie pečene

V štúdií porovnávajúcej 9 pacientov s miernym poškodením funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A) s 9 pacientmi v kontrolnej štúdií bola zvýšená jednotlivá a viacnásobná dávka tipranaviru a ritonaviru u pacientov s poškodením funkcie pečene no ešte stále bola v rozpätí pozorovanom v klinických štúdiách. Nie je potrebná úprava dávky u pacientov s miernym poškodením funkcie pečene, ale pacienti musia byť podrobne sledovaní (pozri časť 4.2 a 4.4).

Vplyv mierneho (Childovo-Pughovo skóre B) alebo závažného (Childovo-Pughovo skóre C) poškodenia funkcie pečene na farmakokinetiku viacnásobného dávkovania tipranaviru alebo ritonaviru nebol doteraz preskúmaný. Tipranavir je kontraindikovaný u mierneho alebo závažného poškodenia funkcie pečene (pozri časť 4.2 a 4.3).

Pediatrická populácia

Perorálny roztok preukázal väčšiu biodostupnosť ako lieková forma mäkké kapsuly.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie u zvierat boli realizované len so samotným tipranavirom u myši, potkanov a psov a so súčasne podávaným ritonavírom (3,75:1 w/w pomer) u potkanov a psov. Štúdie so súčasným podávaním tipranaviru a ritonaviru neodhalili žiaden dodatočný toxikologický efekt v porovnaní s tými z toxikologických štúdií s izolovanou látkou tipranaviru.

Prevažujúce účinky pri opakovanom podávaní tipranaviru pri všetkých toxikologicky testovaných druhoch, boli v gastrointestinálnom trakte (zvracanie, mäkká stolica, hnačka) a v pečeni (hypertrofia). Účinky boli po ukončení liečby reverzibilné. Ďalšie zmeny zahrňovali krvácanie u potkanov pri vysokých dávkach (špeciálne hľadavce). Krvácanie pozorované u potkanov bolo spojené s predĺžením protrombínového času (PT) a aktívneho tromboplastínového času (APTT) a znížením niektorých faktorov závislých od vitamínu K. Súbežné podávanie tipranaviru s vitamínom E vo forme TPGS (d-alfa-tokoferol-polyetylén-glykol 1000 sukcinátu) od 2,322 IU/m² vyššie, u potkanov viedlo k výraznému zvýšeniu účinkov na koagulačné parametre, prípadom krvácania a smrti. V predklinických štúdiách s tipranavirom u psov sa účinok na koagulačné parametre nepozoroval. Súbežné podávanie tipranaviru a vitamínu E u psov nebolo sledované.

Väčšina prejavov sa vyskytla v štúdiách na určenie toxicity opakovaním dávky v systémových hladinách, ktoré sú rovnaké alebo nižšie ako hladiny dávok u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke.

V *in-vitro* štúdiách bolo zaznamenané, že tipranavir inhibuje zhlukovanie krvných doštičiek pri použití ľudských krvných doštičiek (pozri časť 4.4) a tromboxanu A₂, ktoré sa viažu na bunkový model *in vitro* v hladinách zhodných s expozíciou pozorovanou u pacientov užívajúcich Aptivus s ritonavírom. Nie sú známe klinické dopady týchto zistení.

V štúdií vykonanej u potkanov s tipranavirom sa pri systémových hladinách (AUC) rovnakých ako ľudské v odporúčanej klinickej dávke, nevyskytli žiadne nežiaduce vplyvy na párenie a fertilitu. U dávok vyvolávajúcej systémové hladiny rizika lieku, podobných alebo nižších ako je odporúčaná klinická dávka, tipranavir nevykázal žiaden teratogénny efekt. Pri expozícii tipranaviru u potkanov pri 0,8-násobku ľudskej expozície v klinickej dávke, bola pozorovaná fetálna toxicita (znížená osifikácia sterna a telesná hmotnosť). V štúdiách prenatalného a postnatalného vývoja s tipranavirom u

potkanov, bola pozorovaná inhibícia rastu mláďat v toxických dávkach približne 0,8-násobku ľudskej dávky.

Štúdie karcinogenosti tipranaviru u myši a potkanov odhalili možný karcinogénny potenciál špecifický pre tieto druhy, ktoré sú považované za klinicky nerelevantné. Dôkaz genetickej toxicity tipranaviru v sérii *in vitro* aj *in vivo* testoch nebol zistený.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kapsula obsahuje

Ricínoleoylmakrogol-glycerol

Etanol

Mono/diglyceridy kyseliny kaprylovej/kaprínovej

Propylénglykol

Čistená voda

Trometamol

Propylgalát

Obal kapsuly

Želatína

Červený oxid železitý (E 172)

Propylénglykol

Čistená voda

Osobitná sorbitol-glycerolová zmes (d-sorbitol, 1,4-sorbitan, manitol a glycerol)

Oxid titaničitý (E 171)

Čierne označovacie farbivo

Propylénglykol

Čierny oxid železitý (E 172)

Ftalát polyvinylacetátu

Makrogol

Hydroxid amónny

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

Uchovávanie v priebehu používania: 60 dní (do 25 °C), po prvom otvorení fľaše. Odporúča sa, aby si pacient po otvorení poznačil dátum otvorenia fľaše na štítok a/alebo na škatuľu.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajú sa v chladničke (pri teplote 2 °C - 8 °C).

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Fľaša z polyetylénu s vysokou hustotou (HDPE) s bezpečným uzáverom pred deťmi, zloženým z dvoch častí (vonkajší a vnútorný kryt z polypropylénu, s hliníkovou obrubou). Každá fľaša obsahuje 120 mäkkých kapsúl.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/315/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. október 2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. jún 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

1. NÁZOV LIEKU

Aptivus 100 mg/ml perorálny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každý ml perorálneho roztoku obsahuje 100 mg tipranaviru.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Perorálny roztok.

Číra žltá viskózna tekutina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Aptivus súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, je indikovaný na kombinovanú antiretrovírusovú liečbu HIV-1 infekcie u výrazne preliečených detí vo veku od 2 do 12 rokov s vírusovou rezistenciou voči viacerým inhibítorm proteáz. Aptivus sa má podávať len ako súčasť aktívnej kombinácie antiretrovírusovej dávkovacej schémy pacientom, u ktorých nie je iná terapeutická alternatíva (pozri časť 4.4 a 5.1).

Pri rozhodovaní o začatí liečby s Aptivusom, podávaným spolu s nízkou dávkou ritonaviru, má byť starostlivo zvážená liečebná anamnéza individuálnych pacientov a obraz mutácií spojených s rozličnými látkami. Testovanie genotypu a fenotypu (ak je k dispozícii) a anamnéza liečby má sprevádzať použitie Aptivusu. Spustenie liečby má vziať do úvahy kombinácie mutácií, ktoré môžu negatívne ovplyvniť virologickú odpoveď na Aptivus, súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Aptivus musí byť podávaný s nízkou dávkou ritonaviru ako farmakokinetickým zosilňovačom, a v kombinácii s ďalšími antiretrovírusovými liekmi. Preto musí byť Súhrn charakteristických vlastností lieku s obsahom ritonaviru konzultovaný pred začatím liečby s Aptivusom (predovšetkým časti, ktoré sa týkajú kontraindikácií, upozornení a nežiaducich účinkov).

Aptivus musí byť predpisovaný lekármi, ktorí majú skúsenosti s liečbou HIV-1 infekcie.

Aptivus s ritonavírom sa nemá používať u ešte neliečených pacientov.

Dávkovanie

Odporúčaná dávka pre deti (vo veku 2 až 12 rokov) je 375 mg/m² Aptivusu súčasne podaná dvakrát denne s 150 mg/m² ritonaviru. Pediatrická dávka nesmie prekročiť dávku 500 mg/200 mg.

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

Dávky ritonaviru nižšie ako 150 mg/m² dvakrát denne sa nemajú používať keďže môžu meniť profil účinnosti tejto kombinácie.

Aptivus je k dispozícii ako mäkké kapsuly pre dospelých a dospievajúcich od 12 rokov (pre ďalšie informácie pozri, prosím, príslušné SPC). Pacienti liečení Aptivusom a dovŕšujúci vek 12 rokov majú prejsť na formu kapsúl (pozri časť 4.4 a 5.1).

Vynechaná dávka

Pacienti majú byť informovaní o nutnosti užívať Aptivus a ritonavir každý deň tak, ako im bolo predpísané. Ak sa užitie dávky oneskorí o viac ako o 5 hodín, pacient má dostať pokyn, aby počkal a užil ďalšiu dávku Aptivusu a ritonaviru v riadne naplánovanom čase. Ak sa užitie dávky oneskorí o menej ako o 5 hodín, pacient má dostať pokyn, aby okamžite užil vynechanú dávku a ďalšiu dávku Aptivusu a ritonaviru užil v riadne naplánovanom čase.

Poškodenie funkcie pečene

Tipranavir je metabolizovaný hepatálnym systémom. Poškodenie funkcie pečene môže byť výsledkom zvýšenej expozície tipranavirom a zhoršuje jeho bezpečnostný profil. Z tohto dôvodu musí byť Aptivus použitý s opatnosťou a so zvýšenou frekvenciou sledovania u pacientov s miernym poškodením funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre trieda A). Aptivus je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkým alebo ťažkým (Childovo-Pughovo skóre trieda B alebo C) poškodením funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Poškodenie funkcie obličiek

Nie je potrebná úprava dávkovania u pacientov s poškodením funkcie obličiek (pozri časti 4.4 a 5.2).

Bezpečnosť a účinnosť Aptivusu u detí vo veku mladších ako 2 roky neboli stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje.

Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

Aptivus perorálny roztok podávaný spolu s nízkou dávkou perorálneho roztoku ritonaviru sa má užívať s jedlom (pozri časť 5.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Pacienti so stredne ťažkým alebo ťažkým (Childovo-Pughovo skóre trieda B alebo C) poškodením funkcie pečene.

Súčasné podávanie rifampicínu a Aptivusu, spolu s nízkou dávkou ritonaviru, je kontraindikované (pozri časť 4.5).

Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný (*Hypericum perforatum*), kvôli riziku zníženia plazmatických koncentrácií a redukcie klinických účinkov tipranaviru (pozri časť 4.5).

Súčasné podávanie Aptivusu a nízkej dávky ritonaviru s liečivami, ktorých klírens je vysoko závislý od CYP3A, a pri ktorých sa zvýšené plazmatické koncentrácie spájajú so závažnými a/alebo život ohrozujúcimi príhodami. Tieto liečivá zahŕňajú antiarytmiká (ako sú amiodarón, bepridil, chinidín), antihistaminiká (ako sú astemizol, terfenadín), deriváty ergotamínu (ako sú dihydroergotamín, ergonovín, ergotamín, metylergonovín), látky ovplyvňujúce gastrointestinálnu motilitu (ako je cisaprid), antipsychotiká (ako sú pimozid, sertindol, kvetiapín, lurasidón), sedatíva/hypnotiká (ako sú midazolam a triazolam podávané perorálne) a inhibítory HMG-CoA reductázy (ako sú simvastatín a lovastatín) (pozri časť 4.5). Tiež, použitie antagonistu alfa-1 adrenergických receptorov alfuzosínu a sildenafilu, ak sa používajú na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie. Okrem toho, súčasné podávanie Aptivusu a nízkej dávky ritonaviru s liekmi, ktorých klírens je vysoko závislý od CYP2D6, ako sú antiarytmiká flekainid, propafenón a metoprolol podávaný pri srdcovom zlyhaní (pozri časť 4.5).

Súčasné podávanie kolchicínu s Aptivusom/ritonavírom je u pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene kontraindikované (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Aptivus musí byť podávaný s nízkou dávkou ritonaviru s cieľom dosiahnutia terapeutického účinku (pozri časť 4.2). Nesprávne podanie tipranaviru spolu s ritonavírom má za následok zníženie plazmatických hladín tipranaviru, a to môže byť nedostatočné na dosiahnutie žiadaného antivírusového účinku. Pacient má byť podľa toho poučený.

Aptivus nie je liekom na HIV-1 infekciu alebo AIDS. U pacientov liečených Aptivusom alebo inou antiretrovírusovou liečbou sa môžu súčasne vyskytnúť oportúnne infekcie a iné komplikácie HIV-1 infekcie.

Hoci sa preukázalo, že účinná vírusová supresia dosiahnutá pri antiretrovírusovej terapii značne znižuje riziko prenosu HIV pohlavným stykom, reziduálne riziko nie je možné vylúčiť. Je potrebné prijať opatrenia na zabránenie prenosu HIV v súlade s národnými odporúčaniami.

Prechod z Aptivusu kapsúl na perorálny roztok

Aptivus kapsuly nie sú zameniteľné s perorálnym roztokom. V porovnaní s kapsulami, expozícia tipranaviru je vyššia pri užívaní rovnakej dávky vo forme perorálneho roztoku. Taktiež, zloženie perorálneho roztoku je odlišné od kapsúl, má vyšší obsah vitamínu E, čo treba zvlášť brať do úvahy. Obidva tieto faktory môžu prispievať k zvýšeniu rizika nežiaducich reakcií (druh, frekvencia, a/alebo závažnosť). Z toho dôvodu pacienti nemajú prejsť z Aptivusu kapsúl na Aptivus perorálny roztok (pozri časti 5.1 a 5.2).

Prechod z Aptivusu perorálneho roztoku na kapsuly

Aptivus perorálny roztok nie je zameniteľný s kapsulami. V porovnaní s perorálnym roztokom, expozícia tipranaviru je nižšia pri užívaní rovnakej dávky vo forme kapsúl. Taktiež, deti predtým liečené perorálnym roztokom Aptivusu, dovŕšujúce vek 12 rokov, majú prejsť na užívanie formou

kapsúl, najmä z dôvodu lepšieho bezpečnostného profilu kapsúl. Je potrebné upozorniť, že prechod z Aptivusu perorálneho roztoku na formu kapsúl je spojený so znížením expozície. Z toho dôvodu sa odporúča, aby pacienti vo veku 12 rokov prechádzajúci z perorálneho roztoku Aptivus na kapsuly boli dôkladne monitorovaní kvôli virologickej odpovedi na ich antiretrovirový dávkovací režim (pozri časti 5.1 a 5.2).

Ochorenia pečene

Aptivus je kontraindikovaný u pacientov so stredne ťažkou alebo ťažkou (Childovo-Pughovo skóre trieda B alebo C) pečeňovou nedostatočnosťou. Limitované údaje sú v súčasnosti k dispozícii na použitie Aptivusu podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru u pacientov s koinfekciou hepatitídy B alebo C. Pacienti s chronickou hepatitídou B alebo C liečení kombináciou antiretrovirovej terapie majú zvýšené riziko závažných a potenciálne smrteľných pečeňových nežiaducich účinkov. Aptivus musí byť použitý u tejto populácie pacientov len ak možný prínos prevyšuje potenciálne riziko a so zvýšeným sledovaním klinických a laboratórnych parametrov. V prípade súbežnej antivírusovej terapie proti hepatitíde B alebo C, prosím prihliadajte aj na príslušné Súhrny charakteristických vlastností liekov pre tieto lieky.

Pacienti s miernym poškodením funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre trieda A) musia byť podrobne sledovaní.

Pacienti už s existujúcou dysfunkciou pečene, zahrňujúcou chronickú aktívnu hepatitídu majú zvýšený výskyt pečeňových funkčných abnormalít počas kombinovanej liečby a musia byť monitorovaní podľa štandardných postupov. Akonáhle sa objavia u pacientov s už existujúcim ochorením pečene znaky zhoršenia funkcie pečene, podávanie Aptivusu spolu s ritonavírom sa má prerušiť.

Aptivus súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, bol spájaný s hláseniami o klinickej hepatitíde a pečeňovej dekompenzácii, vrátane niekoľkých úmrtí. Tieto udalosti sa všeobecne vyskytli u pacientov s rozvinutým HIV ochorením pri viacnásobnom užívaní sprievodných liekov. Zvýšená pozornosť má byť venovaná vtedy, ak sa podáva Aptivus pacientom s abnormalitami pečeňových enzýmov alebo s anamnézou hepatitídy. U týchto pacientov má byť zväžené zvýšené sledovanie ALT/AST hodnôt.

Liečba Aptivusom nemá byť začatá u pacientov s hodnotami AST a ALT pred liečbou viac ako 5-násobku hornej hranice normy, pokiaľ nie je východisková hodnota AST/ALT stabilizovaná pod 5-násobkom hornej hranice normy, a pokiaľ potenciálny prínos neprevyšuje potenciálne riziko.

Liečba Aptivusom musí byť prerušená u pacientov so skúsenosťou elevácie AST alebo ALT s viac ako 10-násobkom hornej hranice normy alebo s rozvíjajúcimi sa znakmi a príznakmi klinickej hepatitídy počas liečby. Ak je zistená ďalšia príčina (napr. akútna vírusová hepatitída typu A,B alebo C, žlčníkové ochorenie, ďalšie lieky), keď AST/ALT u pacienta sa vrátili na východiskovú hodnotu, potom môže byť zväžené znova nasadenie Aptivusu.

Sledovanie pečene

Sledovanie pečeňových testov musí byť urobené pred začatím liečby, po dvoch, štyroch a potom každých štyroch týždňoch až do 24 týždňov a potom každých osem až dvanásť týždňov. Zvýšené sledovanie (t.j. pred začatím liečby, každé dva týždne počas prvých troch mesiacov liečby, potom mesačne až do 48 týždňov, a potom každých osem až dvanásť týždňov) je odôvodnené vtedy, ak je Aptivus a nízka dávka ritonaviru podávaná pacientom so zvýšenými hladinami AST a ALT, s miernym poškodením funkcie pečene, chronickou hepatitídou B alebo C alebo iným existujúcim ochorením pečene.

Predtým neliečení pacienti

V štúdií uskutočnenej pri antiretrovirovo neliečených dospelých pacientov, tipranavir 500 mg s ritonavírom 200 mg dvakrát denne v porovnaní s lopinavirom/ritonavírom bol spojený so zvýšením výskytom signifikantnej elevácie transamináz (stupeň 3 a 4) bez akéhokoľvek prínosu z hľadiska účinnosti (trend smerom k nižšej účinnosti). Táto štúdia bola predčasne ukončená po 60 týždňoch.

Preto sa tipranavir s ritonavírom nemajú podávať u predtým neliečených pacientov (pozri časť 4.2).

Poškodenie funkcie obličiek

Vzhľadom k tomu, že obličkový klírens tipranavíru je zanedbateľný, neočakáva sa zvýšená plazmatická koncentrácia u pacientov s poškodením funkcie obličiek.

Hemofília

Bolo hlásené zvýšené krvácanie, zahŕňujúce spontánne kožné hematómy a hemartrózy u pacientov s hemofíliou typu A a B, ktorí boli liečení proteázovými inhibítormi. Niektorým pacientom bol dodatočne podaný Faktor VIII. Vo viac ako polovici hlásených prípadov, liečba inhibítormi proteáz pokračovala alebo po prerušení liečby sa v terapii pokračovalo. Kauzálna príčina bola odhalená, hoci mechanizmus vzniku nebol objasnený. Pacienti s hemofíliou musia byť upozornení na možnosť zvýšeného krvácania.

Krvácanie

Účastníci RESIST dostávajúci Aptuvus s ritonavírom mali tendenciu k zvýšenému riziku krvácania, po 24 týždňoch bolo relatívne riziko 1,98 (95% CI=1,03; 3,80). Po 48 týždňoch bolo relatívne riziko znížené na 1,27 (95% CI=0,76; 2,12). Nie je známy mechanizmus vzniku príhod krvácania a žiaden rozdiel medzi liečebnými skupinami v koagulačných parametroch. Význam týchto zistení sa naďalej monitoruje.

U pacientov, ktorí užívali Aptivus bolo hlásené intrakraniálne krvácania (ICH) so smrteľnými následkami alebo bez smrteľných následkov, pričom u mnohých z nich sa vyskytovali aj iné medicínske nálezy alebo súbežne užívali iné lieky, čo mohlo spôsobiť alebo prispieť k týmto príhodám. Hoci pôsobenie Aptivusu v niektorých prípadoch nemožno vylúčiť. Vo všeobecnosti nie je pozorovaný žiaden schematický model abnormálnych hematologických alebo koagulačných parametrov, ktoré by predchádzali vývoju ICH. Preto sa v súčasnosti pri liečbe Aptivusom neindikuje rutinné vyšetrenie koagulačných parametrov.

Už v minulosti bolo u pacientov s pokročilým ochorením HIV-1/AIDS pozorované zvýšené riziko ICH, tak ako u tých, ktorí boli liečení v klinických štúdiách s Aptivusom.

Pri *in vitro* pokusoch bolo zaznamenané, že tipranavir inhibuje zhukovanie ľudských krvných doštičiek na úrovniach, ktoré sú v súlade s vystaveniami pozorovanými u pacientov užívajúcich Aptivus s ritonavírom.

U potkanov, súbežné podávanie vitamínu E zvýšilo krvácavosť spôsobenú tipranavírom (pozri časť 5.3).

Aptivus súbežne podávaný s nízkou dávkou ritonavíru sa má užívať opatrne u pacientov, u ktorých môže byť zvýšené riziko krvácania spôsobeného traumou, z chirurgického zákroku alebo iného stavu, alebo ktorí užívajú lieky, o ktorých je známe, že zvyšujú riziko krvácania ako antiagreganciá a antikoagulanciá alebo ktorí užívajú doplnkovo vitamín E. Na základe limitov na podanie, dostupných z klinických štúdií, sa neodporúča súbežne pacientom podávať viac ako 1200 IU vitamínu E denne.

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

Počas antiretrovírusovej liečby môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Takéto zmeny môžu čiastočne súvisieť s kontrolou ochorenia a životným štýlom. Pokiaľ ide o lipidy, v niektorých prípadoch sú dôkazy o vplyve liečby, kým pri prírastku telesnej hmotnosti nie sú silné dôkazy o tom, že súvisí s niektorou konkrétnou liečbou. Pri monitorovaní hladín lipidov a glukózy v krvi sa treba riadiť zavedenými odporúčaniami na liečbu infekcie HIV. Poruchy metabolizmu lipidov majú byť klinicky vhodne liečené.

Syndróm imunitnej reaktívacie

U HIV infikovaných pacientov môže v dôsledku závažnej imunodeficiencie počas kombinovanej antiretrovírusovej terapie (KART) vzniknúť zápalová reakcia na asymptomatické alebo reziduálne oportúnne patogény a môže mať za následok zhoršenie symptómov alebo vznik závažných klinických

stavov. Takéto typické reakcie sa vyskytli v priebehu prvých týždňov alebo mesiacov po zahájení KART. Typickým príkladom je cytomegalovírusová retinitída, generalizovaná a/alebo fokálna mykobakteriálna infekcia a pneumónia zapríčinená *pneumocystis pneumoniae*. Akékoľvek zápalové príznaky musia byť zachytené a v prípade potreby liečené. Navyše reaktivácia herpes simplex a herpes zoster bola pozorovaná v klinických štúdiách s Aptivusom, podávaným spolu s nízkou dávkou ritonaviru.

Bolo zaznamenané, že sa v podmienkach imunitnej reaktívácie objavili poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída), avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodý a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby.

Vyrážky

Mierne až stredne ťažké vyrážky vrátane urtikárie a fotosenzitivity boli hlásené u jedincov dostávajúcich Aptivus, podávaný spolu s nízkou dávkou ritonaviru. Vo fáze III 48-týždňového klinického skúšania sa vyskytli vyrážky rôznych typov u 15,5% mužov a 20,5% žien dostávajúcich Aptivus podávaný spolu s nízkou dávkou ritonaviru. Navyše v jednej štúdií interakcií u zdravých dobrovoľníkov–žien bola podávaná jedna dávka etinylestradiolu následne Aptivus spolu s nízkou dávkou ritonaviru, sa u 33% jedincov vytvorili vyrážky. Vyrážky sprevádzané bolesťou kĺbov alebo strnulosťou, tlakom v hrdle alebo generalizovaným pruritom boli hlásené u mužov a žien dostávajúcich Aptivus podávaný spolu s nízkou dávkou ritonaviru. V pediatrickom klinickom skúšaní frekvencia výskytu vyrážky (všetky stupne, všetky kauzality) počas 48 týždňov liečby bola vyššia ako u dospelých pacientov.

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie (“Combination Antiretroviral Therapy”, CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Interakcie

Profil interakcií tipranaviru podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru je komplexný. Mechanizmus a možný mechanizmus prispievajúci k profilu interakcií tipranaviru je popísaný (pozri časť 4.5).

Abakavir a zidovudín

Výsledkom súčasného podávania Aptivusu podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru s abakavirom a zidovudínom je signifikantné zníženie plazmatických koncentrácií týchto nukleozidových inhibítorov reverznej transkriptázy (NRTI). Z tohto dôvodu súčasné podávanie zidovudínu alebo abakaviru s Aptivusom podávaným spolu s nízkou dávkou ritonaviru nie je odporúčané pokiaľ sú k dispozícii iné vhodné NRTI na liečbu pacienta (pozri časť 4.5).

Proteázové inhibítory

Súčasné užívanie Aptivusu, podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru, s proteázovými inhibítormi amprenavirom, lopinavirom alebo sachinavirom (všetky súčasne podávané s nízkou dávkou ritonaviru) v dvojito-posilnenom režime má za následok signifikantné zníženie plazmatických koncentrácií týchto proteázových inhibítorov. Signifikantné zníženie plazmatických koncentrácií atazanaviru a výrazné zvýšenie koncentrácií tipranaviru a ritonaviru bolo pozorované, keď Aptivus, spojený s nízkou dávkou ritonaviru, bol podávaný spolu s atazanavirom (pozri časť 4.5). V súčasnosti nie sú dostupné údaje o interakciách tipranaviru, podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru, s inými proteázovými inhibítormi ako sú uvedené vyššie. Z tohto dôvodu nie je odporúčané súčasné podávanie tipranaviru spolu s nízkou dávkou ritonaviru a s proteázovými inhibítormi.

Perorálna antikoncepcia a liečba estrogénmi

Neodporúča sa súčasné podávanie Aptivusu s ritonavirirom pokiaľ sú znížené hladiny etinylestradiolu. Pokiaľ sú podávané perorálne antikoncepcné preparáty súčasne s Aptivusom podávaným spolu s

nízkou dávkou ritonaviru, majú byť použité alternatívne a prídavné antikoncepčné opatrenia (pozri časť 4.5). Pacienti užívajúci estrogény ako hormonálnu substitučnú liečbu musia byť klinicky sledovaní kvôli znakom estrogénového deficitu. Ženy užívajúce estrogény môžu mať zvýšené riziko výskytu nezávažných vyrážok.

Antikonvulzíva

Pri predpisovaní karbamazepínu, fenobarbitalu a fenytoínu sa má postupovať s opatrnosťou. U pacientov užívajúcich tieto lieky súbežne môže mať Aptivus menšiu účinnosť kvôli poklesu plazmatických koncentrácií tipranaviru.

Halofantrin, lumefantrin

Z dôvodu ich metabolického profilu a vážneho rizika indukcie torsades de pointes sa podávanie halofantrinu a lumefantrinu s Aptivusom podávaným spolu s nízkou dávkou ritonaviru neodporúča.

Flutikazón

Súčasné použitie tipranaviru podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru a flutikazónu alebo iných glukokortikoidov, ktoré sa metabolizujú cez CYP3A4 sa neodporúča pokiaľ potenciálny prínos neprevyšuje riziko systémového efektu kortikosteroidov, vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie (pozri časť 4.5).

Atorvastatín

Tipranavir podávaný spolu s nízkou dávkou ritonaviru zvyšuje plazmatické koncentrácie atorvastatínu (pozri časť 4.5). Ich kombinácia sa neodporúča. Použitie iných inhibítorov HMG-CoA reductázy ako pravastatín, fluvastatín alebo rosuvastatín treba zvážiť (pozri časť 4.5). Avšak pokiaľ je atorvastatín nevyhnutný pre liečbu pacienta, má sa začať s najnižšou dávkou a je potrebné dôkladné sledovanie.

Omeprazol a iné inhibítory protónovej pumpy

Neodporúča sa kombinácia Aptivusu s ritonavírom s omeprazolom, esomeprazolom alebo inými inhibítormi protónovej pumpy (pozri časť 4.5).

Kolchicín

U pacientov s normálnou funkciou obličiek a pečene sa pri súbežnom podávaní odporúča zníženie dávkovania kolchicínu alebo prerušenie liečby kolchicínom (pozri časť 4.5).

Salmeterol

Súbežné používanie salmeterolu a Aptivusu, ktorý sa podáva spolu s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča (pozri časť 4.5).

Bosentan

Z dôvodu výraznej hepatotoxicity bosentanu a potenciálneho zvýšenia toxicity pečene v súvislosti s Aptivusom, ktorý sa podáva spolu s nízkou dávkou ritonaviru sa táto kombinácia neodporúča.

4.5 Liekové a iné interakcie

Profil interakcií Aptivusu podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru je komplexný a vyžaduje špeciálnu pozornosť, najmä v kombinácii s inými antiretrovírusovými látkami.

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Metabolický profil tipranaviru

Tipranavir je substrát, induktor a inhibítor cytochrómu P450 CYP3A. Ak je podávaný súčasne s ritonavírom v odporúčenej dávke (pozri časť 4.2) dochádza k celkovej inhibícii P450 CYP3A. Užívanie Aptivusu s nízkou dávkou ritonaviru a liečivami primárne metabolizovanými cez izoenzým CYP3A môže mať za výsledok zmeny plazmatickej koncentrácie tipranaviru, alebo iných látok, čo môže pozmeniť ich terapeutické a nežiaduce účinky (pozri prehľad a detaily o látkach, uvedených nižšie). Látky, ktoré sú kontraindikované pre nebezpečenstvo vzniku interakcie a u ktorých sa

predpokladá vznik závažných nežiaducich reakcií sú podrobne popísané v tejto časti a vymenované v časti 4.3.

Koktejlová štúdia, vykonaná na 16 zdravých dobrovoľníkoch, podávaním 500 mg tipranaviru s 200 mg ritonaviru dvakrát denne v priebehu 10 dní, hodnotila celkový účinok na aktivitu pečenejých CYP 1A2 (kofeín), 2C9 (warfarín), 2D6 (dextrometorfan), oboch črevných/pečenejých CYP 3A4 (midazolam) a P-glykoproteínu (P-gp) (digoxín). V rovnovážnom stave bola signifikantná indukcia na CYP 1A2 a slabá indukcia na CYP 2C9. Bola pozorovaná silná inhibícia aktivity CYP 2D6 a oboch pečenejých a črevných CYP 3A4. P-gp aktivita je signifikantne inhibovaná po prvej dávke, ale v rovnovážnom stave bola pozorovaná slabá indukcia. Praktické odporúčania získané z tejto štúdie sú zobrazené nižšie. Táto štúdia tiež sledovala Aptivus perorálny roztok 500 mg s ritonavikom 200 mg a preukázali sa rovnaké CYP P450 interakcie ako pri Aptivus kapsulách 500 mg s ritonavikom 200 mg. Na základe výsledkov tejto štúdie sa dá predpokladať, že Aptivus perorálny roztok má podobný profil interakcií ako kapsuly.

Štúdie na mikrozómoch ľudskej pečene naznačujú, že tipranavir je inhibítorom CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 a CYP 2D6. Potenciálny celkový účinok tipranaviru s ritonavikom na CYP 2D6 je inhibícia, pretože ritonavir je tiež CYP 2D6 inhibítor. *In vivo* celkový účinok tipranaviru s ritonavikom na CYP 1A2, CYP 2C9 a CYP 2 C19 v priebehu predbežnej štúdie naznačuje indukujúci potenciál tipranaviru s ritonavikom na CYP1A2 a v menšom rozsahu na CYP2C9 a P-gp, po niekoľkých dňoch liečby. Nie sú dostupné údaje o tom, či tipranavir inhibuje alebo indukuje glukuronosyltransferázu.

In vitro štúdie preukázali, že tipranavir je substrátom a tiež inhibítorom P-gp.

Je ťažko predpovedať celkový účinok Aptivusu podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru na perorálnu biologickú dostupnosť a plazmatické koncentrácie látok, ktoré sú substrátmi CYP3A ako aj P-gp. Celkový účinok sa bude meniť v závislosti od relatívnej afinity k súčasne podávanej substancii k CYP3A a P-gp a „first-pass“ metabolizmu/efluxu.

Podávanie Aptivusu spolu s látkami, ktoré sú indukované cez CYP3A a/alebo P-gp môže znížiť koncentráciu tipranaviru a znížiť jeho terapeutický účinok (pozri nižšie zoznam a podrobnosti o príslušných látkach). Užívanie Aptivusu spolu s liekmi, ktoré inhibujú P-gp môže zvýšiť plazmatické koncentrácie tipranaviru.

Známe a predpokladané interakcie s vybranými antiretrovírusovými liekmi a inými liekmi sú uvedené v tabuľke nižšie.

Tabuľka interakcií

Interakcie medzi Aptivusom a inými súčasne podávanými liekmi sú uvedené v tabuľke nižšie (zvýšenie je označené ako “↑”, zníženie ako “↓”, bez zmeny ako “↔”, raz denne ako “QD”, dvakrát denne ako “BID”).

Pokiaľ nie je uvedené inak, nižšie menované štúdie sa vykonali s odporúčaným dávkovaním Aptivus/r (t. j. 500/200 mg BID). Avšak niektoré PK štúdie interakcií sa nevykonali s týmto odporúčeným dávkovaním. Napriek tomu sa výsledky mnohých týchto štúdií interakcií dajú extrapolovať do odporúčaného dávkovania, keďže použité dávky (napr. TPV/r 500/100mg, TPV/r 750/200mg) predstavovali extrémne hodnoty indukcie a inhibície pečenejých enzýmov a ohraničili odporúčané dávkovanie Aptivus/r.

Lieky podľa terapeutickej skupiny	Interakcie Geometrický priemer zmeny (%)	Odporúčania týkajúce sa súčasného podávania
Antiinfektíva		
Antiretrovirotiká		
Nukleozidové a nukleotidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTI)		
Keďže nukleozidy a nukleozidové analógy nemajú významný vplyv na enzýmový systém P450, nie je potrebná úprava dávkovania Aptivusu v kombinácii s týmito látkami.		
Abakavir 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Abakavir C_{max} ↓ 46% Abakavir AUC ↓ 36% Nezistila sa klinická významnosť tohto zníženia hladín, ale môžu znížiť účinnosť abakaviru. Mechanizmus neznámy.	Súčasné podávanie Aptivusu, podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru a abakaviru sa neodporúča pokiaľ sú k dispozícii iné NRTI vhodné pre liečbu pacienta. V týchto prípadoch sa neodporúča úprava dávky abakaviru (pozri časť 4.4).
Didanozín 200 mg BID, ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg BID) - 125 mg BID, <60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Didanozín C_{max} ↓ 43% Didanozín AUC ↓ 33% Didanozín C_{max} ↓ 24% Didanozín AUC ↔ Nezistila sa klinická závažnosť tohto zníženia hladiny didanozínu. Mechanizmus neznámy.	Dávka poťahovanej tablety didanozínu a mäkkých kapsúl Aptivusu s nízkou dávkou ritonaviru, sa musí oddeliť a podať s odstupom minimálne 2 hodiny, aby sa zabránilo novej inkompatibilitate.
Emtricitabín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Potenciálne interakcie s renálnymi transportérmi nemožno úplne vylúčiť.	U pacientov s normálnou funkciou obličiek nie je potrebná úprava dávkovania. V prípade súčasného podávania emtricitabínu a Aptivusu/ritonaviru sa má pred začatím súbežného podávania vyhodnotiť funkcia obličiek.
Lamivudín 150 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Nepozorovali sa žiadne klinicky významné interakcie.	Nie je potrebná úprava dávkovania.
Stavudín 40 mg BID ≥60 kg 30 mg BID <60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Nepozorovali sa žiadne klinicky významné interakcie.	Nie je potrebná úprava dávkovania.
Zidovudín 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Zidovudín C_{max} ↓ 49% Zidovudín AUC ↓ 36% Nezistila sa klinická významnosť tohto zníženia hladín, ale môže znížiť účinnosť zidovudínu. Mechanizmus neznámy.	Súčasné podávanie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a zidovudínu sa neodporúča, pokiaľ sú k dispozícii iné NRTI vhodné pre liečbu pacienta. V týchto prípadoch sa neodporúča úprava dávky zidovudínu (pozri časť 4.4).
Tenofovir 300 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Nepozorovali sa žiadne klinicky významné interakcie.	Nie je potrebná úprava dávkovania.

Nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg QD	Nepozorovali sa žiadne klinicky významné inerakcie.	Nie je potrebná úprava dávkovania.
Etravirín	Etravirín C_{max} ↓ 71 % Etravirín AUC ↓ 76 % Etravirín C_{min} ↓ 82 % Súčasné použitie s Aptivusom/ritonavírom spôsobuje zníženie expozície etravirínu, čo môže významne zhoršiť virologickú odpoveď na etravirín.	Súbežné podávanie etravirínu a Aptivusu/ritonaviru sa neodporúča.
Nevirapín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Obmedzené údaje dostupné z fázy IIa štúdie u HIV-infikovaných pacientov naznačujú, že žiadne významné interakcie medzi nevirapínom a TPV/r sa neočakávajú. Navyše, štúdia s TPV/r a ďalšími NNRTI (efavirenz) nepreukázala žiadnu klinicky relevantnú interakciu (pozri vyššie).	Nie je potrebná úprava dávkovania.
Rilpivirín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Súčasné použitie rilpivirínu s niektorými inhibítormi proteázy posilnenými ritonavírom preukázalo zvýšenie plazmatických koncentrácií rilpivirínu.	Ak sa súbežne podáva s Aptivusom/ritonavírom, odporúča sa dôkladné sledovanie prejavov toxicity rilpivirínu a eventuálne aj úprava dávky rilpivirínu.
Proteázové inhibítory (PI)		
V súlade so súčasnými smernicami na liečbu, duálna liečba proteázovými inhibítormi sa vo všeobecnosti neodporúča		
Amprenavir/ritonavir 600/100 mg BID	Amprenavir C_{max} ↓ 39% Amprenavir AUC ↓ 44% Amprenavir C_{min} ↓ 55% Nezistila sa klinická závažnosť zníženej hladiny amprenaviru. Mechanizmus neznámy.	Súčasné podávanie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a amprenaviru/ritonaviru sa neodporúča. Ak je predsa len potrebné zvážiť kombináciu, dôrazne sa odporúča monitorovanie plazmatických hladín amprenaviru (pozri časť 4.4).
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD (TPV/r 500/100 mg BID)	Atazanavir C_{max} ↓ 57% Atazanavir AUC ↓ 68% Atazanavir C_{min} ↓ 81% Mechanizmus neznámy. Tipranavir C_{max} ↑ 8% Tipranavir AUC ↑ 20% Tipranavir C_{min} ↑ 75% Atazanavir/ritonavir inhibuje a tipranavir/r indukuje CYP 3A4.	Súčasné podávanie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a atazanaviru/ritonaviru sa neodporúča. Ak je súbežné podávanie predsa len zhodnotené ako potrebné, dôrazne sa odporúča podrobné monitorovanie bezpečnosti tipranaviru a monitorovanie plazmatických koncentrácií atazanaviru (pozri časť 4.4).
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Lopinavir C_{max} ↓ 47% Lopinavir AUC ↓ 55% Lopinavir C_{min} ↓ 70%	Súčasné podávanie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a lopinaviru/ritonaviru sa neodporúča.

	Nezistila sa klinická závažnosť zníženej hladiny lopinaviru. Mechanizmus neznámy.	Ak je predsa len potrebné zvážiť kombináciu, odporúča sa dôrazné sledovanie plazmatických hladín lopinaviru (pozri časť 4.4).
Sachinavir/ritonavir 600/100 mg QD	Sachinavir C_{max} ↓ 70% Sachinavir AUC ↓ 76% Sachinavir C_{min} ↓ 82% Nebola zistená klinická závažnosť zníženej hladiny sachinaviru. Mechanizmus neznámy.	Súčasné podávanie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a sachinaviru/ritonaviru sa neodporúča. Ak je predsa len potrebné zvážiť kombináciu, odporúča sa dôrazné sledovanie plazmatických hladín sachinaviru (pozri časť 4.4).
Ďalšie proteázové inhibítory, iné ako sú uvedené vyššie	Iné súčasné údaje o interakcii tipranaviru spolu s nízkou dávkou ritonaviru s inými proteázovými inhibítormi, ako tie čo sú uvedené vyššie nie sú k dispozícii.	Neodporúča sa ich kombinácia s Aptivusom podávaným s nízkou dávkou ritonaviru (pozri časť 4.4).
Kombinované inhibítory		
Enfuvirtid Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	V štúdiách, kde sa tipranavir podával spolu s nízkou dávkou ritonaviru a s enfuvirtidom, alebo bez neho sa pozorovalo, že v rovnovážnom stave bola koncentrácia tipranaviru v plazme u pacientov užívajúcich enfuvirtid o 45% vyššia ako u pacientov, ktorí neužívali enfuvirtid. Nie sú dostupné žiadne informácie o parametroch AUC a C_{max} . V kontrolovaných štúdiách zameraných na farmakokinetické interakcie sa interakcie mechanicky neočakávali a ani sa nepotvrdili.	Klinický dosah pozorovaných údajov, zvlášť čo sa týka bezpečnostného profilu tipranaviru s ritonavírom, zostáva neznámy. Jednako, klinické údaje získané z RESIST štúdií nenaznačujú žiadne významné zmeny v bezpečnostnom profile tipranaviru s ritonavírom v kombinácii s enfuvirtidom, v porovnaní s pacientmi liečenými tipranavírom s ritonavírom bez enfuvirtidu.
Inhibítory prenosu reťazcov integrázou		
Raltegravir 400 mg BID	Raltegravir C_{max} ↔ Raltegravir AUC 0-12 ↔ Raltegravir C12: ↓ 45 % Napriek takmer polovičnému zníženiu C12 sa v predchádzajúcich klinických štúdiách s touto kombináciou nedokázali následky poškodenia. Predpokladá sa, že mechanizmus účinku je indukovaný glukuronozyltransferázou prostredníctvom tipranaviru/r.	Neodporúča sa žiadna špeciálna úprava dávky.

Na zlepšenie farmakokinetiky		
Kobicistat a lieky s obsahom kobicistatu	Ak sa podávajú súbežne, expozície tipranaviru a kobicistatu sú očividne nižšie v porovnaní s tými, pri ktorých je tipranavir posilnený nízkou dávkou ritonaviru.	Aptivus/ritonavir sa nemajú súčasne podávať s kobicistatom alebo s liekmi s obsahom kobicistatu.
Liečivá proti HCV		
Boceprevir Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Vo farmakokinetickej štúdii so zdravými dobrovoľníkmi boceprevir znížil expozíciu ritonaviru a niektorých inhibítorov proteázy posilnených ritonavírom. Expozícia bocepreviru sa znížila, ak sa súbežne podával s lopinavirom posilneným ritonavírom alebo darunavirom posilneným ritonavírom. Tieto interakcie liečivo-liečivo môžu, ak sa podávajú súbežne, znížiť účinnosť inhibítorov HIV proteázy a/alebo bocepreviru.	Súbežné podávanie bocepreviru s Aptivusom/ritonavírom sa neodporúča.
Telaprevir Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Telaprevir sa metabolizuje v pečeni pomocou CYP3A a je substrátom P-glykoproteínu (P-gp), no pri metabolizme môžu byť potrebné ďalšie enzýmy. Ak sa Aptivus/ritonavir súbežne podávajú s telaprevírom, možno očakávať zníženie alebo zvýšenie expozície telapreviru. Existuje heterogénny účinok telapreviru na plazmatické hladiny liečiva inhibítora proteázy posilneného ritonavírom v závislosti od inhibítorov proteázy. Z toho dôvodu, nemožno vylúčiť modifikáciu expozície Aptivusu.	Súbežné podávanie telapreviu s Aptivusom/ritonavírom sa neodporúča.
Antimykotiká		
Flukonazol 200 mg QD (1. deň) vtedy 100 mg QD	Flukonazol ↔ Tipranavir C _{max} ↑ 32% Tipranavir AUC ↑ 50% Tipranavir C _{min} ↑ 69% Mechanizmus neznámy.	Neodporúča sa meniť dávky. Neodporúčajú sa dávky flukonazolu >200 mg/deň.
Itrakonazol Ketokonazol Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Na základe teoretických údajov sa predpokladá, že tipranavir súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, zvyšuje plazmatické koncentrácie itrakonozolu alebo ketokonazolu. Na základe teoretických údajov plazmatické koncentrácie tipranaviru alebo ritonaviru sa môžu zvýšiť po súčasnom podávaní s itrakonazolom alebo ketokonazolom.	Itrakonazol alebo ketokonazol sa musia používať opatrne (dávky >200 mg/deň sa neodporúčajú).

<p>Vorikonazol Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.</p>	<p>Vzhľadom na početný systém CYP izoenzýmov zahrnutých do metabolizmu vorikonazolu, je ťažké predpokladať interakcie s tipranavirom pri súčasnom podávaní s nízkou dávkou ritonaviru.</p>	<p>Na základe známej interakcie vorikonazolu s nízkou dávkou ritonaviru (pozri SPC vorikonazolu) sa treba súčasnému podávaniu tipranaviaru/r a vorikonazolu vyhýbať, kým sa použitie vorikonazolu posúdením prínosu/rizika pre pacienta potvrdí ako oprávnené.</p>
Antiuratiká		
<p>Kolchicín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.</p>	<p>Na základe teoretických uvážení sa môžu koncentrácie kolchicínu pri súbežnom podávaní s tipranavirom a nízkou dávkou ritonaviru zvýšiť, v dôsledku inhibície CYP3A a P-gp tipranavirom/ritonavírom. Zníženie koncentrácií kolchicínu však nemožno vylúčiť, keďže tipranavir aj ritonavir vykazujú indukčný potenciál voči CYP3A a P-gp.</p> <p>Kolchicín je substrátom pre CYP3A4 a P-gp (intestinálny efluxný transportér).</p>	<p>Ak je potrebná liečba Aptivusom/ritonavírom u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pečene sa odporúča zníženie dávkovania kolchicínu alebo prerušenie liečby kolchicínom (pozri časť 4.4).</p> <p>U pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene je súbežné podávanie kolchicínu s Aptivusom/ritonavírom kontraindikované (pozri časť 4.3).</p>
Antibiotiká		
<p>Klaritromycín 500 mg BID</p>	<p>Klaritromycín C_{max} ↔ Klaritromycín AUC ↑ 19% Klaritromycín C_{min} ↑ 68%</p> <p>14-OH-klaritromycín C_{max} ↓ 97% 14-OH-klaritromycín AUC ↓ 97% 14-OH-klaritromycín C_{min} ↓ 95%</p> <p>Tipranavir C_{max} ↑ 40% Tipranavir AUC ↑ 66% Tipranavir C_{min} ↑ 100%</p> <p>Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4 (transportér intestinálneho odtoku) a klaritromycín inhibuje P-gp.</p>	<p>Kým zmeny v parametroch klaritromycínu nie sú jednoznačne klinicky relevantné, zníženie AUC 14-OH metabolitu treba vziať do úvahy pri liečbe infekcií spôsobených <i>Haemophilus influenzae</i>, kedy je 14-OH metabolit najaktívnejší. Zvýšenie C_{min} tipranaviaru môže byť klinicky relevantné. Pacienti užívajúci klaritromycín v dávkach vyšších ako 500 mg dvakrát denne musia byť veľmi prísne sledovaní pre príznaky toxicity klaritromycínu a tipranaviaru. U pacientov s renálnym poškodením treba zvážiť zníženie dávky klaritromycínu (pozri informáciu liekov klaritromycínu a ritonavíru).</p>
<p>Rifabutín 150 mg QD</p>	<p>Rifabutín C_{max} ↑ 70% Rifabutín AUC ↑ 190% Rifabutín C_{min} ↑ 114%</p> <p>25-O-desacetylriofabutín C_{max} ↑ 3,2-násobne 25-O-desacetylriofabutín AUC ↑ 21-násobne 25-O-desacetylriofabutín C_{min} ↑ 7,8-</p>	<p>Doporučuje sa zníženie dávky rifabutínu minimálne o 75% bežnej dávky 300 mg/deň (napr. 150 mg obdeň, alebo trikrát za týždeň). Pacienti dostávajúci liečbu rifabutínom spolu s Aptivusom s nízkou dávkou ritonavíru musia byť prísne sledovaní kvôli nebezpečenstvu</p>

	<p>násobne</p> <p>Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.</p> <p>Nepozorovali sa žiadne klinicky významné zmeny v PK parametroch tipranaviru.</p>	<p>vzniku nežiaducich účinkov v súvislosti s liečbou rifabutínom. Môže byť nevyhnutné ďalšie zníženie dávky.</p>
Rifampicín	<p>Súčasné podávanie proteázových inhibítorov s rifampicínom značne znižuje plazmatické koncentrácie proteázových inhibítorov. V prípade súčasného podávania tipranaviru s nízkou dávkou ritonaviru a rifampicínu sa ako dôsledok očakávajú sub-optimálne hladiny tipranaviru, ktoré môžu viesť k strate virologickej odozvy a možnej rezistencii na tipranavir.</p>	<p>Súčasné podávanie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a rifampicínu je kontraindikované (pozri časť 4.3). Treba zvážiť použitie alternatívnych antimykobakteriálnych agentov, ako je rifabutín.</p>
Antimalariká		
<p>Halofantrín Lumefantrín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.</p>	<p>Na základe teoretických údajov sa predpokladá, že tipranavir súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, zvyšuje plazmatické koncentrácie halofantrínu a lumefantrínu.</p> <p>Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.</p>	<p>Kvôli ich metabolickému profilu a podstatnému riziku vrátane "torsades de pointes" sa podávanie halofantrínu a lumefantrínu s Aptivusom spolu s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča (pozri časť 4.4).</p>
Antikonvulzíva		
Karbamazepín 200 mg BID	<p>Celkový* C_{max} karbamazepínu ↑ 13%</p> <p>Celkový* AUC ↑ karbamazepínu 16%</p> <p>celkový* C_{min} karbamazepínu ↑ 23%</p> <p>* celkový karbamazepín=celkový karbamazepín a epoxy-karbamazepín (obidve sú farmakologicky aktívne polovičné podiely).</p> <p>Nepredpokladá sa, že by zvýšenie celkových PK parametrov karbamazepínu malo mať klinické dôsledky.</p> <p>Tipranavir C_{min} ↓ 61 % (v porovnaní s údajmi v minulosti).</p> <p>Zníženie koncentrácií tipranaviru môže viesť k zníženiu účinnosti.</p> <p>Karbamazepín indukuje CYP3A4.</p>	<p>Karbamazepín sa má používať s opatrnosťou v kombinácii s tipranavirom podávaný súčasne s nízkou dávkou ritonaviru. Vyššie dávky karbamazepínu (>200 mg) môžu spôsobiť ešte výraznejšie zníženie plazmatických koncentrácií tipranaviru (pozri časť 4.4).</p>
<p>Fenobarbital Fenytoín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.</p>	<p>Fenobarbital a fenytoín indukujú CYP3A4.</p>	<p>Fenobarbital a fenytoín sa má používať opatrne v kombinácii s Aptivusom podávaným spolu s nízkou dávkou ritonaviru (pozri časť 4.4).</p>

Antispazmotiká		
Tolterodín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Na základe teoretických údajov sa predpokladá, že tipranavir súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, zvyšuje plazmatickú koncentráciu tolterodínu. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4 a CYP 2D6.	Súčasné podávanie sa neodporúča.
Antagonisty endotelínových receptorov		
Bosentan	Na základe teoretických uvážení sa môžu koncentrácie bosentanu pri súbežnom podávaní s tipranavirom a nízkou dávkou ritonaviru zvýšiť. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	Súbežné podávanie bosentanu a Aptivusu s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča. (pozri časť 4.4)
Inhibítory HMG CoA reductázy		
Atorvastatín 10 mg QD	Atorvastatín C_{max} ↑ 8,6 násobne Atorvastatín AUC ↑ 9,4 násobne Atorvastatín C_{min} ↑ 5,2 násobne Tipranavir ↔ Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	Súčasné podávanie atorvastatínu a Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča. Treba zvážiť použitie iných inhibítorov HMG-CoA reductázy ako pravastatín, fluvastatín alebo rosuvastatín (pozri tiež časť 4.4 a rosuvastatín a pravastatín odporúčania). V prípadoch, kde je súbežné podávanie nevyhnutné, sa nesmie prekročiť dávka 10 mg atorvastatínu denne. Odporúča sa začať s najnižšou dávkou a je nevyhnutné pozorné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).
Rosuvastatín 10 mg QD	Rosuvastatín C_{max} ↑ 123% Rosuvastatín AUC ↑ 37% Rosuvastatín C_{min} ↑ 6% Tipranavir ↔ Mechanizmus neznámy.	Súčasné podávanie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a rosuvastatínu, môže byť zahájené najnižšou dávkou (5 mg/deň) rosuvastatínu, titrovanou podľa odpovede na liečbu spolu s dôsledným monitorovaním sprievodných symptómov rosuvastatínu ako je uvedené v SPC rosuvastatínu.
Pravastatín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Založené na podobnej eliminácii pravastatínu a rosuvastatínu, TPV/r môže zvýšiť plazmatické hladiny pravastatínu. Mechanizmus neznámy.	Súčasné podávanie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a pravastatínu sa môže zahájiť najnižšou dávkou (10 mg/deň) pravastatínu, titrovanou podľa odpovede na liečbu spolu s dôsledným monitorovaním sprievodných symptómov pravastatínu ako je uvedené v SPC pravastatínu.

Simvastatín Lovastatín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Inhibítory HMG-CoA reductázy simvastatín a lovastatín sú metabolicky vysoko závislé na CYP3A.	Súbežné podávanie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a simvastatínu alebo lovastatínu je kontraindikované kvôli zvýšenému riziku myopatie, vrátane rabdomyolýzy (pozri časť 4.3).
RASTLINNÉ LIEKY		
Ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>) Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Plazmatické koncentrácie tipranaviru môžu byť znížené pri súčasnom užívaní rastlinného prípravku z ľubovníka bodkovaného (<i>Hypericum perforatum</i>). Je to v dôsledku indukcie enzýmov metabolizujúcich liečivo pomocou ľubovníka bodkovaného.	Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný sa nesmú užívať súčasne s Aptivusom spolu s nízkou dávkou ritonaviru. Pri súčasnom podávaní Aptivusu s ritonavírom a ľubovníka bodkovaného sa predpokladá značné zníženie koncentrácií tipranaviru a ritonaviru a môže mať za následok sub-optimálne hladiny tipranaviru, ktoré môžu viesť k strate virologickej odozvy a novej rezistencii na tipranavir.
Inhalačné beta agonisty		
Salmeterol	Súbežné podávanie tipranaviru a nízkej dávky ritonaviru môže viesť k zvýšenému riziku kardiovaskulárnych nežiaducich príhod v súvislosti so salmeterolom, ktoré zahŕňajú predĺženie QT, palpitácie a sínusovú tachykardiu. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	Súbežné podávanie Aptivusu, ktorý sa podáva spolu s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča.
Perorálne kontraceptíva/Estrogény		
Etinyl estradiol 0,035 mg/ Noretindron 1,0 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Etinyl estradiol C_{max} ↓ 52% Etinyl estradiol AUC ↓ 43% Mechanizmus neznámy. Noretindron C_{max} ↔ Noretindron AUC ↑ 27% Tipranavir ↔	Neodporúča sa súčasné používanie týchto kontraceptív spolu s Aptivusom s nízkou dávkou ritonaviru. Pokiaľ sa užívajú perorálne kontraceptíva na estrogénovej báze spoločne s Aptivusom podávaným spolu s nízkou dávkou ritonaviru, majú sa použiť alternatívne a doplnkové antikoncepcné opatrenia. Pacientky užívajúce estrogény ako náhradnú hormonálnu liečbu musia byť klinicky sledované kvôli znakom estrogénovej nedostatočnosti (pozri časti 4.4 a 4.6).

Inhibítory fosfodiesterázy 5 (PDE5)		
<p>Sildenafil Vardenafil Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.</p>	<p>Pri súčasnom podávaní tipranaviru s nízkou dávkou ritonaviru a s inhibítormi PDE5 sa očakáva významné zvýšenie koncentrácií PDE5 spojené s výskytom nežiaducich účinkov vrátane hypotenzie, zrakových porúch a priapizmu, ktoré sú spojené s PDE5 inhibítormi.</p> <p>Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.</p>	<p>Musí byť dodržaná mimoriadna opatrosť pri predpisovaní inhibítormi fosfodiesterázy (PDE5) sildenafilu alebo vardenafilu u pacientov dostávajúcich Aptivus spolu s nízkou dávkou ritonaviru. Bezpečná a účinná dávka nie je pri používaní s Aptivusom, ktorý sa podáva spolu s nízkou dávkou ritonaviru stanovená. Je zvýšený potenciál inhibítora PDE5 súvisiaci s nežiaducimi príhodami (ktoré zahŕňajú poruchy zraku, hypotenziu, predĺženú erekciu a synkopu). Súbežné podávanie Aptivusu/ritonaviru so sildenafilom je kontraindikované, ak sa používa na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie.</p>
<p>Tadalafil 10 mg QD</p>	<p>Prvá dávka tadalafilu C_{max} ↓ 22% Prvá dávka tadalafilu AUC ↑ 133%</p> <p>Tipranavir/r inhibuje a indukuje CYP 3A4.</p> <p>Rovnovážny stav tadalafilu C_{max} ↓ 30% Rovnovážny stav tadalafilu AUC ↔</p> <p>Nepozorovali sa žiadne klinicky významné zmeny v PK parametroch tipranaviru.</p>	<p>Odporúča sa predpisovať tadalafil najskôr po 7 dňoch od dávky Aptivusu s ritonavírom.</p> <p>Bezpečná a účinná dávka nie je pri používaní s Aptivusom, ktorý sa podáva spolu s nízkou dávkou ritonaviru stanovená. Je zvýšený potenciál inhibítora PDE5 súvisiaci s nežiaducimi príhodami (ktoré zahŕňajú poruchy zraku, hypotenziu, predĺženú erekciu a synkopu).</p>
Narkotické analgetiká		
<p>Metadon 5 mg QD</p>	<p>Metadon C_{max} ↓ 55% Metadon AUC ↓ 53% Metadon C_{min} ↓ 50%</p> <p>R-metadon C_{max} ↓ 46% R-metadon AUC ↓ 48%</p> <p>S-metadon C_{max} ↓ 62% S-metadon AUC ↓ 63%</p> <p>Mechanizmus neznámy.</p>	<p>Pacienti majú byť monitorovaní kvôli možnosti vzniku opiátového abstinenčného syndrómu. Môže byť potrebné zvýšenie dávky metadonu.</p>
<p>Meperidín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.</p>	<p>Pri podávaní tipranaviru s nízkou dávkou ritonaviru je očakávané zníženie koncentrácií meperidínu a zvýšenie koncentrácií metabolitu normeperidínu.</p>	<p>Neodporúča sa zvyšovanie dávky a dlhodobé užívanie meperidínu spoločne s Aptivusom spolu s nízkou dávkou ritonaviru, kvôli zvýšeniu koncentrácií metabolitu normeperidínu, ktorý má ako analgetickú aktivitu tak aj CNS stimulačnú aktivitu (napr. záchvaty).</p>

Buprenorfin/Naloxon	Buprenorfin ↔ Norbuprenorfin AUC ↓ 79% Norbuprenorfin C _{max} ↓ 80% Norbuprenorfin C _{min} ↓ 80%	Kvôli zníženiu hladín aktívneho metabolitu norbuprenorfinu, Aptivus súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru a buprenorfinom/naloxonom môže mať za následok zníženie klinickej účinnosti buprenorfinu. Z tohto dôvodu by pacienti mali byť sledovaní na opiatový abstinenčný syndróm.
Imunosupresíva		
Cyklosporín Takrolimus Sirolimus Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Koncentrácie cyklosporínu, takrolimu alebo sirolimu nie je možné predpovedať, pri súčasnom podávaní s tipranavirom podávaným spolu s nízkou dávkou ritonaviru, z dôvodu konfliktného účinku tipranaviru podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru, na CYP 3A a P-gp.	Odporúčajú sa častejšie kontroly koncentrácie týchto liekov, pokiaľ sa neustália ich hladiny v krvi.
Antitrombotika		
Warfarín 10 mg QD	Prvá dávka tipranavir/r: S-warfarín C _{max} ↔ S-warfarín AUC ↑ 18% Rovnovážny stav tipranavir/r: S-warfarín C _{max} ↓ 17% S-warfarín AUC ↓ 12% Prvá dávka tipranavir/r inhibuje CYP 2C9 a následne rovnovážny stav tipranavir/r indukuje CYP 2C9.	Keď sa Aptivus podávaný spolu s nízkou dávkou ritonaviru skombinuje s warfarínom, môže to byť spojené so zmenami v INR (International Normalised Ratio) hodnotách a môže pôsobiť antikoagulačne (trombogénny účinok) alebo zvýšiť riziko krvácania. Ak sa kombinuje warfarín s tipranavirom, odporúča sa prísne klinické a biologické monitorovanie (meranie INR).
Antacidá		
antacidum na hliníkovej a horčíkovej báze QD	Tipranavir C _{max} ↓ 25% Tipranavir AUC ↓ 27% Mechanizmus neznámy.	Časový odstup medzi podávaním Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a podávaním antacid má byť najmenej dve hodiny.
Inhibítory protónovej pumpy (PPIs)		
Omeprazol 40 mg QD	Omeprazol C _{max} ↓ 73% Omeprazol AUC ↓ 70% Podobné účinky sa pozorovali pri S-enantiomére ezomeprazole. Tipranavir/r indukuje CYP 2C19. Tipranavir ↔	Kombinované použitie Aptivusu podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru a buď s omeprazolom alebo ezomeprazolom sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je to nevyhnutné, na základe klinickej odozvy na liečbu sa môže sa zväžiť úprava zvýšením dávky omeprazolu alebo ezomeprazolu. Nie sú dostupné žiadne údaje naznačujúce, že úprava dávky omeprazolu alebo ezomeprazolu prekoná sledované farmakokinetické interakcie. Odporúčania pre maximálne dávky omeprazolu alebo

		ezomeprazolu sa nachádzajú v príslušnej informácii o lieku. Nevyžaduje sa úprava dávky tipranaviru s ritonavírom.
Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Na základe metabolických profilov tipranaviru/r a inhibítorov protónovej pumpy sa dá predpokladať interakcia. Keďže dôsledkom tipranaviru/r je inhibícia CYP3A4 a indukcia CYP2C19, plazmatické koncentrácie lansoprazolu a pantoprazolu je ťažké predpokladať. Plazmatická koncentrácia rabeprazolu sa môže znížiť ako dôsledok indukcie CYP2C19 prostredníctvom tipranaviru/r.	Kombinované použitie Aptivusu podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru a inhibítorov protónovej pumpy sa neodporúča (pozri časť 4.4). Ak je súčasne podávanie posúdené ako nevyhnutné, malo by byť dôsledne klinicky monitorované.
Antagonisti H2-receptorov		
Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Nie sú dostupné žiadne údaje o antagonistoch H2-receptorov v kombinácii s tipranavírom a nízkou dávkou ritonaviru.	Neočakáva sa, že by zvýšenie žalúdočného pH, ktoré môže byť výsledkom liečby antagonistmi H2-receptorov malo dopad na plazmatické koncentrácie tipranaviru.
Antiarytmiká		
Amiodarón Bepidil Chinidín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Na základe teoretických údajov sa predpokladá, že tipranavir súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, zvyšuje plazmatickú koncentráciu amiodarónu, bepridilu a chinidínu. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	Súbežné použitie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a amiodarónu, bepridilu alebo chinidínu je kontraindikované kvôli možným závažným a/alebo život ohrozujúcim príhodám (pozri časť 4.3).
Flekainid Propafenón Metoprolol (podávané pri zlyhaní srdca) Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Na základe teoretických údajov sa predpokladá, že tipranavir súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, zvyšuje plazmatickú koncentráciu flekainidu, propafenónu a metoprololu. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	Súbežné použitie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a flekainidu, propafenónu alebo metoprololu je kontraindikované (pozri časť 4.3).
Antihistaminiká		
Astemizol Terfenadín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Na základe teoretických údajov sa predpokladá, že tipranavir súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, zvyšuje plazmatickú koncentráciu astemizolu a terfenadínu. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	Súbežné použitie Aptivusu podávaného súčasne s nízkou dávkou ritonaviru a astemizolu alebo terfenadínu je kontraindikované kvôli možným závažným a/alebo život ohrozujúcim udalostiam (pozri časť 4.3).

Ergotové deriváty		
Dihydroergotamín Ergonovín Ergotamín Metylergonovín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Na základe teoretických údajov sa predpokladá, že tipranavir súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, zvyšuje plazmatickú koncentráciu dihydroergotamínu, ergonovínu, ergotamínu a metylergonovínu. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	Súbežné použitie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a s dihydroergotamínu, ergonovínu, ergotamínu alebo metylergonovínu je kontraindikované kvôli možným závažným a/alebo život ohrozujúcim príhodám (pozri časť 4.3).
Látky ovplyvňujúce gastrointestinálnu motilitu		
Cisaprid Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Na základe teoretických údajov sa predpokladá, že tipranavir súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, zvyšuje plazmatickú koncentráciu cisapridu. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	Súbežné použitie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a cisapridu je kontraindikované kvôli možným závažným a/alebo život ohrozujúcim príhodám (pozri časť 4.3).
Antipsychotiká		
Pimozid Sertindol Kvetiapín Lurasidón Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Na základe teoretických údajov sa predpokladá, že tipranavir súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, zvyšuje plazmatickú koncentráciu pimozidu, sertindolu, kvetiapínu a lurasidónu. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	Súbežné použitie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a pimozidu, sertindolu, kvetiapínu alebo lurasidónu je kontraindikované kvôli možným závažným a/alebo život ohrozujúcim príhodám, vrátane kómy (pozri časť 4.3).
Sedatíva/hypnotiká		
Midazolam 2 mg QD (iv) Midazolam 5 mg QD (po)	Prvá dávka tipranavir/r: Midazolam C_{max} ↔ Midazolam AUC ↑ 5,07 násobne Rovnovážny stav tipranavir/r: Midazolam C_{max} ↓ 13% Midazolam AUC ↑ 181 Prvá dávka tipranavir/r Midazolam C_{max} ↑ 5,0 násobne Midazolam AUC ↑ 27 násobne Rovnovážny stav tipranavir/r Midazolam C_{max} ↑ 3,7 násobne Midazolam AUC ↑ 9,8 násobne Ritonavir je silný inhibítor CYP3A4, a ovplyvňuje lieky metabolizované pomocou tohto enzýmu.	Súbežné použitie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a perorálneho midazolamu je kontraindikované (pozri časť 4.3). Keď sa Aptivus s ritonavírom podáva parenterálnym midazolamom, treba zahájiť podrobné klinické sledovanie respiračnej depresie a/alebo dlhotrvajúcej sedácie a má sa zvážiť úprava dávkovania.

Triazolam Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Na základe teoretických údajov sa predpokladá, že tipranavir súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, zvyšuje plazmatickú koncentráciu triazolamu. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	Súbežné použitie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a triazolamu je kontraindikované kvôli možným závažným a/alebo život ohrozujúcim príhodám (pozri časť 4.3).
Inhibítory nukleozidových analógov DNA polymerázy		
Valaciklovir 500 mg jednorazová dávka	Súbežné podávanie valacikloviru, tipranaviru a nízkej dávky ritonaviru sa nespájalo s klinicky významnými farmakokinetickými účinkami. Tipranavir: ↔ Valaciklovir: ↔	Valaciklovir a Aptivus s nízkou dávkou ritonaviru sa môžu podávať súbežne bez úpravy dávky.
Antagonisty alfa-1 adrenergných receptorov		
Alfuzosín	Na základe teoretických uvážení viedie súbežné podávanie tipranaviru s nízkou dávkou ritonaviru a alfuzosínom k zvýšeným koncentráciám alfuzosínu a môže viesť k hypotenzii. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	Súbežné používanie Aptivusu, ktorý sa podáva spolu s nízkou dávkou ritonaviru a s alfuzosínom je kontraindikované.
Ďalšie		
Teofylín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Na základe údajov z koktejlovej štúdie, kde AUC kofeínu (CYP1A2 substrát) bolo redukované o 43%, sa predpokladá sa, že tipranavir s ritonavírom znižuje koncentrácie teofylínu. Tipranavir/r indukuje CYP 1A2.	Plazmatické koncentrácie teofylínu sa majú monitorovať v priebehu prvých dvoch týždňov podávania Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a ak je to potrebné, dávka teofylínu sa má zvýšiť.
Desipramín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Predpokladá sa, že tipranavir podávaný spolu s nízkou dávkou ritonaviru zvyšuje koncentrácie desipramínu. Tipranavir/r inhibuje CYP 2D6.	Odporúča sa zníženie dávky a sledovanie koncentrácie desipramínu.
Digoxín 0,25 mg QD iv Digoxín 0,25 mg QD po	Prvá dávka tipranavir/r Digoxín C_{max} ↔ Digoxín AUC ↔ Rovnovážny stav tipranavir/r Digoxín C_{max} ↓ 20% Digoxín AUC ↔ Prvá dávka tipranavir/r Digoxín C_{max} ↑ 93% Digoxín AUC 91%	Odporúča sa monitorovanie sérových koncentrácií digoxínu, až kým sa nedosiahne rovnovážny stav.

	<p>Tipranavir/r prechodne inhibuje P-gp, následne pri rovnovážnom stave tipranavir/r indukuje P-gp</p> <p>Rovnovážny stav tipranavir/r Digoxín C_{max} ↓ 38% Digoxín AUC ↔</p>	
<p>Trazodón Štúdie interakcií sa robili iba s ritonavírom.</p>	<p>Vo farmakokinetickej štúdii vykonanej na zdravých dobrovoľníkoch sprievodné použitie nízkej dávky ritonavíru (200 mg dvakrát denne) s jednorazovou dávkou trazodónu viedlo ku zvýšeniu plazmatických koncentrácií trazodónu (AUC zvýšené 2,4 násobne). V tejto štúdii, v súvislosti so súčasným podávaním trazodónu a ritonavíru sa pozorovali nežiaduce účinky ako nevoľnosť, závrat, hypotenzia a synkopa. Avšak, nie je známe, či kombinácia tipranavíru s ritonavírom môže zapríčiniť ďalší nárast expozície trazodónu.</p>	<p>Táto kombinácia sa má užívať s opatrnosťou a má sa zvážiť nižšia dávka trazodónu.</p>
<p>Bupropion 150 mg BID</p>	<p>Bupropion C_{max} ↓ 51% Bupropion AUC ↓ 56%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Zníženie plazmatických hladín bupropionu je pravdepodobne kvôli indukcii CYP2B6 a UGT aktivity vplyvom RTV.</p>	<p>Ak je súbežné podávanie spolu s bupropiónom posúdené ako nevyhnutné, účinnosť bupropionu sa musí dôkladne klinicky monitorovať. Napriek zaznamenatej indukcii sa nemá prekročiť odporúčané dávkovanie.</p>
<p>Loperamid 16 mg QD</p>	<p>Loperamid C_{max} ↓ 61% Loperamide AUC ↓ 51%</p> <p>Mechanizmus neznámy.</p> <p>Tipranavir C_{max} ↔ Tipranavir AUC ↔ Tipranavir C_{min} ↓ 26%</p>	<p>Farmakodynamická interakcia sledovaná v štúdiu u zdravých dobrovoľníkov ukázala, že podávanie loperamidu a Aptivusu spoločne podávaného s nízkou dávkou ritonavíru nie je príčinou žiadnej klinicky závažnej zmeny v respiračnej reakcii na oxid uhličitý. Klinická závažnosť zníženia plazmatickej koncentrácie loperamidu nie je známa.</p>

<p>Flutikazón propionát Štúdie interakcií sa robili iba s ritonavírom.</p>	<p>V klinickej štúdií, kde sa 100 mg kapsule ritonavíru podávali dvakrát denne počas 7 dní spolu s 50 µg intranazálneho flutikazón propionátu (štyrikrát denne) zdravým dobrovoľníkom, boli hladiny flutikazón propionátu signifikantne zvýšené, zatiaľ čo skutočné hladiny kortizolu boli znížené približne o 86% (90% konfidenčný interval 82-89%). Výraznejšie účinky sa dajú očakávať, keď sa flutikazón propionát inhaluje. Systémové účinky kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie sa zaznamenali u pacientov, ktorí užívali ritonavir a inhalačne alebo intranasálne flutikazón propionát; toto sa tak isto môže vyskytnúť u iných kortikosteroidov metabolizovaných cestou P450 3A, napr. budezonid. Nie je známe či kombinácia tipranavíru s ritonavírom môže spôsobiť výraznejšie zvýšenie pri vystavení sa flutikazónu.</p>	<p>Súčasné užívanie Aptivusu, podávaného spolu s nízkou dávkou ritonavíru a týchto glukokortikoidov sa neodporúča pokiaľ potenciálny prínos neprevyšuje riziko systémových účinkov kortikosteroidov (pozri časť 4.4). Musí sa zväziť redukcia dávky glukokortikoidov s podrobným sledovaním lokálnych a systémových účinkov alebo prejsť na glukokortikoid, ktorý nie je substrátom CYP3A4 (napr. beklometazón). Okrem toho, v prípade vysadzovania glukokortikoidov, postupné znižovanie dávky, sa môže aplikovať počas dlhšieho časového obdobia. Účinok vysokej dávky flutikazónu na plazmatické hladiny ritonavíru zatiaľ nie je známy.</p>
---	---	---

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

Tipranavir nežiaduco vzájomne reaguje s perorálnymi kontraceptívami. Preto sa má počas liečby používať alternatívny, účinný, bezpečný spôsob antikoncepcie (pozri časť 4.5).

Gravidita

Nie sú k dispozícii dostatočné údaje o použití tipranavíru u gravidných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3). Nie je známe potenciálne riziko u ľudí. Tipranavir má byť užívaný počas gravidity len pokiaľ potenciálny prínos liečby prevýši možné riziko pre plod.

Dojčenie

V súlade s odporúčaniami, že HIV-infikované matky nemajú za žiadnych okolností dojčiť svoje deti, aby sa vyhlížilo riziko prenosu HIV, matky musia prerušiť dojčenie i v prípade užívania Aptivusu.

Fertilita

Klinické údaje týkajúce sa fertility pre tipranavir nie sú dostupné. Predklinické štúdie vykonané s tipranavírom nepreukázali nežiaduce reakcie týkajúce sa fertility (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

U niektorých pacientov boli hlásené závrat, ospalosť a únava; preto sa pri vedení vozidiel alebo obsluhovaní strojov odporúča zvýšená opatrnosť. Pacienti, ktorí majú skúsenosti s únavou, závratom alebo ospalosťou sa majú vyhýbať potenciálne rizikovým činnostiam ako sú vedenie vozidiel alebo obsluhovanie strojov.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

Najčastejšie hlásené nežiaduce reakcie pre Aptivus boli gastrointestinálne ťažkosti ako je hnačka a nevoľnosť, ako aj hyperlipidémia. Najzávažnejšie nežiaduce reakcie zahŕňajú zníženie funkcií pečene a toxicitu obličiek. Intrakraniálne krvácanie sa zistilo až v praxi po uvedení lieku na trh (pozri časť 4.4).

Aptivus podávaný spolu s nízkou dávkou ritonaviru je spojený s hláseniami signifikantnej hepatálnej toxicity. V RESIST štúdiách, fázy III sa signifikantne zvýšila frekvencia transamináz v ramene tipranaviru s ritonavirou oproti porovnávaciemu ramenu. Preto je potrebné podrobné sledovanie pacientov liečených Aptivusom, podávaným spolu s nízkou dávkou ritonaviru (pozri časť 4.4).

V súčasnosti sú k dispozícii limitované údaje na použitie Aptivusu podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru u pacientov s koinfekciou hepatitídy B alebo C. Preto sa musí Aptivus používať u pacientov s koinfekciou hepatitídy B alebo C opatrne. U tejto populácie pacientov sa Aptivus musí použiť iba ak potenciálny prínos prevýši potenciálne riziko a so zvýšeným klinickým a laboratórnym sledovaním.

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

Vyhodnotenie nežiaducich reakcií z údajov klinickej štúdie HIV-1 sa zakladá na údajoch získaných zo všetkých štúdií fázy II a III u dospelých pacientov liečených dávkou 500 mg tipranaviru s 200 mg ritonaviru dva krát denne (n=1397) a sú uvedené nižšie podľa výskytu v jednotlivých triedach orgánových systémov a frekvencie v nasledovných kategóriách:

Veľmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$)

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií, ktoré sa vyskytli v súvislosti s liekom Aptivus, vychádza z klinických štúdií a praxe po uvedení lieku na trh:

Poruchy krvi a lymfatického systému	
menej časté	neutropénia, anémia, trombocytopenia
Poruchy imunitného systému	
menej časté	precitlivenosť
Poruchy metabolizmu a výživy	
časté	hypertriglyceridémia, hyperlipidémia
menej časté	anorexia, zníženie chuti do jedla, zníženie hmotnosti, hyperamylazémia, hypercholesterolémia, diabetes mellitus, hyperglykémia
zriedkavé	dehydratácia
Psychické poruchy	
menej časté	nespavosť, poruchy spánku
Poruchy nervového systému	
časté	bolesť hlavy
menej časté	závrat, periférna neuropatia, somnolencia
zriedkavé	intrakraniálna hemorágia*
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína	
menej časté	dýchavičnosť

Poruchy gastrointestinálneho traktu	
veľmi časté	hnačka, nevoľnosť
časté	vracanie, plynatosť, bolesť brucha, abdominálna distenzia, dyspepsia
menej časté	gastroezofágová refluxná choroba, pankreatitída
zriedkavé	zvýšenie lipáz
Poruchy pečene a žľových ciest	
menej časté	zvýšenie pečeňových enzýmov (ALAT, ASAT), cytolytická hepatitída, abnormálne pečeňové funkčné testy (ALAT, ASAT), toxická hepatitída
zriedkavé	zlyhanie pečene (vrátane fatálnych následkov), hepatitída, hepatická stenóza, hyperbilirubinémia
Poruchy kože a podkožného tkaniva	
časté	vyrážky
menej časté	svrbenie, exantém
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	
menej časté	bolesť svalov, svalové kŕče
Poruchy obličiek a močových ciest	
menej časté	zlyhanie obličiek
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	
časté	únava
menej časté	horúčka, ochorenia podobné chrípke, malaise

* pozri časť “Krvácanie” v Popise vybraných nežiaducich reakcií, kde sú uvedené zdrojové údaje

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Nasledujúce klinické bezpečnostné znaky (hepatotoxicita, hyperlipidémia, príhody krvácania, vyrážky) boli viditeľné vo vyššej frekvencii medzi pacientmi liečenými tipranavirom s ritonavírom oproti pacientom liečeným v porovnávacom ramene v štúdiách RESIST, alebo boli pozorované pri podávaní tipranaviru s ritonavírom. Klinická dôležitosť týchto pozorovaní nebola plne vysvetlená.

Hepatotoxicita

Po 48 týždňoch sledovania bola frekvencia stupňa 3 alebo abnormalít 4 ALT a/alebo AST vyššia u pacientov užívajúcich tipranavir s ritonavírom oproti porovnávaciemu ramenu pacientov (10% a respektíve 3,4%). Mnohé analýzy ukázali, že východiskové ALT alebo AST hodnoty vyššie ako DAIDS stupeň 1 a koinfekcia s hepatitídou B alebo C boli rizikové faktory pre tieto zvýšenia. Väčšina pacientov bola schopná pokračovať v liečbe tipranavirom s ritonavírom.

Metabolické parametre

Počas antiretrovirusovej liečby sa môže zvýšiť telesná hmotnosť a hladiny lipidov a glukózy v krvi (pozri časť 4.4).

Hyperlipidémia

Zvýšenie triglyceridov 3 alebo 4 stupňa sa vyskytlo častejšie v ramene tipranaviru s ritonavírom oproti porovnávaciemu ramenu. V 48 týždni bol výskyt 25,2% u pacientov v ramene tipranaviru s ritonavírom a 15,6% v porovnávanom ramene.

Krvácanie

Táto nežiaduca reakcia sa zistila v priebehu dohľadu po uvedení lieku na trh, ale nezistila sa v randomizovaných, kontrolovaných klinických štúdiách (n=6300).

Účastníci RESIST dostávajúci tipranavir s ritonavikom mali tendenciu k zvýšenému riziku krvácania, po 24 týždňoch bolo relatívne riziko 1,98 (95% CI=1,03; 3,80). V 48. týždni sa znížilo relatívne riziko na 1,27 (95% CI=0,76; 2,12). Nie je známy mechanizmus vzniku príhod krvácania a žiaden rozdiel medzi liečebnými skupinami v koagulačných parametroch. Význam týchto zistení sa naďalej monitoruje.

U pacientov, ktorí užívali tipranavir bolo hlásené intrakraniálne krvácanie (ICH) so smrteľnými následkami alebo bez smrteľných následkov, pričom u mnohých z nich sa vyskytovali aj iné medicínske nálezy alebo súbežne užívali iné lieky, čo mohlo spôsobiť alebo prispieť k týmto príhodám. Hoci pôsobenie tipranaviru v niektorých prípadoch nemožno vylúčiť. Vo všeobecnosti nie je pozorovaný žiaden schematický model abnormálnych hematologických alebo koagulačných parametrov, ktoré by predchádzali vývoju ICH. Preto sa v súčasnosti pri liečbe Aptivusom neindikuje rutinné vyšetrenie koagulačných parametrov.

Už v minulosti bolo u pacientov s pokročilým ochorením HIV-1/AIDS pozorované zvýšené riziko ICH, tak ako u tých, ktorí boli liečení v klinických štúdiách s Aptivusom.

Vyrážky

Porovnávacía štúdia u žien medzi tipranavikom podávaným spolu s nízkou dávkou ritonaviru a etinylestradiolom/noretindronom ukázala vysoký výskyt nezávažných vyrážok. V štúdiách RESIST bolo riziko vyrážok podobné medzi tipranavikom s ritonavikom a porovnávacím ramenom (16,3% oproti 12,5%; pozri časť 4.4). Neboli hlásené žiadne prípady Stevens-Johnsonovho syndrómu alebo toxickej epidermálnej nekrolýzy počas klinického programu s tipranavikom.

Laboratórne odchýlky

Početnosť označených klinických laboratórnych odchýlok (Stupeň 3 a 4) hlásených u najmenej 2% pacientov v ramene tipranaviru s ritonavikom vo fáze III klinických štúdií (RESIST-1 a RESIST-2) po 48 týždňoch boli zvýšené v AST (6,1%), zvýšené v ALT (9,7%), zvýšená amyláza (6,0%), zvýšený cholesterol (4,2%), zvýšené triglyceridy (24,9%) a zníženie počtu bielych krviniek (5,7%).

Zvýšenie CPK, myalgia, myozitída a zriedkavo i rabdomyolýza boli hlásené pri inhibítoroch preteáz, obzvlášť v kombinácii s nukleozidovými inhibítormi reverznej transkriptázy.

U HIV infikovaných pacientov so závažnou imunodeficienciou môže pri zahájení kombinovanej antiretrovirusovej liečby (CART) vzniknúť zápalová reakcia na dovtedy asymptomatické, alebo reziduálne oportúnne infekcie. Boli zaznamenané aj poruchy imunitného systému (ako je Gravesova choroba a autoimunitná hepatitída); avšak zaznamenaný čas do ich nástupu je rôznorodý a tieto udalosti sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby (pozri časť 4.4). V klinickej štúdií RESIST bola pozorovaná reaktivácia infekcií herpes simplex a herpes zoster virus.

Boli hlásené prípady osteonekrózy, najmä u pacientov so všeobecne uznávanými rizikovými faktormi, pokročilým HIV ochorením alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovirusovej terapie (CART). Frekvencia osteonekrózy nie je známa (pozri časť 4.4).

Pediatrická populácia

V otvorenej, dávku stanovujúcej štúdií tipranaviru s ritonavikom (Klinické skúšanie 1182.14) bolo 28 detí vo veku 12 rokov alebo starších, ktoré dostávali Aptivus kapsuly. Vo všeobecnosti, nežiaduce reakcie boli podobné tým, ktoré sa pozorovali u dospelých, okrem vracania, vyrážky a horúčky, ktoré boli hlásené častejšie u detí ako u dospelých. Najčastejšie zaznamenané mierne alebo závažné nežiaduce reakcie počas 48 týždňov analýzy sú uvedené nižšie.

Najčastejšie hlásené stredne ťažké alebo závažné nežiaduce reakcie u pediatrických pacientov vo veku 12-18 rokov, ktorí užívali Aptivus kapsuly (hlásené u 2 alebo viac detí, Klinické skúšanie 1182.14, analýza po 48 týždňoch, Celkový analyzovaný súbor).

Celkový počet liečených pacientov (N)	28
Udalosti [N(%)]	
Vracanie/napínanie na vracanie	3 (10,7)
Nauzea	2 (7,1)
Bolesti brucha ¹	2 (7,1)
Vyrážka ²	3 (10,7)
Nespavosť	2 (7,1)
Zvýšenie ALAT	4 (14,3)

¹ Zahŕňa bolesti brucha (N=1) a dyspepsiu (N=1)

² Kožná vyrážka sa skladá z jedného alebo viac uprednostňovaných výrazov pre vyrážku, liekový exantém, makulózna vyrážka, papulózna vyrážka, erytém, makulopapulózna vyrážka, svrbivá vyrážka, žihľavka

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

Skúsenosti s predávkovaním tipranaviru u ľudí sú veľmi limitované. Nie sú známe špecifické znaky a príznaky pradávkovania. Vo všeobecnosti, zvýšená frekvencia a vyššia závažnosť nežiaducich reakcií môže byť výsledkom predávkovania.

Nie je známe antidotum pri predávkovaní tipranavirom. Liečba pri predávkovaní sa musí riadiť všeobecnými podpornými opatreniami, ktoré zahŕňajú sledovanie vitálnych príznakov a pozorovanie klinického stavu pacienta. Ak je to indikované, eliminácia neabsorbovaného tipranaviru musí byť dosiahnutá zvracaním alebo výplachom žalúdka. Taktiež sa môže použiť podanie aktívneho uhlia s cieľom odstrániť neabsorbované liečivo. Keďže tipranavir má vysokú väzbu na proteín, výrazný prínos dialýzy pri odbúravaní tohto lieku je nepravdepodobný.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotiká na systémové použitie, inhibítory proteáz, ATC kód: J05AE09

Mechanizmus účinku

Vírus ľudskej imunodeficiencie (HIV-1) konvertuje aspartátovú proteázu, ktorá je nevyhnutná na rozštiepenie a dozretie proteínových prekursorov vírusu. Tipranavir je nepeptidový inhibítor HIV-1 proteázy, ktorý zabráňuje replikácii vírusu predchádzaním dozretiu častíc vírusu.

Antivírusová aktivita *in vitro*

Tipranavir inhibuje v laboratórnych podmienkach replikáciu reťazcov HIV-1 vírusu a klinicky izoluje T-bunkovú infekciu pri 50% a 90% efektívnej koncentrácii (EC₅₀ a EC₉₀) v rozmedzí od 0,03 do 0,07 μM (18-42 ng/ml) a 0,07 do 0,18 μM (42-108 ng/ml), v danom poradí. Tipranavir vykazuje antivírusovú aktivitu *in vitro* proti širokému spektru HIV-1, skupina M non-B subtyp izoláty (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF01 AG, CRF12 BF). Skupina O a HIV-2 izoláty majú redukovanú citlivosť *in vitro* na tipranavir s EC₅₀ hodnotovou škálou z 0,164-1 μM a 0,233-0,522 μM. Štúdie väzobnosti bielkovín ukázali, že antivírusová aktivita tipranaviru sa znižuje v priemere 3,75 krát v prítomnosti ľudskeho séra.

Rezistencia

Vývin rezistencie u tipranaviru *in vitro* je pomalý a komplexný. V jednom konkrétnom *in vitro* experimente na rezistenciu bola po 9 mesiacoch zistená 87-násobná rezistencia tipranaviru pri HIV-1 a vznikla a obsahovala 10 mutácií v proteáze: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V a takisto mutáciu v gag polyproteíne CA/P2 po rozštiepení. Reverzné genetické experimenty ukázali, že prítomnosť šiestich mutácií v proteáze (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) spôsobila vznik >10-násobnej rezistencie na tipranavir, zatiaľ čo úplná 10 násobná mutácia v genotype zapríčinila vznik až 69-násobnej rezistencie na tipranavir. *In vitro*, sa jedná o inverznú koreláciu medzi stupňom rezistencie na tipranavir a replikačnou kapacitou vírusov. Rekombinantné vírusy vykazujúce ≥ 3 -násobný nárast rezistencie na tipranavir vzrastajú pri rovnakých podmienkach o menej ako o 1% hodnoty určenej pre divý typ HIV-1. Vírusy rezistentné na tipranavir, ktoré sa konvertujú *in vitro* z divého typu HIV-1 vykazujú menej citlivosti na proteázové inhibitory amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir a ritonavir, ale ostávajú citlivé na sachinavir.

Počas mnohonásobných postupných regresných analýz genotypov na začiatku a počas liečby bolo zo všetkých klinických štúdií zistené, že 16 aminokyselín je spojených so znížením citlivosti a/alebo redukciou 48 týždňovej reakcie vírusovej záťaže: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D a 84V. Klinicky izolované vírusy, ktoré vykazovali ≥ 10 násobné zníženie citlivosti na tipranavir, vykazovali 8 a viac mutácií navodených tipranavirom. V II. a III. fáze klinických štúdií pri súčasnom sledovaní genotypov u 276 pacientov sa preukázalo, že mutácie vznikajúce pri liečbe tipranavirom vznikajú predominantne na proteínoch L33F/I/V, V82T/L a I84V. Kombinácia všetkých týchto troch je zvyčajne potrebná na redukciu citlivosti. Mutácie na pozícii 82 vznikajú dvoma spôsobmi: jedna z preexistujúcej mutácie 82A, ktorá prejde na 82T a druhá forma je z divého typu 82V prechodom na 82L.

Krížová rezistencia

Tipranavir si zachováva významnú antivírusovú účinnosť (<4-násobok rezistencie) oproti väčšine HIV-1 klinických izolátov vykazujúcich po-liečebné zníženie citlivosti po liečbe na súčasne schválené proteázové inhibítory: amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir a sachinavir. Viac ako 10-násobná rezistencia na tipranavir je neobvyklá (<2,5% testovaných izolátov) pri vírusoch získaných od pacientov s vysokými liečebnými skúsenosťami, ktorí prijímali viacnásobne inhibítory peptidových proteáz.

Hodnotenie EKG

Účinok tipranaviru s nízkou dávkou ritonaviru na interval QTcF sa meral v štúdiu, v ktorej 81 zdravých jedincov dostávalo nasledovné liečby dvakrát denne počas 2,5 dňa: tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir pri supratherapeutickej dávke/ritonavir (750/200 mg) a placebo/ritonavir (-/200 mg). Po prispôbení východiskového stavu a placebo bola zmena maximálneho priemerného QTcF 3,2 ms (1-stranný 95 % horný CI: 5,6 ms) pri dávke 500/200 mg a 8,3 ms (1-stranný 95 % horný CI: 10,8 ms) pri supratherapeutickej dávke 750/200 mg. Teda tipranavir pri therapeutickej dávke s nízkou dávkou ritonaviru nepredlžoval interval QTc, no môže to spôsobiť supratherapeutická dávka.

Klinicko-farmakodynamické údaje

Táto indikácia sa zakladá na výsledkoch jednej štúdie fázy II, ktorá skúmala farmakokinetiku, bezpečnosť a účinnosť Aptivus perorálneho roztoku u detí vo veku 2 až 12 rokov, ktoré už väčšinou absolvovali liečbu.

Nasledovné klinické údaje sú získané z analýz 48 týždňových údajov zo štúdií prebiehajúcich v súčasnosti (RESIST-1 a RESIST-2), ktoré sledujú účinky na plazmatické hladiny HIV RNA a počty buniek CD4. RESIST-1 a RESIST-2 sú stále prebiehajúce, randomizované, otvorené, multicentrické štúdie u HIV-pozitívnych, tret'ostupňovo skúsených pacientov, ktoré hodnotia liečbu s 500 mg tipranaviru spoločne podávaného s nízkou dávkou ritonaviru (200 mg: dvakrát denne) plus optimalizovaný základný režim (OBR), ktorý je individuálne určený pre každého pacienta na základe testovania genotypovej rezistencie a pacientovej anamnézy. Porovnávací režim zahŕňa ritonavir - posilnený PI (taktiež určený individuálne) vrátane OBR.

Ritonavir-posilnený PI bol vybratý spomedzi sachinaviru, amprenaviru, indinaviru alebo lopinaviru/ritonaviru.

Všetci pacienti museli v minulosti dostať minimálne dva antiretrovírusové režimy na základe PI a PI-režim u nich zlyhával v čase zahájenia štúdie. Na začiatku musela byť prítomná minimálne jedna základná mutácia proteázy génu, a to buď 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V, alebo 90M a v kodónoch nemohli byť viac ako dve mutácie 33, 82, 84, alebo 90.

Po 8. týždni, pacienti v porovnávacom ramene, ktorí splnili protokolom stanovené kritéria počiatočného nedostatku virologickej odpovede mali možnosť prerušenia liečby a prestúpenia na tipranavir s ritonavírom v separátnej štúdií.

1483 pacientov zahrnutých v prvotnej dočasnej analýze malo priemerný vek 43,0 rokov (rozpätie 17-80 rokov) a to v zastúpení 86% muži, 75% biela rasa, 13% čierna rasa a 1% aziati. V tipranavir ramene i v porovnávacom ramene bol priemerný východzí počet CD4 buniek 158 resp. 166 buniek/mm³, (v rozmedzí 1-1893 a 1-1184 buniek/mm³); priemerná počiatočná hladina plazmy HIV-1 RNA bola 4,79 resp. 4,80 log₁₀ viriónov/ml, (v rozmedzí 2,34-6,52 a 2,01-6,76 log₁₀ viriónov/ml).

Pacienti mali predchádzajúcu liečbu priemerne 6 NRTI, 1 NNRTI a 4 PI. V oboch štúdiách, celkovo 67% vírusov pacientov bolo rezistentných a 22% bolo možno rezistentných na vopred vybratý porovnávaný PI. 10% zo všetkých pacientov predtým užívalo enfuvirtid. Pacienti mali východiskové hladiny HIV-1 izolátov s priemerne 16 HIV-1 mutáciami v géne pre proteázu, vrátane priemerne 3 primárnych mutácií v géne pre proteázu D30N, L33F/I, V46/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, 184V a L90M. S ohľadom na mutácie v kodóne 33, 82, 84 a 90, približne 4% nemali žiadne mutácie, 24% malo mutácie v kodóne 82 (menej ako 1% pacientov malo mutáciu V82L) a 90, 18% malo mutáciu v kodónoch 84 a 90 a 53% malo najmenej jednu kľúčovú mutáciu v kodóne 90. Jeden pacient v tipranavir ramene mal štyri mutácie. Navyše väčšina pacientov mala mutácie spojené s rezistenciou NRTI a aj NNRTI. Východiskové hodnoty fenotypovej citlivosti boli hodnotené na začiatku u 454 vzoriek pacientov. Vyskytol sa priemerne 2-násobný pokles citlivosti divého typu (WT) na tipranavir, 12-násobne WT na amprenavir, 55-násobok WT na atazanavir, 41-násobok WT na indinavir, 87-násobok WT na lopinavir, 41-násobok WT na nelfinavir, 195-násobok WT na ritonavir a 20-násobok WT na sachinavir.

Odpoveď na kombinovanú 48 týždňovú liečbu (výsledný koncový bod určený, keď pacienti s potvrdenou ≥ 1 log RNA poklesli z východiskovej hodnoty a bez dôkazu zlyhania liečby) bola v oboch štúdiách 34% v ramene tipranavir s ritonavírom a 15% v porovnávacom ramene. Odpoveď na liečbu je prezentovaná pre celú populáciu (zobrazená podľa užívania enfuvirtidu) a detailne podľa PI vrstiev pre podskupinu pacientov s genotypicky rezistentnými kmeňmi v tabuľke nižšie.

Odpoveď na liečbu* v 48.týždni (Spojené štúdie RESIST-1 a RESIST-2 u pacientov s terapeutickou skúsenosťou).

Štúdia RESIST	Tipranavir/RTV		CPI/RTV**		p-hodnota
	n(%)	N	n(%)	N	
Celková populácia					
FAS	255 (34,2)	746	114 (15,5)	737	<0,0001
PP	171 (37,7)	454	74 (17,1)	432	<0,0001
-s 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
Genotypicky rezistentný					
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

* Výsledný koncový bod určený, keď pacienti s potvrdeným 1 log RNA poklesli z východiskových hodnôt a bez dôkazu zlyhania liečby

**Porovnávací bod PI/RTV: LPV/r 400 mg/100 mg dvakrát denne (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg dvakrát denne (n=23), SQV/r 1000 mg/100 mg dvakrát denne, alebo 800 mg/200 mg dvakrát denne (n=162), APV/r 600 mg/100 mg dvakrát denne (n=194)

ENF Enfurtide; FAS Celkový set analýzy, PP Per Protokol; APV/rtv Amprenavir/ritonavir; IDV/rtv Idinavir/ritonavir; LPV/rtv Lopinavir/ritonavir; SQV/rtv Sachinavir/ritonavir

Kombinovaný 48-týždňový priemerný čas do zlyhania liečby pre obe štúdie bol 115 dní v ramene tipranavir s ritonavírom a 0 dní v porovnávacom ramene (ku dňu 0 nebola odozva na liečbu)

Počas 48 týždňov liečby bol podiel pacientov v ramene tipranavir s ritonavírom oproti porovnávaciemu bodu PI/ritonavir s HIV-1 RNA <400 kópií/ml 30% resp. 14% a s HIV-1 RNA <50 kópií/ml bol 23% resp. a 10%. Medzi všetkými randomizovanými a liečenými pacientmi bola priemerná zmena východiskových hodnôt v HIV-1 RNA pri poslednom meraní v 48. týždni -0,64 log₁₀ kópií/ml u pacientov dostávajúcich tipranavir s ritonavírom oproti -0,22 log₁₀ kópií/ml u porovnávacieho ramena PI/ritonavir.

Medzi všetkými randomizovanými a liečenými pacientmi bola priemerná zmena východiskových hodnôt počtu CD4+ buniek v poslednom meraní v 48. týždni +23 buniek/mm³ u pacientov dostávajúcich tipranavir s ritonavírom (N=740) oproti +4 buniek/mm³ u porovnávacieho ramena PI/ritonavir (N=727).

Prevaha tipranaviru podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru nad porovnávacím ramenom proteázového inhibítora/ritonaviru bola pozorovaná vo všetkých parametroch účinnosti v 48. týždni. Nebolo preukázané, že tipranavir má prevahu nad týmito posilňujúcimi porovnávacími proteázovými inhibítormi u pacientov, u ktorých sa vytvorili kmene citlivé na tieto inhibítory proteáz. RESIST údaje tiež poukazujú na to, že tipranavir podávaný spolu s nízkou dávkou ritonaviru vykazuje lepšiu terapeutickú odpoveď v 48. týždni, ak OBR obsahuje genotypicky dostupnú antiretrovírusovú látku (napr. enfuvirtid).

V súčasnosti neexistujú žiadne výsledky z kontrolovaných štúdií hodnotiacich účinok tipranaviru na klinickú progresiu HIV.

Pediatrická populácia

HIV-pozitívni pediatrickí pacienti, vo veku od 2 do 18 rokov) boli sledovaní v randomizovanej, otvorenej, multicentrickej štúdií (Klinické skúšanie 1182.14). U pacientov bola požiadavka na koncentráciu základnej hladiny HIV-1 RNA najmenej 1500 kópií/ml, boli rozvrstvení podľa veku (2 až <6 rokov, 6 až <12 rokov a 12 až 18 rokov) a randomizovaní do jedného z dvoch dávkovacích režimov tipranavir s ritonavírom dávkovací režim: s dávkou 375 mg/m²/150 mg/m², v porovnaní s dávkou 290 mg/m²/115 mg/m², spolu so sekundárnou liečbou aspoň dvomi neproteázovými inhibítormi antiretrovírusových liekov, ktorá bola optimalizovaná použitím testovania základnej línie genotypovej rezistencie. Všetci pacienti najskôr dostávali Aptivus perorálny roztok. Pediatrickí pacienti, ktorí mali 12 rokov alebo viac a dostávali maximálnu dávku 500 mg/200 mg dvakrát denne mohli prejsť na Aptivus kapsuly v 28. deň štúdie. Štúdia sledovala farmakokinetiku, bezpečnosť a tolerabilitu ako aj virologické a imunologické reakcie počas 48 týždňov.

Dostupné klinické údaje nepodporili užívanie perorálneho roztoku Aptivusu u adolescentov alebo dospelých. V porovnaní s kapsulami, expozícia tipranaviru je vyššia pri podávaní rovnakej dávky perorálneho roztoku (pozri časť 5.2). Kvôli tomu a vysokému obsahu vitamínu E v perorálnom roztoku, riziko nežiaducich účinkov (druh, frekvencia a/alebo závažnosť) môže byť vyššie ako u kapsulovej formy. Keďže nie sú k dispozícii žiadne údaje o účinnosti a bezpečnosti kapsúl Aptivusu

u detí, ktoré majú menej 12 rokov je u pacientov, ktorí majú menej ako 12 rokov, perorálny roztok iba možnou alternatívou pri liečbe s tipranavirom. Keďže, Aptivus kapsuly a perorálny roztok nie sú bioekvivalentné, výsledky získané pre perorálny roztok nemôžu byť použité pre kapsuly (pozri tiež časť 5.2). Okrem toho, u pacientov s povrchom tela menším ako 1,33 m² nemôže byť dosiahnutá vhodná úprava dávky formou kapsúl. Tieto faktory vedú k záveru, že výhody prevažujú riziká perorálneho roztoku Aptivusu iba u detí medzi 2 a 12 rokom veku bez žiadnej inej terapeutickéj alternatívy (pozri časť 4.1).

Základné charakteristiky a kľúčové výsledky účinnosti hodnotené po 48 týždňoch pre pediatrických pacientov užívajúcich perorálny roztok Aptivusu sú uvedené v tabuľkách nižšie.

Základná charakteristika pacientov 2 - <12 ročných liečených perorálnym roztokom Aptivusu

Variabilita		Hodnota
Počet pacientov		62
Vekový-priemer (roky)		8,1
Pohlavie	% Mužov	59,7%
Rasa	% Belochov	71,0%
	% Černochoch	25,8%
	% Ázijskej rasy	3,2%
Základná hladina HIV-1 RNA (log ₁₀ kópií/ml)	Medián (Min-Max)	4,8 (3,3-6,0)
	% s VL >100 000 kópií/ml	37,1%
Základná hladina CD4+ (bunky/mm ³)	Medián (Min-Max)	600 (24-2578)
	% ≤200	15,5%
Základná hladina CD4+ bunky	Medián (Min-Max)	21,9% (1,5%-44,0%)
Predchádzajúce ADI*	% s kategóriou C	48,4%
História liečby	% s každou ARV	96,8%
	Medián # predchádzajúci	4
	NRTIs	
	Medián # predchádzajúci NNRTIs	1
	Medián # predchádzajúci PIs	1

* AIDS definované ochorenie

Popis výsledkov účinnosti po 48 týždňoch u pacientov 2- <12 ročných, ktorí boli liečení perorálnym roztokom Aptivusu

Konečný ukazovateľ	Výsledok
Počet pacientov	62
Primárna účinnosť: % s VL <400	50,0%
Medián zmenený zo základnej hladiny na log ₁₀ HIV-1 RNA (kópií/ml)	-2,06
Medián zmenený zo základnej hladiny na CD4+ počet buniek (bunky/mm ³)	167
Medián zmenený zo základnej hladiny na % CD4+ buniek	5%

Analýzy rezistencie na tipranavir u predtým liečených pacientov

Miera odpovede tipranaviru s ritonavírom v RESIST štúdiách bola hodnotená podľa počiatočného genotypu a fenotypu tipranaviru. Hodnotené boli súvislosti medzi počiatočnou fenotypovou

citlivosťou na tipranavir, primárne PI mutácie, proteázové mutácie na kodónoch 33, 82, 84 a 90, mutácie súvisiace s rezistenciou na tipranavir a odpoveď na liečbu tipranaviru s ritonavírom.

Dôležité: pacienti v RESIST štúdiách mali špecifický mutačný vzor na začiatku aspoň jednej primárnej proteázovej génovej mutácie medzi kodónmi 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V alebo 90M a nie viac ako dve mutácie na kodónoch 33, 82, 84 or 90.

Boli urobené nasledovné pozorovania:

– *Primárne PI mutácie*

Boli robené analýzy na stanovenie virologických výsledkov podľa počtu primárnych PI mutácií (akákoľvek zmena v proteázových kodónoch 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 a 90) prítomných na začiatku. U pacientov tipranaviru s ritonavírom bola miera odpovede vyššia ako u komparátora PI podporeného ritonavírom u nových enfuvirtidových pacientov alebo pacientov bez nového enfuvirtidu. Avšak, bez nového enfuvirtidu niektorí pacienti začali strácať antivírusovú aktivitu medzi 4. a 8. týždňom.

- *Mutácie na proteázových kodónoch 33, 82, 84 a 90*

Redukovaná virologická odpoveď bola pozorovaná u pacientov s vírusovými kmeňmi obsahujúcimi dve alebo viaceré mutácie na kodónoch HIV proteázy 33, 82, 84 a 90, ktorí nedostávali nový enfuvirtid.

- *Mutácie súvisiace s rezistenciou na tipranavir*

Virologická odpoveď na liečbu tipranaviru s ritonavírom bola hodnotená použitím bodovania mutácie súvisiacej s tipranavírom na základe počiatočného genotypu u RESIST-1 a RESIST-2 pacientov. Toto bodovanie (počítajúce 16 aminokyselín, ktoré sa spájajú so zníženou citlivosťou na tipranavir a/alebo zníženou odpoveďou na vírusovú záťaž: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D a 84V) bolo aplikované na počiatočné sekvencie vírusovej proteázy. Bola zistená korelácia medzi bodovaním mutácie tipranaviru a odpoveďou na liečbu tipranaviru s ritonavírom v 48. týždni.

Toto bodovanie bolo stanovené na vybranej skupine RESIST populácie pacientov majúcich špecifické kritériá zahŕňajúce mutácie a preto si extrapolácia na širšiu populáciu vyžaduje opatrnosť.

V 48. týždni dosiahol terapeutickú odpoveď vyšší podiel pacientov liečených tipranavírom s ritonavírom, oproti porovnávanému inhibitoru proteázy/ritonaviru pre takmer všetky možné kombinácie mutácií genotypovej rezistencie (pozri tabuľku dolu).

Podiel pacientov dosahujúcich odpoveď na liečbu v 48. týždni (potvrdené zníženie $\geq 1 \log_{10}$ kópií/ml vo vírusovej záťaži v porovnaní so začiatkom), podľa počiatočného bodovania mutácie tipranaviru a použitia enfuvirtidu u RESIST pacientov

	Nový ENF	Nie nový ENF*
Počet TPV** bodovaných mutácií	TPV/r	TPV/r
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
≥ 5	47%	13%
Všetci pacienti	61%	29%

* Zahŕňa pacientov, ktorí nedostali ENF a tých, ktorí boli predtým liečení s ENF a s ENF aj pokračovali

**Mutácie HIV proteázy na pozíciách L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D alebo I84V
ENF Enfuvirtid; TPV/r Tipranavir s ritonavírom

Pretrvávajúce poklesy HIV-1 RNA až do 48. týždňa boli hlavne pozorované u pacientov, ktorí dostali tipranavir s ritonavírom a nový enfuvirtid. Ak pacienti nedostali tipranavir s ritonavírom s novým enfuvirtidom bola pozorovaná znížená odpoveď na liečbu v 48. týždni, v porovnaní s použitím nového enfuvirtidu (pozri tabuľku dolu).

Priemerné zníženie vírusovej zát'áže od začiatku do 48. týždňa podľa počiatočného bodovania mutácie tipranaviru a použitia enfuvirtidu u RESIST pacientov

	Nový ENF	Nie nový ENF*
Počet TPV** bodovaných mutácií	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
Všetci pacienti	-2,0	-1,0

* Zahŕňa pacientov, ktorí nedostali ENF a tých, ktorí boli predtým liečení s ENF a s ENF aj pokračovali

**Mutácie HIV proteázy na pozíciách L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D alebo I84V
ENF Enfuvirtid; TPV/r Tipranavir s ritonavírom

- *Fenotypová rezistencia tipranaviru*

Zvyšovanie počiatočných fenotypových násobkov zmien tipranaviru v izolátoch je vo vzťahu so znižovaním virologickej odpovede. Izoláty s počiatočným násobkom zmeny od >0 do 3 sú považované za citlivé; izoláty s násobkom zmeny >3 do 10 majú zníženú citlivosť; izoláty s násobkom zmeny >10 sú rezistentné.

Záveru týkajúce sa významnosti jednotlivých mutácií alebo mutačných vzorov sú predmetom na zmenu s dodatočnými údajmi a je odporúčané vždy konzultovať súčasné interpretačné systémy na analýzu výsledkov rezistenčných testov.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Ak chceme dosiahnuť efektívne plazmatické koncentrácie tipranaviru pri dávkovacom režime dvakrát denne, je nevyhnutné súčasne s tipranavírom podávať nízku dávku ritonaviru dvakrát denne (pozri časť 4.2). Ritonavir pôsobí cez inhibíciu hepatálneho cytochorómu P450 CYP3A, cez črevnú P-glykoproteínovú (P-gp) eflux pumpu a pravdepodobne aj cez črevný cytochróm P450 CYP3A. Ako bolo ukázané na hodnotení dávkovania rôzneho rozpätia u 113 HIV negatívnych zdravých ženských aj mužských dobrovoľníkov, ritonavir zvyšuje AUC_{0-12h}, C_{max} a C_{min} a znižuje klírens tipranaviru. 500 mg tipranaviru súčasne podávaného s nízkou dávkou ritonaviru (200 mg: dvakrát denne) bolo sprevádzané v geometrickom rade 29-násobným zvýšením ranných rovnovážnych hladín plazmatických koncentrácií tipranaviru oproti tipranaviru 500 mg dvakrát denne bez ritonaviru.

Absorbcia

Absorbcia tipranaviru u ľudí je obmedzená, pretože nie je možná absolútna kvantifikácia absorpcie. Tipranavir je P-gp substrát, slabý P-gp inhibítor a zdá sa tiež byť silným P-gp induktorom. Údaje naznačujú, že hoci je ritonavir P-gp inhibítor, celkovým účinkom Aptivusu podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru v navrhutej dávke v stabilizovanom štádiu, je P-gp indukcia. Vrcholové

plazmatické koncentrácie sú dosiahnuté v priebehu 1 až 5 hodín v závislosti od podanej dávky. Pri opakovanom dávkovaní sú plazmatické koncentrácie tipranaviru nižšie, ako sa očakávalo vychádzajúc z jednoduchých údajov o dávkovaní, predpokladá sa, že je to v dôsledku indukcie hepatálnych enzýmov. Rovnovážny stav sa u väčšiny jedincov dosiahne po 7 dňoch dávkovania. Tipranavir, podávaný spolu s nízkou dávkou ritonaviru vykazuje v stabilizovanom stave lineárnu farmakokinetiku.

Pri dávkovaní 500 mg Aptivus kapsúl dvakrát denne súčasne s 200 mg ritonaviru dvakrát denne po dobu 2 až 4 týždňov a bez obmedzenia jedla, objavuje sa priemerný vrchol plazmatickej koncentrácie tipranaviru (C_{max}) v hodnotách $94,8 \pm 22,8 \mu\text{M}$ u žien ($n=14$) a $77,6 \pm 16,6 \mu\text{M}$ u mužov ($n=106$) približne po 3 hodinách po podaní. Priemerný rovnovážny bod koncentrácie pred podaním rannej dávky bol $41,6 \pm 24,3 \mu\text{M}$ u ženských pacientov a $35,6 \pm 16,7 \mu\text{M}$ u mužských pacientov. AUC tipranaviru po 12 hodinovom dávkovacom intervale bol v priemere $851 \pm 309 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ ($CL=1,15$ l/h) u ženských pacientov a $710 \pm 207 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ ($CL=1,27$ l/h) u mužských pacientov. Priemerný polčas rozpadu bol 5,5 (ženy) alebo 6,0 hodín (muži).

Účinky potravy na perorálnu absorpciu

Jedlo zlepšuje znášateľnosť tipranaviru s ritonavírom. Preto musí byť Aptivus, podávaný spolu s nízkou dávkou ritonaviru užívaný s jedlom.

Absorpcia tipranaviru podávaného súčasne s nízkou dávkou ritonaviru je redukovaná v prítomnosti antacid (pozri časť 4.5).

Distribúcia

Tipranavir je v rozsiahlej miere viazaný na plazmatické proteíny (>99,9%). Na klinických vzorkách zdravých dobrovoľníkov a HIV-1 pozitívnych jedincov, ktorí dostávali tipranavir bez ritonaviru bola priemerná frakcia tipranaviru neviazaná v plazme podobná u oboch populácií (zdraví dobrovoľníci $0,015\% \pm 0,006\%$; HIV-pozitívni jedinci $0,019\% \pm 0,076\%$). Celkové plazmatické koncentrácie tipranaviru u týchto vzoriek sa pohybovali medzi 9 až $82 \mu\text{M}$. Neviazaná frakcia tipranaviru sa zdala byť nezávislá od celkovej koncentrácie lieku, ktorý presahoval toto koncentračné rozpätie.

Neboli vykonané žiadne štúdie na určenie distribúcie tipranaviru v ľudskom cerebrospinálnom moku a v semene.

Biotransformácia

In vitro štúdie metabolizmu ľudských mikrozómov v pečeni dokázali, že CYP3A4 je predominantnou izoformou CYP, ktorý ovplyvňuje metabolizmus tipranaviru.

Perorálny klírens tipranaviru je znížený po pridaní ritonaviru, ktorý môže spôsobiť prvostupňovo znížený klírens lieku v gastrointestinálnom trakte ako aj v pečeni.

Metabolizmus tipranaviru v prítomnosti nízkej dávky ritonaviru je minimálny. V ^{14}C -tipranavir štúdiu u ľudí (500 mg ^{14}C -tipranaviru s 200 mg ritonaviru, 2x denne) prevažoval nezmenený tipranavir v hodnote 98,4% v celkovom obehovom plazmatickej rádioaktivity alebo aj viac v 3., 8., alebo 12. hodine po podaní dávky. V plazme boli nájdené len niektoré metabolity a všetky boli v stopových množstvách (0,2%, alebo menej rádioaktivity plazmy). V stolici predstavoval tipranavir väčšinu fekálnej rádioaktivity (79,9% fekálnej rádioaktivity). Najčastejší metabolit v stolici, ktorý tvoril až 4,9% fekálnej rádioaktivity (3,2% dávky) bol hydroxylový metabolit tipranaviru. V moči bol nájdený nezmenený tipranavir v stopových množstvách (0,5% močovej rádioaktivity). Najčastejší močový metabolit, ktorý predstavoval 11,0% močovej rádioaktivity (0,5% dávky) bol konjugát glukuronidu tipranaviru.

Eliminácia

Podávanie ^{14}C -tipranaviru jedincom ($n=8$), ktorí dostávali 500 mg tipranaviru s 200 mg ritonaviru dvakrát denne na dosiahnutie rovnovážneho stavu ukázalo, že väčšina rádioaktivity (stredná hodnota 82,3%) bola vylúčená stolicou, zatiaľ čo len stredná hodnota 4,4% rádioaktivity bola nájdená v moči. Navyše, väčšina rádioaktivity (56%) bola vylúčená medzi 24 až 96 hodinou po užití dávky. Účinný priemerný eliminačný polčas tipranaviru s ritonavírom u zdravých dobrovoľníkov ($n=67$) a HIV-1

infikovaných dospelých pacientov (n=120) bol približne 4,8 a 6,0 hodín, respektíve, v rovnovážnom stave nasledujúc po 500 mg/200 mg dávke dvakrát denne s ľahkým jedlom.

Osobitné populácie

Aj keď údaje, ktoré sú v súčasnosti k dispozícii, sú obmedzené, na to, aby umožnili konečnú analýzu, naznačujú, že farmakokinetický profil sa u starších osôb nemení a je porovnateľný medzi rasami. Naopak, hodnotenie plazmatického bodu koncentrácií tipranaviru v stabilizovanom štádiu 10-14 hodín po podaní dávky, v štúdiách RESIST-1 a RESIST-2 ukazuje, že ženy mali všeobecne vyššie koncentrácie tipranaviru ako muži. Po štyroch týždňoch užívania 500 mg Aptivusu s 200 mg ritonaviru (dvakrát denne) bola stredná hodnota plazmatického bodu koncentrácie tipranaviru 43,9 µM u žien a 31,1 µM u mužov. Rozdiel v koncentráciách nedáva dôvod k úprave dávkovania.

Poškodenie funkcie obličiek

Farmakokinetika tipranaviru nebola skúmaná u pacientov s poškodením funkcie obličiek. Avšak, keďže obličkový klírens tipranaviru je zanedbateľný, zníženie celkového klírnsu v tele sa neočakáva u pacientov s poškodením funkcie obličiek.

Poškodenie funkcie pečene

V štúdií porovnávajúcej 9 pacientov s miernym poškodením funkcie pečene (Childovo-Pughovo skóre A) s 9 pacientmi v kontrolnej štúdií bola zvýšená jednotlivá a viacnásobná dávka tipranaviru a ritonaviru u pacientov s poškodením funkcie pečene no ešte stále bola v rozpätí pozorovanom v klinických štúdiách. Nie je potrebná úprava dávky u pacientov s miernym poškodením funkcie pečene, ale pacienti musia byť podrobne sledovaní (pozri časť 4.2 a 4.4).

Vplyv mierneho (Childovo-Pughovo skóre B) alebo závažného (Childovo-Pughovo skóre C) poškodenia funkcie pečene na farmakokinetiku viacnásobného dávkovania tipranaviru alebo ritonaviru nebol doteraz preskúmaný. Tipranavir je kontraindikovaný u mierneho alebo závažného poškodenia funkcie pečene (pozri časť 4.2 a 4.3).

Pediatrická populácia

Perorálny roztok preukázal väčšiu biodostupnosť ako lieková forma mäkké kapsuly.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxikologické štúdie u zvierat boli realizované len so samotným tipranavirom u myší, potkanov a psov a so súčasne podávaným ritonavírom (3,75:1 w/w pomer) u potkanov a psov. Štúdie so súčasným podávaním tipranaviru a ritonaviru neodhalili žiaden dodatočný toxikologický efekt v porovnaní s tými z toxikologických štúdií s izolovanou látkou tipranaviru.

Prevažujúce účinky pri opakovanom podávaní tipranaviru pri všetkých toxikologicky testovaných druhoch, boli v gastrointestinálnom trakte (zvracanie, mäkká stolica, hnačka) a v pečeni (hypertrofia). Účinky boli po ukončení liečby reverzibilné. Ďalšie zmeny zahrňovali krvácanie u potkanov pri vysokých dávkach (špeciálne hlodavce). Krvácanie pozorované u potkanov bolo spojené s predĺžením protrombínového času (PT) a aktívneho tromboplastínového času (APTT) a znížením niektorých faktorov závislých od vitamínu K. Súbežné podávanie tipranaviru s vitamínom E vo forme TPGS (d-alfa-tokoferol-polyetylén-glykol 1000 sukcinátu) od 2,322 IU/m² vyššie, u potkanov viedlo k výraznému zvýšeniu účinkov na koagulačné parametre, prípadom krvácania a smrti. V predklinických štúdiách s tipranavirom u psov sa účinok na koagulačné parametre nepozoroval. Súbežné podávanie tipranaviru a vitamínu E u psov nebolo sledované.

Väčšina prejavov sa vyskytla v štúdiách na určenie toxicity opakovaním dávky v systémových hladinách, ktoré sú rovnaké alebo nižšie ako hladiny dávok u ľudí pri odporúčanej klinickej dávke.

V *in-vitro* štúdiách bolo zaznamenané, že tipranavir inhibuje zhlukovanie krvných doštičiek pri použití ľudských krvných doštičiek (pozri časť 4.4) a tromboxanu A₂, ktoré sa viažu na bunkový model *in vitro* v hladinách zhodných s expozíciou pozorovanou u pacientov užívajúcich Aptivus s ritonavírom. Nie sú známe klinické dopady týchto zistení.

V štúdiu vykonanej u potkanov s tipranavirom sa pri systémových hladinách (AUC) rovnakých ako ľudské v odporúčanej klinickej dávke, nevyskytli žiadne nežiaduce vplyvy na párenie a fertilitu. U dávok vyvolávajúcich systémové hladiny rizika lieku, podobných alebo nižších ako je odporúčaná klinická dávka, tipranavir nevykázal žiaden teratogénny efekt. Pri expozícii tipranaviru u potkanov pri 0,8-násobku ľudskej expozície v klinickej dávke, bola pozorovaná fetálna toxicita (znížená osifikácia sterna a telesná hmotnosť). V štúdiách prenatálneho a postnatálneho vývoja s tipranavirom u potkanov, bola pozorovaná inhibícia rastu mláďat v toxických dávkach približne 0,8-násobku ľudskej dávky.

Štúdie karcinogenosti tipranaviru u myši a potkanov odhalili možný karcinogénny potenciál špecifický pre tieto druhy, ktoré sú považované za klinicky nerelevantné. Dôkaz genetickej toxicity tipranaviru v sérii *in vitro* aj *in vivo* testoch nebol zistený.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Makrogol
Vitamin E polyetylénglykol sukcinát
Čistená voda
Propylénglykol
Mono/diglyceridy kyseliny kaprylovej/kaprínovej
Sukralóza
Mätové maslo (príchut')
Karamelové maslo (príchut')
Kyselina askorbová

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

30 mesiacov

Uchovávanie v priebehu používania: 60 dní, po prvom otvorení fľaše. Odporúča sa, aby si pacient po otvorení poznačil dátum otvorenia fľaše na štítok a/alebo na škatuľu.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávať pri teplote nad 15 °C. Neuchovávať v chladničke alebo mrazničke.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená fľaša jantárovej farby s dvojdielnym plastovým uzáverom s detskou poistkou (vonkajší obal je z polyetylénu vysokej hustoty (HDPE)), vnútorná časť je z polypropylénovej živice a penového vrstveného polyetylénového plastu.

Každé balenie obsahuje 1 fľašu s 95 ml perorálneho roztoku, priloženú priehľadnú polypropylénovú 5 ml perorálnu striekačku, HDPE kryt na striekačku a priehľadný LDPE adaptér na fľašu-striekačku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Pred užívaním Aptivusu treba skontrolovať, či je perorálny roztok číry a či sa na dne fľaše nachádzajú kryštáliky alebo iné čiastočky. Vo fľaši možno pozorovať malé množstvo kryštálikov, ich prítomnosť neovplyvňuje účinok alebo bezpečnosť lieku. Pokiaľ sú kryštáliky viditeľné, typicky vytvárajú

papierovo tenkú vrstvu na dne, ak sa fľaša uskladňuje vo zvislej polohe. Dávkovanie pomocou odmernej striekačky zostáva presné aj v prípade prítomnosti viditeľných kryštálov. Ak množstvo kryštálikov vytvára viac ako tenkú vrstvu na dne fľaše alebo vznikne neistota o množstve pozorovaných kryštálov, treba fľašu čo najskôr vrátiť na vymenenie. Kým nebude fľaša vymenená, musí pacient ďalej pokračovať v užívaní obvyklých dávok perorálneho roztoku. Pacient musí byť poučený o dôslednom sledovaní výskytu kryštálikov.

Presnú dávku treba odmerať pomocou priloženej odmernej striekačky a adaptéra nasledovne:

1. Otvorte fľašu stlačením uzáveru smerom dole a jeho pootočením proti smeru hodinových ručičiek.
2. Odstráňte uzáver chrániaci vrch perorálnej striekačky (uzáver nie je pripevnený pri prvom použití perorálnej striekačky) a zasuňte perorálnu striekačku do adaptéra v hrdle fľaše. Ubezpečte sa, že perorálna striekačka je tesne zasunutá.
3. Otočte fľašu hore dnom a jemne natiahnite potrebné množstvo perorálneho roztoku Aptivusu.
4. Perorálny roztok Aptivusu ihneď podajte. Maximálny objem, ktorý je možné jednorazovo odmerať je 5 ml (ekvivalent k 500 mg tipranaviru), čo je maximálna jednotlivá dávka pre dieťa s BSA > 1,33 m².
5. Po použití perorálnej striekačky opätovne nasadte uzáver chrániaci vrch striekačky.

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/315/002

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. október 2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. jún 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky <http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOLENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim nad Rýnom, Nemecko

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti**

Požiadavky na predloženie periodicky aktualizovaných správ o bezpečnosti tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA/VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Aptivus 250 mg mäkké kapsuly
tipranavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá mäkká kapsula obsahuje 250 mg tipranaviru

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje ricínoleoylmakrogol-glycerol, sorbitol a etanol (pozri písomnú informáciu pre používateľa pre ďalšie informácie).

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

120 mäkkých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Uchovávanie v priebehu používania: 60 dní (do 25°C) po prvom otvorení fľaše.
Dátum prvého otvorenia fľaše:

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/315/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Aptivus 250 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM

PC: {číslo} [kód lieku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

FLEAŠA/VNÚTORNÝ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Aptivus 250 mg mäkké kapsuly
tipranavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá mäkká kapsula obsahuje 250 mg tipranaviru

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Obsahuje ricínoleoylmakrogol-glycerol, sorbitol a etanol (pozri písomnú informáciu pre používateľa pre ďalšie informácie)

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

120 mäkkých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Uchovávanie v priebehu používania: 60 dní (do 25°C) po prvom otvorení fľaše.
Dátum prvého otvorenia fľaše:

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/315/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ LUDSKÝM OKOM

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA/VONKAJŠÍ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Aptivus 100 mg/ml perorálny roztok
tipranavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml obsahuje 100 mg tipranaviru

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

95 ml perorálneho roztoku (1 fľaša)
Perorálna striekačka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote nad 15°C. Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.
Spotrebujte do 60 dní po prvom otvorení fľaše.
Dátum prvého otvorenia fľaše:

**10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO
ODPADOV Z NICH VZNIKNUÝCH, AK JE TO VHODNÉ**

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

12. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/315/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Aptivus 100 mg/ml

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM

PC: {číslo} [kód lieku]

SN: {číslo} [sériové číslo]

NN: {číslo} [národné číslo úhrady alebo iné národné číslo identifikujúce liek]

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE

FLEAŠA/VNÚTORNÝ OBAL

1. NÁZOV LIEKU

Aptivus 100 mg/ml perorálny roztok
tipranavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každý ml obsahuje 100 mg tipranaviru.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

95 ml

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.
Na vnútorné použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHLĀDU A DOSAHU DEŤÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte pri teplote nad 15°C. Neuchovávajte v chladničke alebo mrazničke.
Spotrebujte do 60 dní po prvom otvorení fľaše.
Dátum prvého otvorenia:

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/315/002

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ EUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Aptivus 250 mg mäkké kapsuly tipranavir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete užívať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa, prosím, na svojho lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vám. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vy.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Aptivus a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Aptivus
3. Ako užívať Aptivus
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Aptivus
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Ak bol Aptivus predpísaný vášmu dieťaťu, prosím, uvedomte si že všetky informácie v tejto písomnej informácii sú určené vášmu dieťaťu (v tomto prípade čítajte prosím „vaše dieťa“ namiesto „vy“).

1. Čo je Aptivus a na čo sa používa

Aptivus obsahuje liečivo tipranavir. Ten patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory proteáz a používajú sa na liečbu infekcie ľudského vírusu imunitnej nedostatočnosti (HIV). Blokuje enzým, ktorý sa nazýva proteáza, ktorý spolupracuje na rozmnožovaní sa HIV. Keď sa enzým zablokuje, vírus sa nerozmnožuje normálnym spôsobom, čo spomaľuje infekciu. Aptivus musíte užívať spoločne s:

- nízkou dávkou ritonaviru (tá pomôže dosiahnuť Aptivusu dostatočne vysokú hladinu vo vašej krvi)
- ďalšími HIV liekmi. Váš lekár, spoločne s vami, rozhodne, ktoré z ďalších liekov budete užívať. Závisí to od, napríklad:
 - ktoré ďalšie lieky už užívate na liečbu HIV
 - na ktoré lieky je HIV u vás rezistentné (odolné). Ak je HIV u vás rezistentné na niektoré HIV lieky, to znamená že liek nebude správne účinkovať alebo nebude účinkovať vôbec.

Aptivus sa špecificky používa na liečbu HIV infekcie, ktorá je rezistentná na väčšinu ďalších inhibítorov proteáz. Pred začatím liečby vám váš lekár odoberie vzorku krvi na zistenie rezistencie HIV u vás. Tieto testy potvrdia, že je HIV vo vašej krvi je rezistentný na väčšinu ostatných inhibítorov proteáz. Preto je liečba Aptivusom pre vás vhodná. Nemáte užívať Aptivus, ak ste nikdy nedostávali antiretrovírusovú liečbu alebo je dostupná náhrada antiretrovírusovej liečby.

Aptivus mäkké kapsuly sú indikované pre:

- dospelých 12 ročných alebo starších
- dospelých

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Aptivus

Aptivus sa musí užívať v kombinácii s nízkou dávkou ritonaviru a ostatnými antiretrovírusovými liekmi. Preto je dôležité, aby ste vedeli o tomto lieku. Preto si pozorne prečítajte Písomné informácie o ritonavire a vašom ďalšom antiretrovírusovom lieku. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky ohľadom ritonaviru alebo ostatných pre vás predpísaných liekov, prosím, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

Neužívajte Aptivus

- ak ste alergický na tipranavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak máte stredne ťažké až závažné problémy s pečeňou. Váš lekár vám odoberie vzorky krvi na otestovanie správnej činnosti vašej pečene (funkcie vašej pečene). V závislosti od funkcie vašej pečene, môžete mať odloženú alebo zastavenú liečbu Aptivusom.
- ak v súčasnosti užívate lieky obsahujúce:
 - rifampicín (používa sa na liečbu tuberkulózy)
 - cisaprid (používa sa na liečbu žalúdočných problémov)
 - pimozid alebo sertindol (používa sa na liečbu schizofrénie)
 - kvetiapín (používaný na liečbu schizofrénie, bipolárnej depresie a veľkej depresívnej poruchy)
 - lurasidón (používa sa na liečbu schizofrénie)
 - triazolam alebo perorálne midazolam (užívaný ústami). Tieto lieky sú používané na liečbu úzkosti alebo porúch spánku.
 - deriváty ergotamínu (používané na liečbu bolesti hlavy)
 - astemizol alebo terfenadín (používa sa na liečbu alergií alebo sennej nádchy)
 - simvastatín alebo lovastatín (používa sa na zníženie cholesterolu v krvi)
 - amiodaron, bepridil, flekainid, propafenón alebo chinidín (používa sa pri ochoreniach srdca)
 - metoprolol (používa sa na liečbu srdcového zlyhania)
 - alfuzosín a sildenafil (ak sa používajú na liečbu zriedkavého ochorenia krvných ciev charakterizovaného zvýšeným tlakom v pľúcnej tepne)
 - kolchicín (ak sa používa na liečbu dny u pacientov s ochorením obličiek alebo pečene).

Nesmiete užívať lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (rastlinný prípravok na liečbu depresie). Môže to brániť Aptivusu v správnom účinku.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako začnete užívať Aptivus, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnika.

Povedzte vášmu lekárovi, ak máte:

- hemofiliu typu A alebo B
- cukrovku
- ochorenie pečene

Ak máte:

- zvýšené výsledky funkčných pečeňových testov
- infekčnú hepatitídu B alebo C

Ak máte zvýšené riziko závažného a potenciálne smrteľného zlyhania pečene pri užívaní Aptivusu. Váš lekár bude sledovať krvnými testmi funkciu vašej pečene pred a počas liečby Aptivusom. Ak máte ochorenie pečene alebo hepatitídu, váš lekár rozhodne o potrebe dodatočného vyšetrenia. Musíte čo najskôr informovať vášho lekára, ak spozorujete znaky alebo príznaky hepatitídy (zápalu pečene):

- horúčka
- nevoľnosť (celkový pocit choroby)
- nevoľnosť (žalúdočné ťažkosti)
- vracanie
- bolesť brucha
- únava

- žltacka (zožltnutie kože alebo očných bielok)

Aptivus nie je liečba HIV infekcie:

Musíte si uvedomiť, že sa u vás môžu ďalej prejavovať infekcie a iné ochorenia súvisiace s ochorením HIV. Preto musíte byť v pravidelnom kontakte s vaším lekárom. Infekciu HIV môžete preniesť aj napriek tomu, že užívate tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje. Porozprávajte sa so svojím lekárom o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí.

Vyrážka:

Malá až stredná vyrážka, vrátane:

- žihľavky
- vyrážok s plochými alebo zväčšenými malými červenými bodkami
- citlivosti na slnko

je hlásená približne u 1 z 10 pacientov užívajúcich Aptivus. Niektorí pacienti, u ktorých sa objavila vyrážka, tiež mali:

- bolesť kĺbov alebo znehybnenie
- tlak v krku
- generalizované svrbenie.

U niektorých pacientov v pokročilom štádiu HIV infekcie (AIDS) a s anamnézou oportúnnej infekcie, sa môžu po začatí anti-HIV liečby vyskytnúť znaky a príznaky zápalu z predchádzajúcich infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky vznikajú v dôsledku zlepšenia imunitnej odpovede tela, umožňujúcej telu bojovať s infekciami, ktoré sa predtým neprejavovali zvyčajnými príznakmi. Ak si všimnete akékoľvek príznaky infekcie (napríklad horúčku, zväčšené lymfatické uzliny), prosím informujte okamžite svojho lekára.

Potom, ako začnete užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpíte, sa môžu okrem oportúnnej infekcie objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom prosím bezodkladne svojho lekára, aby ste dostali potrebnú liečbu.

Povedzte lekárovi ak máte mdloby alebo pocit abnormálneho tepu srdca. Aptivus v kombinácii s nízkou dávkou ritonaviru môžu spôsobiť zmeny srdcového rytmu a elektrickej aktivity srdca. Tieto zmeny môžu byť viditeľné na EKG (elektrokardiogramy).

Problémy s kosťami: U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou protívirusovou liečbou, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť, okrem iného, dĺžka kombinovanej protívirusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné potlačenie imunitných reakcií, vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte, prosím, svojho lekára.

Deti

Aptivus mäkké kapsuly nesmú užívať deti mladšie ako 12 rokov.

Staršie osoby

Ak máte viac ako 65 rokov, váš lekár bude postupovať s opatrnosťou pri predpisovaní Aptivusu mäkkých kapsúl a bude starostlivo sledovať vašu liečbu. Tipranavir sa používal u obmedzeného počtu pacientov vo veku 65 rokov alebo starších.

Iné lieky a Aptivus

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi alebo lekárnikovi.

Táto informácia je veľmi dôležitá. Ak užívate ďalšie lieky v tom istom čase ako Aptivus a ritonavir, môže to zosilniť alebo zoslabiť účinok liekov. Tieto účinky sa tiež nazývajú interakcie a môžu viesť k závažným vedľajším účinkom alebo zabrániť náležitej kontrole ďalších ťažkostí, ktoré môžete mať.

Interakcie s ďalšími liekmi HIV:

- etravirín patrí do skupiny HIV liekov nazývaných nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTIs). Užívanie Aptivusu s etravirínom sa neodporúča.
- abakavir a zidovudín. Tieto patria do skupiny HIV liekov nazývaných nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTIs). Váš lekár vám predpíše iba abakavir a zidovudín, ak nemôžete užívať iné NRTIs.
- didanozín: Ak užijete didanozín gastrorezistentné tablety, musíte ich užiť najmenej 2 hodiny pred alebo po užití Aptivusu.
- emtricitabín: Ak užívate emtricitabín, majú sa pred začatím liečby Aptivusom skontrolovať funkcie vašich obličiek.
- rilpivirín: Ak užívate rilpivirín, lekár vás bude dôkladne sledovať.
- Proteázové inhibítory (PIs): Užívanie Aptivusu môže spôsobiť významný pokles ďalších HIV proteázových inhibítorov v hladine krvi. Napríklad pokles bude zaznamenaný u proteázových inhibítorov napríklad u amprenaviru, atazanaviru, lopinaviru a sachinaviru. Užívanie Aptivusu s atazanavirom môže spôsobiť dlhodobejšie zvýšenie hladín Aptivusu a ritonaviru v krvi. Váš lekár dôkladne zváži, či vás bude liečiť s kombináciou Aptivusu a týchto proteázových inhibítorov.

Ďalšie lieky s ktorými môže vzniknúť interakcia s Aptivusom:

- perorálna antikoncepcia/hormonálna substitučná liečba (HRT): Ak užívate antikoncepčné tablety na prevenciu otehotnenia, mali by ste používať doplňujúci alebo odlišný druh antikoncepcie (bariérovú antikoncepciu ako napríklad kondómy). Vo všeobecnosti sa neodporúča užívať Aptivus s ritonavírom, spolu s perorálnou antikoncepciou alebo hormonálnou substitučnou liečbou (HRT). Musíte sa poradiť s vaším lekárom, ak si želáte pokračovať v užívaní perorálnej antikoncepcie alebo HRT. Ak užívate perorálnu antikoncepciu alebo HRT, máte zvýšené riziko výskytu kožnej vyrážky počas užívania Aptivusu. Ak sa vyskytne vyrážka, je obvykle mierna až stredne závažná. Povedzte to vášmu lekárovi, keďže môže byť potrebné dočasne prerušiť užívanie buď Aptivusu alebo perorálnej antikoncepcie alebo HRT.
- karbamazepín, fenobarbital a fenytoín (používané na liečbu epilepsie). Tieto lieky môžu znižovať účinnosť Aptivusu.
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (lieky používané na vyvolanie a udržanie erekcie). Účinok sildenafilu a vardenafilu bude pravdepodobne zvýšený, ak sa užíva s Aptivusom. Tadalafil sa nemá predpísať ak sa Aptivus užíva 7 alebo viac dní.
- omeprazol, ezomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (inhibítory protónovej pumpy používané na zníženie tvorby žalúdočnej kyseliny)
- metronidazol (používa sa na liečbu infekcií)
- disulfiram (používa sa na liečbu alkoholovej závislosti)
- buprenorfín/naloxón (lieky používané na liečbu závažnej bolesti)
- cyklosporín, takrolimus, sirolimus (používajú sa na prevenciu odvrhnutia orgánov (potláčajú imunitný systém))
- warfarín (používa sa na liečbu a prevenciu trombózy)
- digoxín (používa sa na liečbu srdcových arytmií a zlyhania srdca)
- liekmi proti plesňovým infekciám vrátane flukonazolu, itrakonazolu, ketokonazolu alebo varikonazolu

Nasledujúce lieky sa neodporúčajú:

- flutikazón (používa sa na liečbu astmy)
- atorvastatín (požívaný na zníženie cholesterolu v krvi)
- salmeterol (používa sa na dosiahnutie dlhodobej kontroly astmy, zabránenie bronchospazmov pri chronickej obštrukčnej chorobe pľúc)
- bosentan (používa sa na liečbu pľúcnej tepnovej hypertenzie)
- halofantrínu alebo lumefantrínu (používa sa na liečbu malárie)
- tolterodínu (používa sa na liečbu hyperaktívneho močového mechúra (s príznakmi častého močenia, nutkavého močenia alebo náhleho úniku moču))
- boceprevir a telaprevir (používajú sa na liečbu hepatitídy C)
- kobicistat a lieky s obsahom kobicistatu (používajú sa na zvýšenie účinnosti HIV liekov).

Aptivus môže spôsobiť stratu účinnosti niektorých liekov, vrátane:

- metadonu, meperidínu (petidínu), používané ako náhrada morfinu

Váš lekár môže zvýšiť alebo znížiť dávku iných liekov, ktoré užívate spolu s Aptivusom. Patrí sem napríklad:

- rifabutín a klaritromycín (antibiotiká)
- teofylín (používa sa na liečbu astmy)
- dezipramín, trazodon a bupropión (používa sa na liečbu depresie; bupropión sa tiež používa na odvykanie od fajčenia)
- midazolam (keď je podaná injekcia); midazolam je sedatívum používané na liečbu úzkosti a nespavosti
- rosuvastatín alebo pravastatín (používajú sa na zníženie cholesterolu v krvi)
- kolchicín (používa sa na liečbu dny pri normálnej funkcii obličiek a pečene).

Ak užívate antacidá na báze hliníka alebo horčíka (používajú sa na liečbu dyspepsie /gastroezofagálneho refluxu)), časový interval medzi Aptivusom a antacidami má byť najmenej dve hodiny.

Povedzte svojmu lekárovi, ak užívate lieky proti zrážaniu krvi alebo ak užívate vitamín E. V takýchto prípadoch môže váš lekár považovať za potrebné urobiť určité preventívne opatrenia.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Nie je známe či sa Aptivus môže bezpečne užívať v priebehu tehotenstva. Nesmiete dojčiť vaše dieťa, pretože sa dieťa môže nainfikovať infekciou HIV cez materské mlieko. Pozrite tiež časť 2 „Perorálna antikoncepcia/hormonálna substitučná liečba (HRT)“.

Aptivus obsahuje veľmi malé množstvo alkoholu (pozrite si *Aptivus kapsuly obsahujú etanol*).

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Niektoré vedľajšie účinky Aptivusu môžu ovplyvňovať vašu schopnosť viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje (napr. závraty, ospalivosť). Ak pocítite takéto účinky, nesmiete viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

Aptivus kapsuly obsahujú etanol, ricínoleoylmakrogol-glycerol a sorbitol (E420)

Aptivus obsahuje 7% etanolu (alkohol), t.j. viac ako 400 mg v dennej dávke, čo je ekvivalentné 8 ml piva, alebo menej ako 4 ml vína. Je to škodlivé pre tých, ktorí trpia alkoholizmom. Treba to vziať do úvahy u tehotných a dojčiacich žien, detí a vysoko rizikových skupín ako sú pacienti s ochorením pečene alebo epilepsiou.

Aptivus tiež obsahuje ricínoleoylmakrogol-glycerol, ktorý môže spôsobiť žalúdočné ťažkosti alebo hnačku.

Tento liek obsahuje sorbitol. Ak vám váš lekár už niekedy povedal, že trpíte neznášanlivosťou niektorých cukrov, kontaktujte svojho lekára predtým ako užijete tento liek.

3. Ako užívať Aptivus

Vždy užívajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho lekára alebo lekárnika. Aptivus musíte užívať spolu s ritonavírom.

Odporúčaná dávka pre dospelých alebo dospievajúcich 12 ročných a starších je:

- 500 mg (dve 250 mg kapsuly) Aptivusu spolu s
 - 200 mg (dve 100 mg kapsuly) ritonavíru
- dvakrát denne s jedlom.

Na vnútorné použitie.

Aptivus kapsuly sa majú užívať s jedlom.

Vždy užívajte tento liek v kombinácii s ďalšími antiretrovírusovými liekmi. Musíte nasledovať inštrukcie uvedené v Písomných informáciách týchto liekov.

Musíte pokračovať v užívaní Aptivusu tak dlho, ako vám doporučil váš lekár.

Ak užijete viac Aptivusu, ako máte

Informujte čo najskôr ako je to možné svojho lekára, v prípade, že ste užili viac ako predpísanú dávku Aptivusu.

Ak zabudnete užiť Aptivus

Ak sa užitie dávky Aptivusu alebo ritonavíru oneskorí o viac ako 5 hodín, počkajte a potom v riadnom čase užite ďalšiu dávku Aptivusu a ritonavíru. Ak sa užitie dávky Aptivusu a/alebo ritonavíru oneskorí o menej ako 5 hodín, ihneď užite oneskorenú dávku. Potom užite ďalšiu dávku Aptivusu a ritonavíru v riadnom čase.

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Aptivus

Ukázalo sa, že užitím všetkých dávok v príslušnom čase sa:

- výrazne zvyšuje účinnosť kombinácie antiretrovírusových liekov
- znižuje sa riziko Vašej HIV rezistencie k antiretrovírusovým liekom

Preto je dôležité, aby ste správne pokračovali v užívaní Aptivusu ako je vyššie uvedené. Neprerušujte užívanie Aptivusu, pokiaľ vám váš lekár nedá inštrukcie tak urobiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Váš lekár vás bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejaví u každého.

Môže byť zložitý stanoviť rozdiel medzi:

- vedľajšími účinkami spôsobenými Aptivusom
- vedľajšími účinkami spôsobenými ďalšími liekmi, ktoré ste tiež užívali
- komplikáciami HIV infekcie.

Z tohto dôvodu je veľmi dôležité, aby ste pri akýchkoľvek zmenách vášho zdravotného stavu informovali svojho lekára.

Závažné vedľajšie účinky spojené s užívaním Aptivusu:

- Abnormálna funkcia pečene
 - Hepatitída (zápal pečene) a tuky v pečeni
 - Zlyhanie pečene. Môže viesť k smrti.
 - Zvýšené hladiny bilirubínu v krvi (odpadový produkt hemoglobínu)Musíte informovať svojho lekára, ak pociťujete:
 - Stratu chuti do jedla
 - Nevoľnosť (žalúdočné ťažkosti)
 - Vracanie a/alebo žltackuktoré môžu byť príznakmi abnormálnej funkcie pečene
- Krvácanie
 - *Krvácanie do mozgu. Môže viesť k trvalému postihnutiu alebo smrti, takéto prípady sa vyskytli v klinickom sledovaní u niektorých pacientov liečených Aptivusom. U väčšiny týchto pacientov krvácanie malo iné príčiny. Napríklad mali ďalšie lekárske nálezy alebo dostávali ďalšie lieky, ktoré mohli spôsobiť krvácanie.

Možné vedľajšie účinky:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- Hnačka
- Nevoľnosť (žalúdočné ťažkosti).

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- Vracanie
- Bolesť brucha (bolesť žalúdka)
- Plynatosť (častejšie uvoľňovanie plynov)
- Únava
- Bolesť hlavy
- Mierne vyrážky napr. žihľavka, ploché vyrážky alebo zväčšené malé červené bodky
- Zvýšenie hladiny tukov (lipidov) v krvi
- Porucha trávenia.

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- Zníženie počtu červených a bielych krviniek
- Zníženie počtu krvných doštičiek
- Alergické reakcie (precitlivosť)
- Zníženie chuti do jedla
- Cukrovka
- Zvýšenie hladiny cukru v krvi
- Zvýšenie hladiny cholesterolu v krvi
- Nespavosť a iné poruchy spánku
- Ospanlivosť
- Závraty
- Necitlivosť a/alebo brnenie a/alebo bolesť v nohách alebo rukách
- Ťažkosti s dýchaním
- Pálenie záhy
- Zápal pankreasu
- Zápal kože
- Svrbenie
- Svalové kŕče
- Bolesť svalov
- Zlyhanie obličky
- Príznaky ako pri chrípke (pocity ako pri chorobe)

- Horúčka
- Strata hmotnosti
- Zvýšenie hladiny pankreatického enzýmu amylázy (enzýmu podžalúdkovej žľazy) v krvi
- Zvýšenie aktivity pečenej enzýmov
- Zápal pečene s poškodením pečenej buniek v dôsledku účinku toxínu

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb

- Zlyhanie pečene (aj končiace úmrtím)
- Zápal pečene
- Stukovatená pečeň
- Zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi (odpadový produkt hemoglobínu)
- Dehydratácia (keď telo nemá dostatok vody)
- Stenčovanie tváre
- Krvácanie do mozgu* (pozri vyššie)
- Zvýšenie hladiny pankreatického enzýmu lipázy (enzýmu podžalúdkovej žľazy) v krvi

Ďalšie informácie o možných vedľajších účinkoch spojených s kombinovanou antiretrovírusovou liečbou:

- Krvácanie
 - Zvýšené krvácanie. Ak máte hemofiliu typu A a B, môže sa vám objaviť zvýšené krvácanie. Krvácanie sa môže vyskytnúť na koži alebo v kĺbe. Ak trpíte zvýšeným krvácaním, okamžite informujte svojho lekára.

Poruchy svalov

Boli hlásené bolesti svalov, citlivosť alebo slabosť. Tieto sa vyskytli hlavne, keď sa Aptivus alebo ďalšie proteázové inhibítory užívali spolu s nukleozidovými analógmi. Len v zriedkavých prípadoch boli tieto ochorenia svalov vážne, týkajúce sa poruchy svalového tkaniva (rabdomyolýza).

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospelých

Najčastejšie vedľajšie účinky boli vo všeobecnosti podobné tým, ktoré sú uvedené u dospelých. Vracanie, vyrážka a horúčka sa pozorovali častejšie u detí ako u dospelých.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na [národné centrum hlásenia uvedené v Prilohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Aptivus

Tento liek uchovávajú mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajú v chladničke (pri teplote 2 °C do 8 °C). Po otvorení musí byť obsah fľaše použitý do 60 dní (uchovávajú pri teplote nižšej ako 25 °C). Napíšte dátum otvorenia fľaše na štítok a/alebo na škatuľu lieku.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Aptivus obsahuje

- Liečivo je tipranavir. Každá kapsula obsahuje 250 mg tipranaviru.
- Ďalšie zložky sú ricínoleoylmakrogol-glycerol, etanol (alkohol), mono/diglyceridy kyseliny kaprylovej/kaprínovej, propylénglykol, voda čistená, trometamol a propylgalát. Obal kapsuly obsahuje želatínu, červený oxid železitý, propylénglykol, vodu čistenú, osobitnú sorbitol-glycerolovú zmes (d-sorbitol, 1,4-sorbitan, manitol a glycerol) a oxid titaničitý. Čierny tlačiarenský atrament obsahuje propylénglykol, čierny oxid železitý, ftalát polyvinylacetátu, makrogol a hydroxid amónny.

Ako vyzerá Aptivus a obsah balenia

Aptivus mäkké kapsuly sú ružovej farby, podlhovasté, mäkké želatínové kapsuly s čierne vytlačeným nápisom „TPV 250“. Každá Aptivus kapsula obsahuje 250 mg liečiva tipranavir. Aptivus je dodávaný vo fľašiach obsahujúcich 120 kapsúl.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

Písomná informácia pre používateľa

Aptivus 100 mg/ml perorálny roztok tipranavir

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako vaše dieťa začne užívať tento liek, pretože obsahuje pre vaše dieťa dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, prosím, obráťte sa na svojho detského lekára alebo lekárnika.
- Tento liek bol predpísaný iba vášmu dieťaťu. Nedávajte ho nikomu inému. Môže mu uškodiť, dokonca aj vtedy, ak má rovnaké prejavy ochorenia ako vaše dieťa.
- Ak sa u vášho dieťaťa vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho detského lekára alebo lekárnika. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je Aptivus a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa užije Aptivus
3. Ako užívať Aptivus
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať Aptivus
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je Aptivus a na čo sa používa

Aptivus obsahuje liečivo tipranavir. Ten patrí do skupiny liekov nazývaných inhibítory proteáz a používajú sa na liečbu infekcie ľudského vírusu imunitnej nedostatočnosti (HIV). Blokuje enzým, ktorý sa nazýva proteáza, ktorý spolupracuje na rozmnožovaní sa HIV. Keď sa enzým zablokuje, vírus sa nerozmnožuje normálnym spôsobom, čo spomaľuje infekciu. Vaše dieťa Aptivus musí užívať spoločne s:

- nízkou dávkou ritonaviru (tá pomôže dosiahnuť Aptivusu dostatočne vysokú hladinu v krvi vášho dieťaťa)
- ďalšími HIV liekmi. Váš detský lekár, spoločne s vami, rozhodne, ktoré z ďalších liekov bude vaše dieťa užívať. Závisí to napríklad od:
 - ktoré ďalšie lieky už užíva vaše dieťa na HIV
 - na ktoré lieky je HIV u vášho dieťaťa rezistentné. Ak je HIV u neho rezistentné na niektoré HIV lieky, to znamená že liek nebude správne účinkovať alebo nebude účinkovať vôbec.

Aptivus sa špecificky používa na liečbu HIV infekcie, ktorá je rezistentná na väčšinu ďalších inhibítorov proteáz. Pred začatím liečby váš detský lekár odoberie vzorku krvi na zistenie rezistencie HIV u vášho dieťaťa. Tieto testy potvrdia či je HIV u vášho dieťaťa rezistentné na väčšinu ďalších inhibítorov proteáz. Preto je liečba Aptivusom pre vaše dieťa vhodná. Liečba Aptivusom sa nemá používať ak vaše dieťa nikdy nedostávalo antiretrovírusovú liečbu alebo je dostupná iná alternatíva antiretrovírusovej liečby.

Aptivus perorálny roztok je určený pre:

- deti od 2 do 12 rokov

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vaše dieťa užije Aptivus

Vaše dieťa musí Aptivus užívať v kombinácii s nízkou dávkou ritonaviru a ostatnými antiretrovirovými liekmi. Preto je dôležité, aby ste tiež vedeli o týchto liekoch. Preto si pozorne prečítajte Písomné informácie o ritonavire a ďalších antiretrovirových liekoch vášho dieťaťa. Ak máte akékoľvek ďalšie otázky ohľadom ritonaviru alebo ostatných predpísaných liekov pre vaše dieťa, prosím, opýtajte sa svojho detského lekára alebo lekárnika.

Neužívajte Aptivus

- ak je vaše dieťa alergické na tipranavir alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6).
- ak má vaše dieťa stredne ťažké až závažné problémy s pečeňou. Váš detský lekár mu odoberie vzorky krvi na otestovanie správnej činnosti jeho pečene (funkcie jeho pečene). V závislosti od funkcie jeho pečene, môže mať odloženú alebo zastavenú liečbu Aptivusom.
- ak vaše dieťa v súčasnosti užíva lieky obsahujúce:
 - rifampicín (používa sa na liečbu tuberkulózy)
 - cisaprid (používa sa na liečbu žalúdočných problémov)
 - pimozid alebo sertindol (používa sa na liečbu schizofrénie)
 - kvetiapín (používaný na liečbu schizofrénie, bipolárnej depresie a veľkej depresívnej poruchy)
 - lurasidón (používa sa na liečbu schizofrénie)
 - triazolam alebo perorálne midazolam (užívaný ústami). Tieto lieky sú používané na liečbu úzkosti alebo porúch spánku.
 - deriváty ergotamínu (používané na liečbu bolesti hlavy)
 - astemizol alebo terfenadín (používané na liečbu alergií alebo sennej nádchy)
 - simvastatín alebo lovastatín (používané na zníženie cholesterolu v krvi)
 - amiodaron, bepridil, flekainid, propafenón alebo chinidín (používané pri ochoreniach srdca),
 - metoprolol (používa sa na liečbu srdcového zlyhania)
 - alfuzosín a sildenafil (ak sa používajú na liečbu zriedkavého ochorenia krvných ciev charakterizovaného zvýšeným tlakom v pľúcnej tepne)
 - kolchicín (ak sa používa na liečbu dny u pacientov s ochorením obličiek alebo pečene).

Vaše dieťa nesmie užívať lieky obsahujúce ľubovník bodkovaný (rastlinný prípravok na depresie). Môže to brániť Aptivusu v správnom účinku.

Upozornenia a opatrenia

Predtým, ako podáte Aptivus vášmu dieťaťu, obráťte sa na svojho detského lekára alebo lekárnika.

Povedzte svojmu detskému lekárovi, ak vaše dieťa má:

- hemofiliu typu A alebo B
- cukrovku
- ochorenie pečene.

Ak vaše dieťa má:

- zvýšené výsledky funkčných pečeňových testov
- infekčnú hepatitídu B alebo C

vaše dieťa má zvýšené riziko závažného a potenciálne smrteľného zlyhania pečene pri užívaní antiretrovirovej liečby, vrátane Aptivusu. Váš detský lekár bude sledovať krvnými testmi funkciu jeho pečene pred a počas liečby Aptivusom. Ak má ochorenie pečene alebo hepatitídu, váš detský lekár rozhodne o potrebe dodatočného vyšetrenia. Musíte čo najskôr informovať svojho detského lekára, ak spozorujete u vášho dieťaťa znaky alebo príznaky hepatitídy:

- horúčka
- nevoľnosť (celkový pocit choroby)
- nevoľnosť (žalúdočné ťažkosti)
- vracanie

- bolesť brucha
- únava
- žltacka (zožltnutie kože alebo očných bielok).

Aptivus nie je liečba HIV infekcie:

Musíte si uvedomiť, že sa u vášho dieťaťa môžu ďalej prejavovať infekcie a iné ochorenia súvisiace s ochorením HIV. Preto musíte byť v pravidelnom kontakte s vaším detským lekárom. Infekciu HIV môže vaše dieťa preniesť aj napriek tomu, že užíva tento liek, hoci účinná antiretrovírusová liečba toto riziko znižuje.

Porozprávajte sa s lekárom vášho dieťaťa o opatreniach potrebných na zabránenie nakazeniu iných ľudí.

Vyrážka:

Malá až stredná vyrážka, vrátane:

- žihľavky
- vyrážok s plochými alebo zväčšenými malými červenými pluzgierikmi
- citlivosti na slnko

je hlásená približne u 1 z 10 pacientov užívajúcich Aptivus. Niektorí pacienti, u ktorých sa objavila vyrážka, tiež mali:

- bolesť kĺbov alebo znehybnenie
- tlak v krku
- generalizované svrbenie.

U niektorých pacientov v pokročilom štádiu HIV infekcie (AIDS) a s anamnézou oportúnnej infekcie, sa môžu po začatí anti-HIV liečby vyskytnúť znaky a príznaky zápalu z predchádzajúcich infekcií. Predpokladá sa, že tieto príznaky vznikajú v dôsledku zlepšenia imunitnej odpovede tela, umožňujúcej telu bojovať s infekciami, ktoré sa predtým neprejavovali zvyčajnými príznakmi. Ak si všimnete akékoľvek príznaky infekcie (napríklad horúčku, zväčšené lymfatické uzliny), prosím informujte okamžite svojho detského lekára.

Potom, ako vaše dieťa začne užívať lieky na liečbu infekcie HIV, ktorou trpí vaše dieťa, sa môžu okrem oportúnnej infekcie objaviť poruchy imunitného systému (ochorenie, ktoré sa objavuje, keď imunitný systém napáda zdravé telesné tkanivo). Poruchy imunitného systému sa môžu vyskytnúť mnoho mesiacov po začatí liečby. Ak zaznamenáte akékoľvek príznaky infekcie alebo nejaké ďalšie príznaky ako je svalová slabosť, slabosť začínajúca v rukách a chodidlách, ktorá sa posúva smerom nahor k trupu, palpitácie, tremor alebo hyperaktivitu, informujte o tom prosím bezodkladne vášho detského lekára, aby vaše dieťa dostalo potrebnú liečbu.

Povedzte vášmu detskému lekárovi ak má vaše dieťa mdloby alebo pocit abnormálneho tepu srdca. Aptivus v kombinácii s nízkou dávkou ritonaviru môžu spôsobiť vášmu dieťaťu zmeny srdcového rytmu a elektrickej aktivity srdca. Tieto zmeny môžu byť viditeľné na EKG (elektrokardiogramy).

Problémy s kosťami: U niektorých pacientov, ktorí sú liečení kombinovanou protívirusovou liečbou, sa môže rozvinúť ochorenie kostí nazývané osteonekróza (odumretie kostného tkaniva spôsobené prerušením prísunu krvi do kosti). Niektoré z mnohých rizikových faktorov pre rozvoj tohto ochorenia môžu byť, okrem iného, dĺžka kombinovanej protívirusovej liečby, používanie kortikosteroidov, konzumácia alkoholu, závažné potlačenie imunitných reakcií, vyšší index telesnej hmotnosti. Prejavmi osteonekrózy sú stuhnutosť kĺbov, bolesť kĺbov (hlavne bedra, kolena a ramena) a ťažkosti pri pohybe. Ak spozorujete niektorý z týchto príznakov, informujte, prosím, svojho detského lekára.

Deti a dospievajúci

Aptivus nesmú užívať, ani deti mladšie ako 2 rokov, ani 12-roční alebo starší mladiství.

Aptivus perorálny roztok obsahuje vitamín E. Vaše dieťa nesmie užívať žiadny doplnkový vitamín E.

Iné lieky a Aptivus

Ak vaše dieťa teraz užíva alebo v poslednom čase užívalo, či práve bude užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu detskému lekárovi alebo lekárnikovi.

Táto informácia je veľmi dôležitá. Ak vaše dieťa užíva ďalšie lieky v tom istom čase ako Aptivus a ritonavir, môže to zosilniť alebo zoslabiť účinok liekov. Tieto účinky sa tiež nazývajú interakcie a môžu viesť k závažným vedľajším účinkom alebo zabrániť náležitej kontrole ďalších ťažkostí, ktoré môže mať vaše dieťa.

Interakcie s ďalšími liekmi HIV:

- etravirín patrí do skupiny HIV liekov nazývaných nenukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NNRTIs). Užívanie Aptivusu s etravirínom sa neodporúča.
- abakavir a zidovudin. Tieto patria do skupiny HIV liekov nazývaných nukleozidové inhibítory reverznej transkriptázy (NRTIs). Váš detský lekár predpíše vášmu dieťaťu iba abakavir a zidovudin, ak nemôžete užívať iné NRTIs.
- didanozín: Ak Vaše dieťa užije didanozín gastrorezistentné tablety, musí ich užiť najmenej 2 hodiny pred alebo po užití Aptivusu.
- emtricitabín: Ak užívate emtricitabín, majú sa pred začatím liečby Aptivusom skontrolovať funkcie vašich obličiek.
-
- rilpivirín: Ak užívate rilpivirín, lekár vás bude dôkladne sledovať.
- Proteázové inhibítory (PIs): Užívanie Aptivusu môže spôsobiť významný pokles ďalších HIV inhibítorov proteázy v hladine krvi. Napríklad pokles bude zaznamenaný u inhibítorov proteázy napríklad u amprenaviru, atazanaviru, lopinaviru a sachinaviru. Užívanie Aptivusu s atazanavirom môže spôsobiť dlhodobejšie zvýšenie hladín Aptivusu a ritonaviru v krvi. Váš detský lekár dôkladne zväží, či vaše dieťa bude liečiť s kombináciou Aptivusu a týchto inhibítorov proteázy.

Ďalšie lieky s ktorými môže vzniknúť interakcia s Aptivusom:

- perorálna antikoncepcia/hormonálna substitučná liečba (HRT): Ak vaše dieťa užíva antikoncepčné tablety na prevenciu otehotnenia, malo by používať doplňujúci alebo odlišný druh antikoncepcie (bariérovú antikoncepciu ako napríklad kondómy). Vo všeobecnosti sa neodporúča užívať Aptivus s ritonavírom, spolu s perorálnou antikoncepciou alebo hormonálnou substitučnou liečbou (HRT). Musíte sa poradiť s vašim detským lekárom, ak si želá pokračovať v užívaní perorálnej antikoncepcie alebo HRT. Ak užíva perorálnu antikoncepciu alebo HRT, má zvýšené riziko výskytu kožnej vyrážky počas užívania Aptivusu. Ak sa vyskytne vyrážka, je obvykle mierna až nevýrazná. Povedzte to vášmu detskému lekárovi, nakoľko môže byť potrebné dočasne prerušiť užívanie buď Aptivusu alebo perorálnej antikoncepcie alebo HRT.
- karbamazepín, fenobarbital a fenytoín (používané na liečbu epilepsie). Tieto lieky môžu znižovať účinnosť Aptivusu.
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (lieky používané na vyvolanie a udržanie erekcie). Účinok sildenafilu a vardenafilu bude pravdepodobne zvýšený, ak sa užíva s Aptivusom. Tadalafil sa nemá predpísať ak sa Aptivus užíva 7 alebo viac dní.
- omeprazol, ezomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol (inhibítory protónovej pumpy používané na redukciu tvorby žalúdočnej kyseliny)
- metronidazol (používa sa na liečbu infekcií)
- disulfiram (používa sa na liečbu alkoholovej závislosti)
- buprenorfín/naloxón (lieky používané na liečbu závažnej bolesti)
- cyklosporín, takrolimus, sirolimus (používajú sa na prevenciu odvrhnutia orgánov (potláčajú imunitný systém))
- warfarín (používa sa na liečbu a prevenciu trombózy)

- digoxín (používa sa na liečbu srdcových arytmií a zlyhania srdca)
- liekmi proti plesňovým infekciám vrátane flukonazolu, itrakonazolu, ketokonazolu alebo varikonazolu

Nasledujúce lieky sa neodporúčajú:

- flutikazón (používa sa na liečbu astmy)
- atorvastatín (používa sa na zníženie cholesterolu v krvi)
- salmeterol (používa sa na dosiahnutie dlhodobej kontroly astmy, zabránenie bronchospazmov pri chronickej obštrukčnej chorobe pľúc)
- bosentan (používa sa na liečbu pľúcnej tepnovej hypertenzie)
- halofantrínu alebo lumefantrínu (používa sa na liečbu malárie)
- tolterodínu (používa sa na liečbu hyperaktívneho močového mechúra (s príznakmi častého močenia, nutkavého močenia alebo náhleho úniku moču))
- boceprevir a telaprevir (používajú sa na liečbu hepatitídy C)
- kobicistat a lieky s obsahom kobicistatu (používajú sa na zvýšenie účinnosti HIV liekov).

Aptivus môže spôsobiť stratu účinnosti niektorých liekov, vrátane:

- metadonu, meperidinu (petidínu), používané ako náhrada morfinu.

Váš detský lekár môže zvýšiť alebo znížiť dávku iných liekov, ktoré užíva vaše dieťa spolu s Aptivusom. Patrí sem napríklad:

- rifabutín a klaritromycín (antibiotiká)
- teofylín (používa sa na liečbu astmy)
- dezipramín, trazodon a bupropión (používa sa na liečbu depresie; bupropión sa tiež používa na odvykanie od fajčenia)
- midazolam (keď je podaná injekcia); midazolam je sedatívum používané na liečbu úzkosti a na spanie
- rosuvastatín alebo pravastatín (používajú sa na zníženie cholesterolu v krvi)
- kolchicín (používa sa na liečbu dny pri normálnej funkcii obličiek a pečene).

Ak vaše dieťa užíva antacidá na báze hliníka alebo horčíka (používajú sa na liečbu dyspepsie /gastroezofageálneho refluxu)), časový interval medzi Aptivusom a antacidami má byť najmenej dve hodiny.

Povedzte svojmu detskému lekárovi, ak vaše dieťa užíva lieky proti zrážaniu krvi alebo ak vaše dieťa užíva vitamín E. V takýchto prípadoch môže váš detský lekár považovať za potrebné urobiť určité preventívne opatrenia.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak je vaša dcéra tehotná alebo dojčí, ak si myslíte, že je vaša dcéra tehotná alebo ak plánuje otehotnieť, poraďte sa so svojím detským lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začne vaša dcéra užívať tento liek. Nie je známe či sa Aptivus môže bezpečne používať v priebehu tehotenstva. Vaša dcéra nesmie dojčiť svoje dieťa, pretože sa dieťa môže nainfikovať infekciou HIV cez materské mlieko. Pozrite si časť 2 „Perorálna antikoncepcia/hormonálna substitučná liečba (HRT)“.

Vedenie vozidla a obsluha strojov

Niektoré vedľajšie účinky Aptivusu môžu ovplyvňovať schopnosť vášho dieťaťa viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje (napr. závraty, ospalivosť). Ak sa to už stalo, nesmie viesť vozidlo alebo obsluhovať stroje.

3. Ako užívať Aptivus

Vždy podávajte svojmu dieťaťu tento liek presne tak, ako to doporučil lekár. Ak si nie ste ničím istý, overte si to u svojho detského lekára alebo lekárnika. Vaše dieťa musí užívať Aptivus spolu s rítonavirom.

Aptivus perorálny roztok sa má užívať spolu s jedlom.

Zvyčajnú dávku pre deti vo veku 2 až 12 rokov stanoví lekár. Výpočet je založený na ploche povrchu detského tela v m². Dávka u detí nesmie prekročiť 5 ml (500 mg) dvakrát denne, Uistite sa, že vás detský lekár zreteľne informoval o tom aká je správna dávka pre vaše dieťa.

Presnú dávku musíte odmerať použitím priloženej odmernej striekačky a adaptéra nasledujúcim spôsobom:

1. Skontrolujte, či je perorálny roztok číry (pozri nižšie).
2. Otvorte fľašu stlačením uzáveru smerom dole a jeho pootočením proti smeru hodinových ručičiek.
3. Odstráňte uzáver chrániaci vrch perorálnej striekačky (uzáver nie je pripevnený pri prvom použití striekačky).
4. Zasuňte perorálnu striekačku do adaptéra v hrdle fľaše. Ubezpečte sa, že perorálna striekačka je vložená tesne. Maximálny objem, ktorý je možné jednorazovo odmerať je 5 ml (rovnajúce sa 500 mg tipranaviru), čo je maximálna jednotlivá dávka pre dieťa s BSA (vypočítané na základe plochy povrchu tela) >1,33 m².
5. Otočte fľašu hore dnom a jemne do nej natiahnite potrebné množstvo perorálneho roztoku Aptivusu.
6. Jemne vyprázdňte perorálny roztok Aptivusu zo striekačky do úst vášmu dieťaťu.
7. Po použití perorálnej striekačky opätovne nasadzte uzáver chrániaci vrch striekačky.

Pred podaním Aptivusu treba skontrolovať, či je perorálny roztok číry. Kryštálky možno spozorovať ako tenkú papierovú vrstvu na dne fľaše, ak sa fľaša uskladňuje vo zvislej polohe. Na dne fľaše môžu byť prítomné ďalšie častice. Malé množstvo kryštálikov neovplyvňuje silu alebo bezpečnosť lieku pre vaše dieťa.

Čo najskôr musíte vrátiť fľašu lekárnikovi alebo vášmu detskému lekárovi na výmenu, ak:

- ak je na dne fľaše viac ako jedna tenká vrstva kryštálikov, alebo
- ak si nie ste istý množstvom kryštálikov, ktoré pozorujete, alebo
- ak sú viditeľné nejaké ďalšie častice.

Do výmeny fľaše, prosím, pokračujte v podávaní obvyklej dávky perorálneho roztoku Aptivus vášmu dieťaťu.

Vaše dieťa vždy musí užívať Aptivus v kombinácii s ďalšími antiretrovírusovými liekmi. Pri užívaní týchto liekov musí dodržiavať pokyny uvedené v Písomných informáciách týchto liekov.

Vaše dieťa musí pokračovať v užívaní perorálneho roztoku Aptivus tak dlho, ako mu doporučil váš detský lekár. Vo veku 12 rokov, deti liečené Aptivusom, majú prejsť z perorálneho roztoku na kapsuly.

Ak vaše dieťa užije viac Aptivusu, ako má

Informujte čo najskôr ako je to možné svojho detského lekára, v prípade, že vaše dieťa užilo viac ako predpísanú dávku Aptivusu.

Ak vaše dieťa zabudne užiť Aptivus

Ak u vášho dieťaťa oneskorí užitie dávky Aptivusu alebo ritonaviru o viac ako 5 hodín, počkajte a potom v riadnom čase podajte ďalšiu dávku Aptivusu a ritonaviru. Ak u vášho dieťaťa oneskorí užitie dávky Aptivusu a/alebo ritonaviru o menej ako 5 hodín, ihneď podajte oneskorenú dávku. Potom podajte ďalšiu dávku Aptivusu a ritonaviru v riadnom čase.

Nepodávajte dvojnásobnú dávku aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak vaše dieťa prestane užívať Aptivus

Ukázalo sa, že užitím všetkých dávok v príslušnom čase sa:

- výrazne zvyšuje účinnosť kombinácie antiretrovírusových liekov
- znižuje sa riziko jeho/jej HIV rezistencie k antiretrovírusovým liekom

Preto je dôležité, aby vaše dieťa správne pokračovalo v užívaní Aptivusu tak ako je uvedené vyššie. Vaše dieťa NESMIE prerušiť užívanie Aptivusu pokiaľ váš detský lekár nedá inštrukcie tak urobiť.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho detského lekára alebo lekárnika.

4. Možné vedľajšie účinky

Počas liečby infekcie HIV môže dôjsť k zvýšeniu telesnej hmotnosti a hladín lipidov a glukózy v krvi. Toto čiastočne súvisí so zlepšeným zdravotným stavom a so životným štýlom a v prípade hladín lipidov v krvi to niekedy súvisí so samotnými liekmi proti infekcii HIV. Lekár vášho dieťaťa ho bude vyšetrovať kvôli týmto zmenám.

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Môže byť zložité stanoviť rozdiel medzi:

- vedľajšími účinkami spôsobenými Aptivusom
- vedľajšími účinkami spôsobenými ďalšími liekmi, ktoré tiež vaše dieťa užívalo
- komplikáciami HIV infekcie.

Z tohto dôvodu je veľmi dôležité, aby ste pri akýchkoľvek zmenách zdravotného stavu vášho dieťaťa informovali svojho detského lekára.

Závažné vedľajšie účinky spojené s užívaním Aptivusu:

- Abnormálna funkcia pečene
 - Hepatitída (zápal pečene) a tuky v pečeni
 - Zlyhanie pečene. Môže viesť k smrti.
 - Zvýšené hladiny bilirubínu v krvi (odpadový produkt hemoglobínu)Musíte informovať svojho detského lekára, ak pociťujete:
 - Stratu chuti do jedla
 - Nevoľnosť (žalúdočné ťažkosti)
 - Vracanie a/alebo žltáčkuktoré môžu byť príznakmi abnormálnej funkcie pečene
- Krvácanie
 - *Krvácanie do mozgu. Môže viesť k trvalému postihnutiu alebo smrti, takéto prípady sa vyskytli v klinickom sledovaní u niektorých pacientov liečených Aptivusom. U väčšiny týchto pacientov krvácanie malo iné príčiny. Napríklad mali ďalšie lekárske nálezy alebo dostávali ďalšie lieky, ktoré mohli spôsobiť krvácanie.

Možné vedľajšie účinky:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- Hnačka
- Nevoľnosť (žalúdočné ťažkosti)

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

- Vracanie
- Bolesť brucha (bolesť žalúdka)
- Plynatosť (častejšie uvoľňovanie plynov)
- Únava
- Bolesť hlavy
- Mierne vyrážky napr. žihľavka, ploché vyrážky alebo zväčšené malé červené bodky
- Zvýšenie hladiny tukov (lipidov) v krvi
- Porucha trávenia

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

- Zníženie počtu červených a bielych krviniek
- Zníženie počtu krvných doštičiek
- Alergické reakcie (precitlivosť)
- Zníženie chuti do jedla
- Cukrovka
- Zvýšenie hladiny cukru v krvi
- Zvýšenie hladiny cholesterolu v krvi
- Nespavosť a iné poruchy spánku
- Ospanlivosť
- Závraty
- Necitlivosť a/alebo brnenie a/alebo bolesť v nohách alebo rukách
- Ťažkosti s dýchaním
- Pálenie záhy
- Zápal pankreasu
- Zápal kože
- Svrbenie
- Svalové kŕče
- Bolesť svalov
- Zlyhanie obličky
- Príznaky ako pri chrípke (pocity ako pri chorobe)
- Horúčka
- Strata hmotnosti
- Zvýšenie hladiny pankreatického enzýmu amylázy (enzýmu podžalúdkovej žľazy) v krvi
- Zvýšenie aktivity pečenej enzýmov
- Zápal pečene s poškodením pečenej buniek v dôsledku účinku toxínu

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb

- Zlyhanie pečene (aj končiace úmrtím)
- Zápal pečene
- Stukovatená pečeň
- Zvýšenie hladiny bilirubínu v krvi (odpadový produkt hemoglobínu)
- Dehydratácia (keď telo nemá dostatok vody)
- Stenčovanie tváre
- Krvácanie do mozgu* (pozri vyššie)
- Zvýšenie hladiny pankreatického enzýmu lipázy (enzýmu podžalúdkovej žľazy) v krvi

Ďalšie informácie o možných vedľajších účinkoch spojených s kombinovanou antiretrovírusovou liečbou:

- Krvácanie
 - Zvýšené krvácanie. Ak vaše dieťa má hemofíliu typu A a B, môže sa mu objaviť zvýšené krvácanie. Krvácanie sa môže vyskytnúť na koži alebo v kĺbe. Ak trpí zvýšeným krvácaním, okamžite informujte svojho detského lekára.

Poruchy svalov

Boli hlásené bolesti svalov, citlivosť alebo slabosť. Tieto sa vyskytli hlavne, keď sa Aptivus alebo ďalšie inhibítory proteáz užívali spolu s nukleozidovými analógmi. Len v zriedkavých prípadoch boli tieto ochorenia svalov vážne, týkajúce sa poruchy svalového tkaniva (rabdomyolýza).

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

Najčastejšie vedľajšie účinky boli vo všeobecnosti podobné tým, ktoré sú uvedené u dospelých. Vracanie, vyrážka a horúčka sa pozorovali častejšie u detí ako u dospelých.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára alebo lekárnik. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie

účinky môžete hlásiť aj priamo na **národné centrum hlásenia** uvedené v [Prílohe V](#). Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať Aptivus

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na fľaši po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Uchovávajte pri teplote nad 15°C. Neuchovávajte v chladničke alebo v mrazničke.

Po otvorení fľaše má Vaše dieťa liek užiť do 60 dní. Napíšte dátum otvorenia fľaše na štítok a/alebo na škatuľku lieku. Uchovávajte fľašu vo vonkajšom obale.

Ak spozorujete viac tenkých vrstiev kryštálikov na dne fľaše, musíte:

- podať ďalšiu dávku
- vrátiť fľašu čo najskôr do lekárne alebo lekárovi na výmenu za novú náhradu.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Aptivus obsahuje

- Liečivo je tipranavir. Každý ml obsahuje 100 mg tipranaviru.
- Ďalšie zložky sú makrogol, vitamín E, polyetylén glykol sukcinát, čistená voda, propylén glykol, mono/diglyceridy kyseliny kaprylovej/kaprínovej, sukralóza, kyselina askorbová, príchuť mätového a karamelového masla.

Ako vyzerá Aptivus a obsah balenia

Aptivus perorálny roztok je číra žltá tekutina.

Aptivus perorálny roztok je dodávaný v sklenených fľašiach jantárovej farby obsahujúcich 95 ml perorálneho roztoku. Pridané sú: 5 ml perorálna striekačka a adaptér na dávkovanie.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

Boehringer Ingelheim International GmbH
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Výrobca

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
D-55216 Ingelheim nad Rýnom
Nemecko

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v {MM/RRRR}

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.