

PRILOG I.
SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Aptivus 250 mg meke kapsule

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna meka kapsula sadrži 250 mg tipranavira.

Pomoćne tvari s poznatim učinkom: Jedna meka kapsula sadrži 100,0 mg etanola, 455,0 mg makrogolglicerolricinoleata i 12,6 mg sorbitola

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Meka kapsula.

Ružičasta, duguljasta meka kapsula od želatine s, crnom bojom, utisnutim „TPV 250“.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Aptivus je, uz istodobnu primjenu niske doze ritonavira, indiciran za kombinirano antiretrovirusno liječenje infekcije virusom HIV-1 u odraslih i adolescenata u dobi od 12 i više godina, tjelesnom površinom (engl. *Body Surface Area*, BSA) $\geq 1,3 \text{ m}^2$ ili tjelesnom težinom $\geq 36 \text{ kg}$ koji su prethodno liječeni višestrukim antiretrovirusnim lijekovima, a u kojih je virus otporan na veći broj inhibitora proteaze. Aptivus se primjenjuje isključivo kao dio aktivnog kombiniranog antiretrovirusnog režima u bolesnika bez drugih terapijskih opcija.

Prilikom odluke o početku liječenja Aptivusom uz istodobnu primjenu niske doze ritonavira, potrebno je pažljivo razmotriti povijest liječenja pojedinog bolesnika te obrasce mutacija povezanih s različitim lijekovima. Odluku valja temeljiti na rezultatima genotipskog ili fenotipskog testiranja (kada je dostupno) te povijesti liječenja. Na početku liječenja potrebno je uzeti u obzir kombinacije mutacija koje mogu negativno utjecati na virusnu reakciju na Aptivus, uz istodobnu primjenu niske doze ritonavira (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

Aptivus se uvijek mora dati uz nisku dozu ritonavira (farmakokinetički pojačivač), te u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Stoga se prije početka liječenja Aptivusom mora pogledati Sažetak opisa svojstava lijeka za ritonavir (osobito dijelove o kontraindikacijama, upozorenjima i nuspojavama).

Aptivus moraju propisivati liječnici s iskustvom u liječenju infekcije virusom HIV-1.

Doziranje

Odrasli i adolescenti (u dobi od 12 – 18 godina s BSA $\geq 1,3 \text{ m}^2$ ili tjelesnom težinom $\geq 36 \text{ kg}$)
Preporučena doza Aptivusa je 500 mg, uz istodobnu primjenu 200 mg ritonavira (niska doza ritonavira), dvaput dnevno (vidjeti dio 4.4 za mjere opreza u adolescenata).

Tjelesna površina (BSA) može se izračunati pomoću sljedeće formule:

$$\text{Mostellerova formula: } BSA (m)^2 = \sqrt{\frac{\text{visina (cm)} \times \text{težina (kg)}}{3600}}$$

Doze ritonavira niže od 200 mg dvaput dnevno se ne smiju primjenjivati jer mogu promijeniti profil djelotvornosti kombinacije.

S obzirom da su podaci o djelotvornosti i sigurnosti u adolescenata ograničeni (vidjeti dio 5.1), posebno se zahtijeva pažljivo praćenje virološkog odgovora i podnošljivosti u ovoj skupini bolesnika.

Propuštena doza

Bolesnike je potrebno savjetovati da se Aptivus i ritonavir moraju svakodnevno primjenjivati prema propisanoj liječničkoj uputi. U slučaju propuštanja doze za više od 5 sati, bolesnika je potrebno uputiti da pričeka na uzimanje sljedeće doze Aptivusa i ritonavira u redovno vrijeme prema režimu doziranja. U slučaju propuštanja doze za manje od 5 sati, bolesnika je potrebno uputiti da odmah uzme propuštenu dozu, te da zatim uzme sljedeću dozu Aptivusa i ritonavira u redovno vrijeme prema režimu doziranja.

Starije osobe

Klinička ispitivanja Aptivusa nisu uključila dostatan broj bolesnika u dobi od 65 godina i starijih, pa nije moguće utvrditi da li je njihov odgovor na liječenje različit nego u mlađih bolesnika (vidjeti dio 5.2).

Općenito, potreban je oprez u primjeni i praćenju Aptivusa u starijih osoba zbog veće učestalosti smanjene funkcije jetre, bubrega ili srca, komorbiditeta ili druge terapije (vidjeti dio 4.4).

Oštećenje jetre

Tipranavir se metabolizira putem jetrenih enzima. Oštećenje jetre može rezultirati povećanim izlaganjem tipranaviru te pogoršanjem njegova profila sigurnosti. Stoga se Aptivus primjenjuje s oprezom, i uz učestalije praćenje, u bolesnika s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A). Aptivus je kontraindiciran u bolesnika s umjerenim ili teškim (Child-Pugh stadij B ili C) oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4 i 5.2).

Oštećenje bubrega

Nije potrebno prilagođavanje doze u bolesnika s oštećenjem bubrežne funkcije (vidjeti dijelove 4.4 i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost Aptivus kapsula u djece u dobi 2 do 12 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 5.1 i 5.2 međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

Također se ne mogu provoditi prilagodbe doziranja Aptivus kapsula za djecu ispod 12 godina starosti.

Aptivus kapsule ne smiju se primjenjivati u pedijatrijskih bolesnika mlađih od 12 godina jer nema kliničkih podataka koji podupiru primjenu kapsula u toj podskupini pedijatrijskih bolesnika.

Način primjene

Peroralna primjena.

Aptivus meke kapsule, uz istodobnu primjenu niske doze ritonavira, uzimaju se s hranom (vidjeti dio 5.2).

Aptivus meke kapsule moraju se progutati cijele i ne smiju se otvarati ili žvakati.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Bolesnici s umjerenim ili teškim (Child-Pugh B ili C) oštećenjem jetre.

Kontraindicirana je kombinacija rifampicina uz Aptivus s niskom dozom ritonavira (vidjeti dio 4.5).

Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu (*Hypericum perforatum*) zbog rizika od smanjenih koncentracija u plazmi i smanjenih kliničkih učinaka tipranavira (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena Aptivusa i niske doze ritonavira s djelatnim tvarima čiji klirens izrazito ovisi o CYP3A, a čije su povišene koncentracije u plazmi povezane s teškim i/ili po život opasnim događajima. Ove djelatne tvari uključuju antiaritmike (kao što su amiodaron, bepridil, kinidin), antihistaminike (kao što su astemizol, terfenadin), derivate ergota (kao što su dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin), lijekove za gastrointestinalnu pokretljivost (kao što je cisaprid), antipsihotike (kao što su pimozid, sertindol, kvetiapin, lurasidon), sedative/hipnotike (kao što su oralni midazolam i triazolam) te pri primjeni inhibitora HMG-CoA reduktaze (kao što su simvastatin i lovastatin) (vidjeti dio 4.5). Također, primjena antagonista alfa-1 adrenergičkih receptora alfuzosina i sildenafilila kad se primjenjuju u liječenju plućne arterijske hipertenzije. Nadalje, istodobna primjena Aptivusa i niske doze ritonavira s lijekovima čiji klirens izrazito ovisi o CYP2D6, kao što su antiaritmici flekainid, propafenon i metoprolol, koji se daju u zatajenju srca (vidjeti dio 4.5).

Istodobna primjena kolhicina s Aptivusom/ritonavijem u bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Aptivus se, u svrhu osiguranja terapijskog učinka, mora primjenjivati s niskom dozom ritonavira (vidjeti dio 4.2). Neispravna provedba istodobne primjene tipranavira s ritonavijem rezultirat će sniženim razinama tipranavira u plazmi koje mogu biti nedostatne za postizanje željenog antivirusnog učinka. Bolesnike je potrebno savjetovati u skladu s time.

Aptivus ne može izliječiti infekciju virusom HIV-1 ili AIDS. Bolesnici koji dobivaju Aptivus ili neku drugu antiretrovirusnu terapiju mogu nastaviti razvijati oportunističke infekcije i druge komplikacije HIV-1 infekcije.

Bolest jetre

Aptivus je kontraindiciran u bolesnika s umjerenom ili teškom (Child-Pugh stadij B ili C) insuficijencijom jetre. Podaci o primjeni Aptivusa i niske doze ritonavira u bolesnika s istodobnom infekcijom virusom hepatitisa B ili C trenutno su ograničeni. Bolesnici s kroničnim hepatitisom B ili C liječeni kombiniranom antiretrovirusnom terapijom imaju povećan rizik teških i potencijalno fatalnih nuspojava od strane jetre. U tih se bolesnika Aptivus primjenjuje samo ako potencijalni pozitivni učinci nadilaze potencijalni rizik, te uz povećano kliničko i laboratorijsko praćenje. U slučaju istodobnog antivirusnog liječenja hepatitisa B ili C, valja konzultirati Sažetak opisa svojstava lijeka za svaki korišteni lijek za hepatitis.

Bolesnici s blagim oštećenjem jetre (Child-Pugh stadij A) moraju se pomno pratiti.

Bolesnici s prethodnom disfunkcijom jetre, uključujući kronični aktivni hepatitis, imaju povećanu učestalost abnormalnosti jetrene funkcije tijekom kombinirane terapije te se moraju pratiti prema standardnoj praksi. Primjena Aptivusa s ritonavijem se mora prekinuti kada se pojave znakovi pogoršanja jetrene funkcije u bolesnika s prethodno prisutnom bolešću jetre.

Aptivus primijenjen s niskom dozom ritonavira, povezan je s prijavama kliničkog hepatitisa i dekompenzacije jetre, uključujući i nekoliko smrtnih ishoda. Ti su događaji zabilježeni u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću, koji su istodobno uzimali veći broj lijekova. Potreban je oprez prilikom primjene Aptivusa u bolesnika s abnormalnostima jetrenih enzima ili anamnezom hepatitisa. Potrebno je razmotriti pojačano praćenje vrijednosti ALT/AST u spomenutih bolesnika.

Terapija Aptivusom se ne smije počinjati u bolesnika s vrijednostima AST ili ALT 5 puta višima od gornje granice normalnih vrijednosti (GGN) prije liječenja, sve dok se AST/ALT ne stabiliziraju na vrijednostima nižim od 5 X GGN, osim ako potencijalni pozitivni učinak ne opravdava potencijalni rizik.

Terapiju Aptivusom treba prekinuti u bolesnika u kojih vrijednosti AST ili ALT narastu na više od 10 X GGN ili koji razviju znakove ili simptome kliničkog hepatitisa tijekom liječenja. Ako se prepozna drugi uzrok (npr. akutni hepatitis A, B ili C, bolest žučnog mjehura, drugi lijekovi), ponovno uvođenje Aptivusa se može razmatrati kada se vrijednosti AST/ALT vrate na početne vrijednosti (prije započinjanja liječenja).

Praćenje funkcije jetre

Testove jetrene funkcije potrebno je učiniti prije početka liječenja, nakon dva, četiri i zatim svaka četiri tjedna do 24. tjedna, a nakon toga svakih osam do dvanaest tjedana. U bolesnika s povišenim vrijednostima AST/ALT, blagim oštećenjem jetre, kroničnim hepatitisom B ili C, ili drugom bolešću jetre, praćenje jetrene funkcije mora biti pojačano (tj. prije početka liječenja, svaka dva tjedna tijekom prva tri mjeseca liječenja, zatim jednom mjesečno do 48 tjedana, i nakon toga svakih osam do dvanaest tjedana).

Liječenje bolesnika koji prethodno nisu liječeni antiretrovirusnom terapijom

U kliničkom ispitivanju s prethodno neliječnim odraslim bolesnicima tipranavir 500 mg s ritonavirom 200 mg dvaput dnevno, u usporedbi s lopinavir/ritonavirom, bio je povezan s prekomjernim značajnim (stupanj 3 i 4) povišenjem transaminaza, bez ikakvih prednosti u smislu djelotvornosti (tendencija k manjoj djelotvornosti). Ispitivanje je prijevremeno prekinuto nakon 60 tjedana.

Stoga se tipranavir s ritonavirom ne smije primjenjivati u liječenju prethodno neličenih bolesnika (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje bubrega

S obzirom da je bubrežni klirens tipranavira neznatan, ne očekuju se povišene koncentracije u plazmi u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Hemofilija

Prijavljeni su slučajevi pojačanog krvarenja, uključujući spontane hematome i hemartrozu, u bolesnika s hemofilijom tipa A i B liječenih inhibitorima proteaze. U pojedinim bolesnika primjenjivan je dodatni faktor VIII. U više od polovine prijavljenih slučajeva, liječenje inhibitorima proteaze nastavljeno je ili ponovno uvedeno ukoliko je terapija bila prekinuta. Smatra se da postoji uzročno-posljedični odnos između Aptivusa i krvarenja, iako mehanizam djelovanja nije objašnjen. Stoga oboljele od hemofilije treba obavijestiti o mogućnosti pojačanog krvarenja.

Krvarenje

Ispitanici u RESIST studiji koji su dobivali Aptivus s ritonavirom, imali su povećan rizik krvarenja; nakon 24 tjedna, relativni rizik bio je 1,98 (95% CI=1,03; 3,80). Nakon 48 tjedana relativni rizik se smanjio na 1,27 (95% CI=0,76; 2,12). Nije uočen neki specifičan obrazac krvarenja, niti razlike koagulacijskih parametara između skupine liječene Aptivusom s ritonavirom i kontrolne skupine. Značenje ovog opažanja dodatno se prati.

Fatalna i nefatalna intrakranijalna krvarenja (*intracranial hemorrhage*, ICH) prijavljena su u bolesnika koji su dobivali Aptivus, od kojih su mnogi imali druga medicinska stanja ili su istodobno dobivali lijekove koji su mogli izazvati ili doprinijeti ovim događajima. Međutim, u nekim slučajevima uloga Aptivusa se ne može isključiti. U bolesnika liječenih Aptivusom nije uočen poseban obrazac poremećaja hematoloških ili koagulacijskih parametara, niti općenito niti prije pojave ICH. Stoga nije indicirano redovno mjerenje parametara koagulacije u bolesnika koji primaju Aptivus.

Povećani rizik ICH prethodno je primijećen u bolesnika s uznapredovalom HIV bolešću/AIDS-om poput onih koji su dobivali Aptivus u kliničkim ispitivanjima.

U *in vitro* eksperimentima, primijećeno je da tipranavir inhibira agregaciju ljudskih trombocita pri koncentracijama koje odgovaraju koncentracijama u plazmi koje se postižu prilikom liječenja Aptivusom s ritonavirovom.

U štakora je istodobna primjena vitamina E povećala učinke tipranavira na krvarenje (vidjeti dio 5.3).

Aptivus s niskom dozom ritonavira treba se primjenjivati s oprezom u bolesnika u kojih postoji rizik pojačanog krvarenja zbog traume, kirurškog zahvata ili drugih medicinskih stanja, ili koji dobivaju lijekove za koje se zna da povećavaju rizik krvarenja, kao što su antitrombotici i antikoagulansi, ili koji uzimaju dodatak vitamina E. Na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja, bolesnicima se ne preporuča istodobno primjenjivati više od 1,200 IU vitamina E dnevno.

Tjelesna težina i metabolički parametri

Povećanje tjelesne težine i razina lipida i glukoze u krvi mogu se pojaviti tijekom antiretrovirusne terapije. Te promjene mogu biti djelomično povezane s kontrolom bolesti i stilom života. U nekim slučajevima postoji dokaz o učinku liječenja na lipide, dok o povezanosti debljanja s bilo kojim posebnim liječenjem nema čvrstog dokaza. U kliničkim ispitivanjima veći porast lipida u krvi je primijećen kod liječenja sa tipranavirom/ritonavirovom, nego kod liječenja s komparatorima (drugim inhibitorima proteaze). Za praćenje lipida i glukoze u krvi upućuje se na utvrđene smjernice za liječenje HIV-a. Poremećaje lipida potrebno je odgovarajuće klinički liječiti.

Sindrom imunološke reaktivacije

U bolesnika zaraženih HIV-om s teškom imunodeficijencijom u trenutku uspostave kombinirane antiretrovirusne terapije (CART) može se javiti upalna reakcija na asimptomatske ili rezidualne oportunističke patogene, te izazvati teška klinička stanja ili pogoršanje simptoma. Tipično su takve reakcije primijećene unutar prvih nekoliko tjedana ili mjeseci nakon početka CART-a. Relevantni primjeri su citomegalovirusni retinitis, generalizirane i/ili fokalne mikobakterijske infekcije, te pneumonija uzrokovana uzročnikom *Pneumocystis*. Svi upalni simptomi se moraju istražiti, a liječenje započeti prema potrebi. Nadalje, reaktivacija herpes simpleksa i herpes zostera primijećena je u kliničkim ispitivanjima uz Aptivus s niskom dozom ritonavira.

Također su prijavljeni autoimuni poremećaji (kao što su Gravesova bolest i autoimuni hepatitis) u uvjetima imunološke reaktivacije; međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa je varijabilnije te se ovi događaji mogu pojaviti više mjeseci nakon početka liječenja.

Osip

Blagi do umjereni osipi, uključujući urtikarijski osip, makulopapularni osip i foto-senzibilnost, prijavljeni su u bolesnika liječenih Aptivusom s niskom dozom ritonavira. Nakon 48 tjedana, u ispitivanjima faze III, različiti tipovi osipa opaženi su u 15,5% muškaraca i 20,5% žena koji su dobivali Aptivus s niskom dozom ritonavira. Nadalje, u jednom ispitivanju interakcija u zdravih žena koje su dobile jednu dozu etinilestradiola, nakon čega je slijedio Aptivus s niskom dozom ritonavira, 33% ih je razvilo osip. Osip popraćen bolovima ili ukočenošću zglobova, zatezanjem u grlu, ili generaliziranim pruritusom prijavljen je i u muškaraca i u žena koji su dobivali Aptivus s niskom dozom ritonavira. U pedijatrijskom kliničkom ispitivanju, učestalost osipa (svi stupnjevi, svi uzroci), tijekom 48 tjedana liječenja, bila je veća nego u odraslih bolesnika.

Osteonekroza

Iako se etiologija smatra multifaktorijskom (uključujući primjenu kortikosteroida, konzumaciju alkohola, tešku imunosupresiju, veći indeks tjelesne mase), prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s uznapredovalom HIV-bolešću i/ili pri dugotrajnom izlaganju kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Bolesnike je potrebno uputiti da se jave liječniku u slučaju bolova u zglobovima, ukočenosti zglobova, ili problema s kretanjem.

Interakcije

Profil interakcija tipranavira s niskom dozom ritonavira je složen. Mehanizmi i potencijalni mehanizmi interakcija tipranavira opisani su u dijelu 4.5.

Abakavir i zidovudin

Istodobna primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira, sa zidovudinom ili abakavirom, rezultira značajnim smanjenjem koncentracija ovih nukleozidnih inhibitora reverzne transkriptaze (NRTI) u plazmi. Stoga se istodobna primjena zidovudina ili abakavira s Aptivusom uz nisku dozu ritonavira, ne preporučuje, osim ako su oni jedini NRTI prikladni za zbrinjavanje bolesnika (vidjeti dio 4.5).

Inhibitori proteaze

Istodobna primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira, i inhibitora proteaze amprenavira, lopinavira ili sakvinavira (svaki se primjenjuje s niskom dozom ritonavira) u dvostrukom pojačanom režimu, rezultira značajnim smanjenjima koncentracija u plazmi ovih inhibitora proteaze. Značajno smanjenje koncentracija atazanavira u plazmi i izraženo povećanje koncentracija tipranavira i ritonavira primijećeno je kada je Aptivus s niskom dozom ritonavira istodobno primjenjivan s atazanavirom (vidjeti dio 4.5). Trenutno nisu dostupni podaci o interakcijama tipranavira s niskom dozom ritonavira, s drugim inhibitorima proteaze osim gore navedenih. Stoga se ne preporučuje istodobna primjena tipranavira s niskom dozom ritonavira, i inhibitora proteaze.

Oralni kontraceptivi i estrogeni

S obzirom da su vrijednosti etinilestradiola snižene, istodobna primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira, se ne preporuča. Potrebno je primjenjivati alternativne ili dodatne kontraceptivne mjere kad se oralni kontraceptivi na bazi estrogena primjenjuju istodobno s Aptivusom i ritonavirirom (vidjeti dio 4.5). Bolesnice koje rabe estrogene kao nadomjesnu hormonsku terapiju moraju se klinički pratiti radi znakova deficijencije estrogena. Žene koje primjenjuju estrogene mogu imati povećan rizik osipa (ne ozbiljnog).

Antiepileptici

Potreban je oprez u propisivanju karbamazepina, fenobarbitala i fenitoina. Aptivus može biti manje učinkovit zbog smanjenih koncentracija tipranavira u plazmi u bolesnika koji istodobno uzimaju ove lijekove (vidjeti dio 4.5).

Halofantrin, lumefantrin

Ne preporučuje se primjena halofantrina i lumefantrina s Aptivusom s niskom dozom ritonavira zbog njihovog metaboličkog profila i inherentnog rizika od induciranja *torsades de pointes* (vidjeti dio 4.5).

Disulfiram/metronidazol

Aptivus meke kapsule sadrže alkohol (7% etanola, tj. 100 mg po kapsuli ili do 200 mg po dozi), što može dovesti do reakcije slične disulfiramskoj reakciji kad se primjenjuje istodobno s disulfiramom ili drugim lijekovima koji potiču ovakvu reakciju (npr. metronidazol).

Flutikazon

Istodobna primjena tipranavira s niskom dozom ritonavira, i flutikazona ili drugih glukokortikoida koji se metaboliziraju putem CYP3A4 se ne preporučuju, osim ako potencijalni pozitivni učinci liječenja ne nadilaze rizik od sistemskih kortikosteroidnih učinaka, uključujući Cushingov sindrom i adrenalnu supresiju (vidjeti dio 4.5).

Atorvastatin

Tipranavir s niskom dozom ritonavira povećava koncentracije atorvastatina u plazmi (vidjeti dio 4.5). Kombinacija se ne preporučuje. Potrebno je razmotriti primjenu drugih inhibitora HMG-CoA reduktaze, kao što su pravastatin, fluvastatin, ili rosuvastatin (vidjeti dio 4.5). Međutim, ako se za zbrinjavanje bolesnika posebno zahtijeva atorvastatin, potrebno je početi s najnižom dozom te bolesnika pažljivo pratiti.

Omeprazol i drugi inhibitori protonske pumpe

Kombinirana primjena Aptivusa uz ritonavir, s omeprazolom, esomeprazolom ili drugim inhibitorima protonske pumpe se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Kolhicin

Kada se primjenjuje istodobno u bolesnika s urednom funkcijom bubrega i jetre, preporučuje se snižavanje doze kolhicina ili prekid liječenja kolhicinom (vidjeti dio 4.5).

Salmeterol

Istodobna primjena salmeterola i Aptivusa s niskom dozom ritonavira se ne preporučuje (vidjeti dio 4.5).

Bosentan

Zbog izražene hepatotoksičnosti bosentana i moguće povećane hepatotoksičnosti Aptivusa s niskom dozom ritonavira, ova kombinacija se ne preporučuje.

Upozorenja u vezi pomoćnih tvari

Aptivus sadrži makroglicerol ricinoleat koji može uzrokovati želučane tegobe i proljev.

Ovaj lijek sadrži 100 mg alkohola (etanola) po jednoj kapsuli. Količina alkohola u 250 mg ovog lijeka (tj. jednoj kapsuli) odgovara količini koja se nalazi u manje od 3 ml piva ili 1 ml vina. Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Profil interakcija Aptivusa s niskom dozom ritonavira je složen te zahtijeva posebnu pažnju, osobito u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima.

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

Metabolički profil tipranavira

Tipranavir je supstrat, induktor i inhibitor citokroma P450 CYP3A. Kada se primjenjuje istodobno s ritonavirovom u preporučenim dozama (vidjeti dio 4.2), neto učinak jest inhibicija CYP3A. Istodobna primjena Aptivusa i niske doze ritonavira s lijekovima koji se prvenstveno metaboliziraju putem CYP3A može rezultirati promijenjenim koncentracijama tipranavira ili drugih lijekova u plazmi, što može promijeniti njihove terapijske i neželjene učinke (vidjeti popis relevantnih lijekova u nastavku). Lijekovi koji su kontraindicirani specifično zbog očekivane magnitude interakcija i potencijala za teške nuspojave su detaljno prikazani u ovom dijelu, te su navedeni i u dijelu 4.3.

U ispitivanju na 16 zdravih dobrovoljaca, 500 mg tipranavira s 200 mg ritonavira u obliku kapsula primjenjivano je dvaput dnevno tijekom 10 dana radi ocjene neto-učinka na aktivnost jetrenog CYP 1A2 (kofein), 2C9 (varfarin), 2D6 (dekstrometorfan) i intestinalnog/hepatičkog CYP 3A4 (midazolam) i P-glikoproteina (P-gp) (digoksin). U stanju dinamičke ravnoteže, uočena je značajna indukcija CYP 1A2 i blaga indukcija CYP 2C9. Primijećena je snažna inhibicija CYP 2D6, kao i hepatičke i intestinalne CYP 3A4 aktivnosti. Aktivnost P-gp-a je značajno inhibirana nakon prve doze, ali je u stanju dinamičke ravnoteže uočena blaga indukcija. Praktične preporuke izvedene iz ovog ispitivanja prikazane su u nastavku teksta.

Ispitivanja na mikrosomima ljudske jetre ukazala su da je tipranavir inhibitor CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 i CYP 2D6. Potencijalni neto učinak tipranavira s ritonavirovom na CYP 2D6 je inhibicija, jer je ritonavir također CYP 2D6 inhibitor. Prema preliminarnom ispitivanju, *in vivo* neto učinak tipranavira s ritonavirovom na CYP 1A2, CYP 2C9 i CYP 2C19 ukazuje na inducirajući potencijal tipranavira s ritonavirovom na CYP1A2 te, u manjoj mjeri, na CYP2C9 i P-gp nakon nekoliko dana liječenja. Nisu dostupni podaci koji bi ukazali inhibira li ili inducira tipranavir glukuronozil transferaze.

In vitro ispitivanja pokazuju da je tipranavir supstrat te također inhibitor P-gp-a.

Teško je predvidjeti neto učinak Aptivusa s niskom dozom ritonavira na oralnu bioraspoloživost i koncentracije lijekova u plazmi koji su supstrati i CYP3A i P-gp-a. Neto učinak će varirati, ovisno o

relativnom afinitetu istodobno primjenjivane tvari za CYP3A i P-gp, te opsegu intestinalnog metabolizma/efluksa.

Istodobna primjena Aptivusa i lijekova koji induciraju CYP3A i/ili P-gp može smanjiti koncentracije tipranavira te smanjiti njegov terapijski učinak (vidjeti popis relevantnih lijekova u nastavku). Istodobna primjena Aptivusa i lijekova koji inhibiraju P-gp može povećati koncentracije tipranavira u plazmi.

Poznate i teoretske interakcije s odabranim antiretrovirusnim lijekovima i neantiretrovirusnim lijekovima navedene su u tablici u nastavku teksta.

Tablica s interakcijama

Interakcije između Aptivusa i istodobno primjenjivanih lijekova navedene su u tablici (povećanje je naznačeno kao “↑”, smanjenje kao “↓”, odsustvo promjene kao “↔”, jedanput dnevno kao “QD”, dvaput dnevno kao “BID”, koncentracija na kraju intervala doziranja kao “C_τ”).

Osim ako se drugačije ne navodi, ispitivanja su provedena s preporučenim dozama Aptivusa/r (tj. 500/200 mg BID). Međutim, neka ispitivanja farmakokinetičkih interakcija nisu izvedena uz ovakvo preporučeno doziranje. Ipak, rezultati mnogih od ovih ispitivanja o interakcijama mogu se ekstrapolirati u preporučeno doziranje, s obzirom da su primijenjene doze (npr. TPV/r 500/100 mg, TPV/r 750/200 mg) predstavljale ekstreme indukcije i inhibicije jetrenih enzima, te su obuhvatile preporučene doze Aptivusa/r.

Lijekovi po terapijskim područjima	Interakcija Geometrijska srednja vrijednost promjene (%)	Preporuke o istodobnoj primjeni
Antiinfektivni lijekovi		
Antiretrovirusni lijekovi		
Nukleozidni i nukleotidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI)		
S obzirom da nukleozidni i nukleotidni analozi nemaju značajan utjecaj na P450 enzimski sustav, nije potrebno podešavanje doza APTIVUSA kad se primjenjuje istodobno s ovim lijekovima.		
Abakavir 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Abakavir C _{max} ↓ 46% Abakavir AUC ↓ 36% Klinički značaj ovog smanjenja nije utvrđen, ali može smanjiti djelotvornost abakavira. Mehanizam nepoznat.	Istodobna primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira i abakavira se ne preporučuje, osim ako on nije jedini NRTI prikladan za zbrinjavanje bolesnika. U takvom slučaju ne treba prilagođavati dozu abakavira (vidjeti dio 4.4).
Didanozin 200 mg BID, ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg BID) – 125 mg BID, < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Didanozin C _{max} ↓ 43% Didanozin AUC ↓ 33% Didanozin C _{max} ↓ 24% Didanozin AUC ↔ Klinički značaj ovog smanjenja koncentracija didanozina nije utvrđen. Mehanizam nepoznat.	Primjena želučanootporne formulacije didanozina i Aptivus mekih kapsula s niskom dozom ritonavira mora biti odvojena najmanje 2 sata radi izbjegavanja inkompatibilnosti formulacija.
Emtricitabin Nije provedeno ispitivanje interakcija	Ne mogu se u potpunosti isključiti potencijalne interakcije s bubrežnim prijenosnicima.	Nije potrebna prilagodba doze u bolesnika s urednom bubrežnom funkcijom. U slučaju istodobne primjene emtricitabina i Aptivusa/ritonavira, potrebno je

		procijeniti bubrežnu funkciju prije početka takve primjene.
Lamivudin 150 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Nije primijećena klinički značajna interakcija.	Nije potrebna prilagodba doza.
Stavudin 40 mg BID $\geq$ 60 kg 30 mg BID $<$ 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Nije primijećena klinički značajna interakcija.	Nije potrebna prilagodba doza.
Zidovudin 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Zidovudin $C_{\max}$ $\downarrow$ 49% Zidovudin AUC $\downarrow$ 36% Klinički značaj ovog smanjenja nije utvrđen, ali može smanjiti učinkovitost zidovudina. Mehanizam nepoznat.	Istodobna primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira i zidovudina se ne preporučuje, osim ako on nije jedini NRTI prikladan za zbrinjavanje bolesnika. U takvom slučaju nije potrebno podešavati dozu zidovudina (vidjeti dio 4.4).
Tenofovir 300 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Nije primijećena klinički značajna interakcija.	Nije potrebna prilagodba doza.
Nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg QD	Nije primijećena klinički značajna interakcija.	Nije potrebna prilagodba doza.
Etravirin	Etravirin $C_{\max}$ $\downarrow$ 71% Etravirin AUC $\downarrow$ 76% Etravirin $C_{\min}$ $\downarrow$ 82% Istodobna primjena Aptivusa/ritonavira izazvala je smanjenu izloženost etravirinu što može značajno smanjiti virološki odgovor na etravirin.	Istodobna primjena etravirina i Aptivusa/ritonavira se ne preporučuje.
Nevirapin Nije provedeno ispitivanje interakcija	Ograničeni podaci dostupni iz ispitivanja faze IIa na bolesnicima zaraženim HIV-om ukazuju da se ne očekuje značajna interakcija između nevirapina i TPV/r. Štoviše, ispitivanje s TPV/r i drugim NNRTI (efavirenz) nije pokazalo nikakvu klinički značajnu interakciju (vidjeti prethodni tekst).	Nije potrebna prilagodba doza.
Rilpivirin Nije provedeno ispitivanje interakcija	Pokazalo se da istodobna primjena rilpivirina s pojedinim ritonavirima stimuliranim inhibitorima proteaze pojačanim ritonavirima uzrokuje povišenje koncentracije rilpivirina u plazmi.	Preporučuje se pažljivo praćenje znakova toksičnosti rilpivirina kao i mogućnost prilagodbe doze rilpivirina kod istodobne primjene s Aptivusom/ritonavirima.
Inhibitori proteaze (IP)		
<u>Prema trenutnim smjernicama za liječenje, općenito se ne preporučuje dvostruka terapija inhibitorima proteaze</u>		
Amprenavir/ritonavir 600/100 mg BID	Amprenavir $C_{\max}$ $\downarrow$ 39% Amprenavir AUC $\downarrow$ 44% Amprenavir $C_{\min}$ $\downarrow$ 55% Klinički značaj ovog smanjenja koncentracija amprenavira nije utvrđen.	Istodobna primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira i amprenavira/ritonavira se ne preporučuje. Ako se ta kombinacija ipak smatra potrebnom, valja pratiti vrijednosti amprenavira u plazmi (vidjeti dio 4.4).

	Mehanizam nepoznat.	
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD (TPV/r 500/100 mg BID)	Atazanavir C_{max} ↓ 57% Atazanavir AUC ↓ 68% Atazanavir C_{min} ↓ 81% Mehanizam nepoznat. Tipranavir C_{max} ↑ 8% Tipranavir AUC ↑ 20% Tipranavir C_{min} ↑ 75% Inhibicija CYP 3A4 putem atazanavir/ritonavira te indukcija putem tipranavira/r.	Istodobna primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira i atazanavira/ritonavira se ne preporučuje. Ako se istodobna primjena ipak smatra potrebnom, valja pomno pratiti sigurnost tipranavira i koncentracije atazanavira u plazmi (vidjeti dio 4.4).
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Lopinavir C_{max} ↓ 47% Lopinavir AUC ↓ 55% Lopinavir C_{min} ↓ 70% Klinički značaj ovog smanjenja koncentracija lopinavira nije utvrđen. Mehanizam nepoznat.	Istodobna primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira i lopinavira/ritonavira se ne preporuča. Ako se ta kombinacija ipak smatra potrebnom, valja pratiti vrijednosti lopinavira u plazmi (vidjeti dio 4.4).
Sakvinavir/ritonavir 600/100 mg QD	Sakvinavir C_{max} ↓ 70% Sakvinavir AUC ↓ 76% Sakvinavir C_{min} ↓ 82% Klinički značaj ovog smanjenja koncentracija sakvinavira nije utvrđen. Mehanizam nepoznat.	Istodobna primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira i sakvinavira/ritonavira se ne preporučuje. Ako se ta kombinacija ipak smatra potrebnom, valja pratiti vrijednosti sakvinavira u plazmi (vidjeti dio 4.4).
Inhibitori proteaze osim prethodno navedenih	Trenutno nisu dostupni podaci o interakcijama tipranavira, s niskom dozom ritonavira i inhibitora proteaze osim prethodno navedenih.	Kombinacija s Aptivusom s niskom dozom ritonavira se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4)
Inhibitori fuzije		
Enfuvirtid Nije provedeno ispitivanje interakcija	U ispitivanjima u kojima je tipranavir s niskom dozom ritonavira rabljen sa ili bez enfuvirtida, primijećeno je da su koncentracije tipranavira na kraju dozirnog intervala u stanju dinamičke ravnoteže bile 45% više u bolesnika koji su primali enfuvirtid. Nisu dostupni podaci o AUC i C_{max} . Farmakokinetička interakcija je mehanistički neočekivana te nije potvrđena u kontroliranom ispitivanju interakcija.	Klinički utjecaj primijećenih podataka, osobito s obzirom na profil sigurnosti tipranavira s ritonavirovim, ostaje nepoznat. Ipak, klinički podaci iz RESIST studije nisu ukazali na značajne promjene profila sigurnosti tipranavira s ritonavirovom u kombinaciji s enfuvirtidom, u usporedbi s bolesnicima liječenima tipranavirom s ritonavirovom bez enfuvirtida.

Inhibitori integraze		
Raltegravir 400 mg BID	Raltegravir $C_{max} \leftrightarrow$ Raltegravir AUC 0-12$\leftrightarrow$ Raltegravir C12: $\downarrow$ 45% Usprkos gotovo upola nižim vrijednostima C12, prethodna klinička ispitivanja s ovom kombinacijom nisu ukazala na promjene djelotvornosti. Smatra se da je mehanizam interakcije indukcija glukuronoziltransferaze djelovanjem tipranavira/r.	Nije potrebna prilagodba doza kada se Aptivus/ritonavir primjenjuje s raltegravinom 400 mg BID. Za druge doze raltegravira pročitajte odgovarajuće informacije o lijeku za raltegravir.
Dolutegravir 50 mg QD	Dolutegravir $\downarrow$ AUC $\downarrow$ 59% C_{max} $\downarrow$ 47% C_{τ} $\downarrow$ 76% (indukcija enzima UGT1A1 i CYP3A)	Preporučena doza dolutegravira u odraslih pri istodobnoj primjeni s tipranavirom/ritonavinom iznosi 50 mg dvaput dnevno. U slučaju rezistencije na skupinu inhibitora integraze, ovu kombinaciju je potrebno izbjegavati (vidjeti sažetak opisa svojstava lijeka za dolutegravir).
Farmakokinetički pojačivač		
Kobicistat i lijekovi koji sadrže kobicistat	Kada se istodobno primjenjuju, izloženosti tipranaviru i kobicistatu su značajno manje u usporedbi s izloženosti tipranaviru koji je pojačan niskom dozom ritonavira.	Aptivus/ritonavir se ne smiju primjenjivati istodobno s kobicistatom ili lijekovima koji sadrže kobicistat.
Antifungici		
Flukonazol 200 mg QD (1. dan) zatim 100 mg QD	Flukonazol $\leftrightarrow$ Tipranavir C_{max} $\uparrow$ 32% Tipranavir AUC $\uparrow$ 50% Tipranavir C_{min} $\uparrow$ 69% Mehanizam nepoznat	Nije potrebna prilagodba doza. Doze flukonazola >200 mg/dan se ne preporučuju.
Itrakonazol Ketokonazol Nije provedeno ispitivanje interakcija	Temeljem teoretskih razmatranja, očekuje se da tipranavir s niskom dozom ritonavira povećava koncentracije itraconazola ili ketokonazola. Temeljem teoretskih razmatranja, koncentracije tipranavira ili ritonavira mogu se povećati nakon istodobne primjene s itraconazolom ili ketokonazolom.	Itrakonazol ili ketokonazol se primjenjuju s oprezom (doze >200 mg/dan se ne preporučuju).
Vorikonazol Nije provedeno ispitivanje interakcija	Zbog višestrukih CYP izoenzimskih sustava uključenih u metabolizam vorikonazola, teško je predvidjeti interakcije s tipranavirom s niskom dozom ritonavira.	Temeljem poznatih interakcija vorikonazola s niskom dozom ritonavira (vidjeti Sažetak opisa svojstava lijeka za vorikonazol), potrebno je izbjegavati istodobnu primjenu tipranavira/r i vorikonazola, osim ako procijenjeni odnos koristi i rizika

		za bolesnika ne opravdava primjenu vorikonazola.
Lijekovi protiv gihta		
Kolhicin Nije provedeno ispitivanje interakcija	Temeljem teoretskih razmatranja, koncentracije kolhicina mogu se povećati nakon istodobne primjene s tipranavirom i niskom dozom ritonavira zbog inhibicije CYP3A i P-gp tipranavirom/ritonavirirom. Međutim, ne može se isključiti smanjenje koncentracija kolhicina s obzirom da i tipranavir i ritonavir pokazuju potencijal za induciranje CYP3A i P-gp. Kolhicin je supstrat CYP3A4 i P-gp (crijevni efluksni prijenosnik).	Preporučuje se sniženje doze kolhicina ili prekid liječenja kolhicinom za bolesnike s urednom funkcijom bubrega ili jetre u slučaju potrebe liječenja Aptivusom/ritonavirirom (vidjeti 4.4). U bolesnika s oštećenjem bubrega ili jetre koji primaju Aptivus/ritonavir, istodobna primjena kolhicina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).
Antibiotici		
Klaritromicin 500 mg BID	Klaritromicin C_{max} ↔ Klaritromicin AUC ↑ 19% Klaritromicin C_{min} ↑ 68% 14-OH-klaritromicin C_{max} ↓ 97% 14-OH-klaritromicin AUC ↓ 97% 14-OH-klaritromicin C_{min} ↓ 95% Tipranavir C_{max} ↑ 40% Tipranavir AUC ↑ 66% Tipranavir C_{min} ↑ 100% CYP 3A4 inhibicija putem tipranavira/r i P-gp (crijevni efluksni prijenosnik) inhibicija klaritromicinom.	Dok se promjene u parametrima klaritromicina ne smatraju klinički relevantnima, smanjenje AUC 14-OH metabolita se mora razmotriti u liječenju <i>H. influenzae</i> infekcija u kojima je 14-OH metabolit najaktivniji. Povećanje C_{min} tipranavira može biti klinički relevantno. Bolesnici koji primjenjuju klaritromicin u dozama višima od 500 mg dvaput dnevno moraju se pažljivo pratiti radi znakova toksičnosti klaritromicina i tipranavira. Za bolesnike s oštećenjem bubrega potrebno je razmotriti sniženje doze klaritromicina (vidjeti Sažetak opisa svojstva lijeka za ritonavir i klaritromicin).
Rifabutin 150 mg QD	Rifabutin C_{max} ↑ 70% Rifabutin AUC ↑ 190% Rifabutin C_{min} ↑ 114% 25-O-dezacetilrifabutin C_{max} ↑ 3,2 puta 25-O-dezacetilrifabutin AUC ↑ 21 puta 25-O-dezacetilrifabutin C_{min} ↑ 7,8 puta Inhibicija CYP 3A4 putem tipranavira/r Nije primijećena klinički značajna promjena farmakokinetike tipranavira.	Preporučuje se sniženje doze rifabutina za najmanje 75% od uobičajenih 300 mg/dan (tj. 150 mg svaki drugi dan, ili tri puta tjedno). Bolesnici koji primaju rifabutin s Aptivusom uz nisku dozu ritonavira moraju se pomno pratiti radi nuspojava rifabutina. Dozu rifabutina može biti potrebno dodatno sniziti.

Rifampicin	Istodobna primjena inhibitora proteaze s rifampicinom znatno smanjuje koncentracije inhibitora proteaze. U slučaju primjene tipranavira uz nisku dozu ritonavira očekuje se da istodobna primjena rifampicina rezultira sniženom ekspozicijom tipranaviru, što može dovesti do gubitka virusnog odgovora i moguće otpornosti na tipranavir.	Istodobna primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira i rifampicina je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Potrebno je razmotriti primjenu alternativnih antimikobakterijskih lijekova, kao što je rifabutin.
Antimalarici		
Halofantrin Lumefantrin Nije provedeno ispitivanje interakcija	Temeljem teoretskih razmatranja, očekuje se da tipranavir u primjeni s niskom dozom ritonavira povećava koncentracije halofantrina i lumefantrina. Inhibicija CYP 3A4 putem tipranavira/r	Zbog njihovog metaboličkog profila i inherentnog rizika od indukcije <i>torsades de pointes</i> , ne preporučuje se primjena halofantrina i lumefantrina s Aptivusom, s niskom dozom ritonavira (vidjeti dio 4.4).
Antiepileptici		
Karbamazepin 200 mg BID	Karbamazepin ukupni* C_{max} ↑ 13% Karbamazepin ukupni* AUC ↑ 16% Karbamazepin ukupni * C_{min} ↑ 23% *Karbamazepin ukupni = karbamazepin i epoksi-karbamazepin (oba farmakološki aktivni). Ne očekuje se da povećanje ekspozicije karbamazepinu ima kliničke posljedice. Tipranavir C_{min} ↓ 61% (u usporedbi s podacima u anamnezi) Smanjenje koncentracija tipranavira može rezultirati smanjenom djelotvornošću. Karbamazepin inducira CYP3A4.	Karbamazepin se primjenjuje s oprezom u kombinaciji s Aptivusom uz nisku dozu ritonavira. Više doze karbamazepina (> 200 mg) mogu rezultirati čak i većim smanjenjima koncentracija u plazmi (vidjeti dio 4.4).
Fenobarbital Fenitoin Nije provedeno ispitivanje interakcija	Fenobarbital i fenitoin induciraju CYP3A4.	Fenobarbital i fenitoin se primjenjuju s oprezom u kombinaciji s Aptivusom uz nisku dozu ritonavira (vidjeti dio 4.4).
Spazmolitici		
Tolterodin Nije provedeno ispitivanje interakcija	Temeljem teoretskih razmatranja, očekuje se da tipranavir u primjeni s niskom dozom ritonavira povećava koncentracije tolterodina. Inhibicija CYP 3A4 i CYP 2D6 putem tipranavira/r	Istodobna primjena se ne preporučuje.

Antagonisti endotelinskih receptora		
Bosentan	Temeljem teoretskih razmatranja, koncentracije bosentana se mogu povećati nakon istodobne primjene s tipranavirom uz nisku dozu ritonavira. Inhibicija CYP 3A4 putem tipranavira/r	Istodobna primjena bosentana i Aptivusa s niskom dozom ritonavira se ne preporučuje. (vidjeti dio 4.4)
Inhibitori HMG CoA reduktaze		
Atorvastatin 10 mg QD	Atorvastatin C_{max} ↑ 8,6 puta Atorvastatin AUC ↑ 9,4 puta Atorvastatin C_{min} ↑ 5,2 puta Tipranavir ↔ Inhibicija CYP 3A4 putem tipranavira/r	Istodobna primjena atorvastatina i Aptivusa s niskom dozom ritonavira se ne preporučuje. Potrebno je razmotriti druge inhibitore HMG-CoA reduktaze, kao što su pravastatin, fluvastatin, ili rosuvastatin (također vidjeti dio 4.4 te preporuke za rosuvastatin i pravastatin). U slučajevima kada je nužna istodobna primjena, ne smije se prekoračiti dnevna doza od 10 mg atorvastatina. Preporučuje se početi s najnižom dozom te je potrebno pažljivo kliničko praćenje (vidjeti dio 4.4).
Rosuvastatin 10 mg QD	Rosuvastatin C_{max} ↑ 123% Rosuvastatin AUC ↑ 37% Rosuvastatin C_{min} ↑ 6% Tipranavir ↔ Mehanizam nepoznat.	Istodobna primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira i rosuvastatina započinje najnižom dozom (5 mg/dan) rosuvastatina, titriranom do terapijskog odgovora, uz pažljivo kliničko praćenje radi nuspojava rosuvastatina.
Pravastatin Nije provedeno ispitivanje interakcija	Temeljem sličnosti eliminacije pravastatina i rosuvastatina, TPV/r može povisiti vrijednosti pravastatina u plazmi. Mehanizam nepoznat.	Istodobna primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira i pravastatina počinje najnižom dozom (10 mg/dan) pravastatina, titriranom do terapijskog odgovora, uz pažljivo kliničko praćenje radi nuspojava pravastatina.
Simvastatin Lovastatin Nije provedeno ispitivanje interakcija	Metabolizam simvastatina i lovastatina uvelike ovisi o CYP3A.	Istodobna primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira i simvastatina ili lovastatina je kontraindicirana zbog povećanog rizika od miopatije, uključujući rabdomiolizu (vidjeti dio 4.3).

BILJNI PRIPRAVCI		
Gospina trava (<i>Hypericum perforatum</i>) Nije provedeno ispitivanje interakcija	Koncentracije tipranavira u plazmi mogu se smanjiti uz istodobnu primjenu pripravka gospine trave (<i>Hypericum perforatum</i>) zbog indukcije metabolizirajućih enzima.	Biljni pripravci koji sadrže gospinu travu ne smiju se kombinirati s Aptivusom uz nisku dozu ritonavira. Očekuje se da istodobna primjena gospine trave znatno smanjuje koncentracije tipranavira i ritonavira te može rezultirati nedostatnim koncentracijama tipranavira i dovesti do gubitka virusnog odgovora i moguće otpornosti na tipranavir.
Inhalacijski beta-agonisti		
Salmeterol	Istodobna primjena s tipranavirom uz nisku dozu ritonavira može rezultirati povećanim rizikom od kardiovaskularnih nuspojava salmeterola, uključujući QT produljenje, palpitacije i sinusnu tahikardiju. Inhibicija CYP 3A4 putem tipranavira/r.	Istodobna primjena se ne preporuča.
Oralni kontraceptivi / estrogeni		
Etinilestradiol 0,035 mg / Noretindron 1,0 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Etinilestradiol C_{max} ↓ 52% Etinilestradiol AUC ↓ 43% Mehanizam nepoznat Noretindron C_{max} ↔ Noretindron AUC ↑ 27% Tipranavir ↔	Istodobna se primjena ne preporučuje. Potrebno je primijeniti alternativne ili dodatne kontracepcijske mjere kada se oralni kontraceptivi na bazi estrogena primjenjuju istodobno s Aptivusom i niskom dozom ritonavira. Bolesnice koje primjenjuju estrogene kao nadomjesnu hormonsku terapiju moraju se klinički pratiti radi znakova deficijencije estrogena (vidjeti dijelove 4.4 i 4.6).
Inhibitori fosfodiesteraze 5 (PDE5)		
Sildenafil Vardenafil Nije provedeno ispitivanje interakcija	Očekuje se da istodobna primjena tipranavira i niske doze ritonavira s PDE5 inhibitorima znatno povećava PDE5 koncentracije te može rezultirati povećanjem nuspojava povezanih s PDE5 inhibitorima, uključujući hipotenziju, promjenu vida i prijelazam. CYP 3A4 inhibicija putem tipranavira/r	Potreban je osobit oprez u propisivanju inhibitora fosfodiesteraze (PDE5), sildenafil, ili vardenafil za bolesnike koji primaju Aptivus s niskom dozom ritonavira. Sigurna i učinkovita doza tih lijekova u istodobnoj primjeni s Aptivusom uz nisku dozu ritonavira, nije utvrđena. Postoji povećani potencijal za nuspojave povezane s PDE5 inhibitorima (što uključuje poremećaje vida, hipotenziju, produljenu erekciju i sinkopu). Istodobna primjena Aptivusa/ritonavira sa sildenafilom kada se koristi u liječenju plućne

		arterijske hipertenzije je kontraindicirana.
Tadalafil 10 mg QD	Tadalafil, prva doza $C_{\max}$ ↓ 22% Tadalafil, prva doza AUC ↑ 133% CYP 3A4 inhibicija i indukcija putem tipranavira/r Tadalafil u stanju ravnoteže $C_{\max}$ ↓ 30% Tadalafil u stanju ravnoteže AUC ↔ Nije primijećena klinički značajna promjena farmakokinetike tipranavira.	Preporučuje se da primjena tadalafila započne nakon najmanje 7 dana liječenja Aptivusom uz nisku dozu ritonavira. Sigurna i učinkovita doza tadalafila kada se primjenjuje s Aptivusom uz nisku dozu ritonavira nije utvrđena. Postoji povećani potencijal za nuspojave povezane s PDE5 inhibitorima (što uključuje poremećaje vida, hipotenziju, produljenu erekciju i sinkopu).
Opioidni analgetici		
Metadon 5 mg QD	Metadon $C_{\max}$ ↓ 55% Metadon AUC ↓ 53% Metadon $C_{\min}$ ↓ 50% R-metadon $C_{\max}$ ↓ 46% R-metadon AUC ↓ 48% S-metadon $C_{\max}$ ↓ 62% S-metadon AUC ↓ 63% Mehanizam nepoznat	Potrebno je pratiti bolesnike radi sindroma opijatne apstinencije. Doze metadona će se možda morati povisiti.
Meperidin Nije provedeno ispitivanje interakcija	Očekuje se da tipranavir s niskom dozom ritonavira smanjuje koncentracije meperidina i povećava koncentracije metabolita normeperidina.	U bolesnika liječenih Aptivusom, uz nisku dozu ritonavira ne preporučuje se istodobna dugotrajna primjena meperidina ili povišenje doza meperidina zbog povećanih koncentracija metabolita normeperidina koji ima analgetski učinak i stimulira središnji živčani sustav (npr. epileptični napadaji).
Buprenorfin/nalokson	Buprenorfin ↔ Norbuprenorfin AUC ↓ 79% Norbuprenorfin $C_{\max}$ ↓ 80% Norbuprenorfin $C_{\min}$ ↓ 80%	Zbog smanjenja razina aktivnog metabolita norbuprenorfina, istodobna primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira i buprenorfin/naloksona može rezultirati smanjenom kliničkom učinkovitošću buprenorfina. Stoga je potrebno pratiti bolesnike radi sindroma opijatne apstinencije.
Imunosupresivi		
Ciklosporin Takrolimus Sirolimus Nije provedeno ispitivanje interakcija	Koncentracije ciklosporina, takrolimusa ili sirolimusa ne mogu se predvidjeti kad se istodobno primjenjuju s tipranavirom uz nisku dozu ritonavira, zbog suprotnog učinka tipranavira s niskom dozom ritonavira na CYP 3A i Pgp.	Preporučuje se češće praćenje koncentracija ovih lijekova dok se ne stabiliziraju vrijednosti u krvi.

Antitrombotici		
Varfarin 10 mg QD	Prva doza tipranavira/r: S-varfarin C_{max} ↔ S-varfarin AUC ↑ 18% Tipranavir/r pri stanju ravnoteže: S-varfarin C_{max} ↓ 17% S-varfarin AUC ↓ 12% Inhibicija CYP 2C9 prvom dozom tipranavira/r, zatim indukcija CYP 2C9 tipranavirom/r u stanju ravnoteže	Kad se Aptivus s niskom dozom ritonavira kombinira s varfarinom, može biti povezan s promjenama vrijednosti INR (international normalized ratio) te može smanjiti antikoagulantni učinak ili povećati rizik krvarenja. Preporučuje se pomno kliničko i biološko (INR mjerenje) praćenje kada se kombiniraju varfarin i tipranavir.
Antacidi		
Aluminijev i magnezijev antacid QD	Tipranavir C_{max} ↓ 25% Tipranavir AUC ↓ 27% Mehanizam nepoznat	Doziranje Aptivusa s niskom dozom ritonavira i antacida potrebno je odvojiti u minimalnom intervalu od dva sata.
Inhibitori protonske pumpe (IPP)		
Omeprazol 40 mg QD	Omeprazol C_{max} ↓ 73% Omeprazol AUC ↓ 70% Slični učinci primijećeni su za S-enantiomer, esomeprazol. Indukcija CYP 2C19 putem tipranavira/r Tipranavir ↔	Kombinirana primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira i omeprazola ili esomeprazola se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako je nužno, može se razmotriti povišenje doze omeprazola ili esomeprazola, temeljem kliničkog odgovora na terapiju. Ne postoje dostupni podaci koji ukazuju da će podešavanja doze omeprazola ili esomeprazola nadići primijećene farmakokinetičke interakcije. Preporuke za maksimalne doze omeprazola ili esomeprazola se nalaze u odgovarajućim informacijama o tim proizvodima. Nije potrebno podešavanje doze kombinacije tipranavira s ritonavirom.
Lanzoprazol Pantoprazol Rabeprazol Nije provedeno ispitivanje interakcija	Temeljem metaboličkih profila tipranavira/r i inhibitora protonske pumpe mogu se očekivati interakcije. Kao rezultat inhibicije CYP3A4 i indukcije CYP2C19 putem tipranavira/r, teško je predvidjeti koncentracije lanzoprazola i pantoprazola u plazmi. Koncentracije rabeprazola u plazmi se mogu smanjiti kao rezultat indukcije CYP2C19 putem tipranavira/r.	Kombinirana primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira i inhibitora protonske pumpe se ne preporučuje (vidjeti dio 4.4). Ako se istodobna primjena ocijeni nužnom, potrebno je pažljivo kliničko praćenje.
Antagonisti H2-receptora		
Nije provedeno ispitivanje interakcija	Nema dostupnih podataka o antagonistima H2-receptora u kombinaciji s tipranavirom i niskom dozom ritonavira.	Ne očekuje se da povećanje želučanog pH, koje može biti rezultat terapije antagonistom H2-receptora, utječe na koncentracije tipranavira u plazmi.

Antiaritmici		
Amiodaron Bepriidil Kinidin Nije provedeno ispitivanje interakcija	Temeljem teoretskih razmatranja, očekuje se da tipranavir s niskom dozom ritonavira povećava koncentracije amiodarona, bepridila i kinidina. Inhibicija CYP 3A4 putem tipranavira/r	Istodobna primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira i amiodarona, bepridila ili kinidina je kontraindicirana zbog potencijalnih teških i/ili fatalnih događaja (vidjeti dio 4.3)
Flekainid Propafenon Metoprolol Nije provedeno ispitivanje interakcija	Temeljem teoretskih razmatranja, očekuje se da tipranavir u primjeni s niskom dozom ritonavira povećava koncentracije flekainida, propafenona i metoprolola. Inhibicija CYP 2D6 putem tipranavira/r	Istodobna primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira i flekainida, propafenona, ili metoprolola je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3)
Antihistaminici		
Astemizol Terfenadin Nije provedeno ispitivanje interakcija	Temeljem teoretskih razmatranja, očekuje se da tipranavir s niskom dozom ritonavira povećava koncentracije astemizola i terfenadina. Inhibicija CYP 3A4 putem tipranavira/r	Istodobna primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira i astemizola ili terfenadina je kontraindicirana zbog potencijalnih teških i/ili fatalnih događaja (vidjeti dio 4.3)
Derivati ergota		
Dihidroergotamin Ergonovin Ergotamin Metilergonovin Nije provedeno ispitivanje interakcija	Temeljem teoretskih razmatranja, očekuje se da tipranavir s niskom dozom ritonavira povećava koncentracije dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina i metilergonovina. Inhibicija CYP 3A4 putem tipranavira/r	Istodobna primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira i dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, ili metilergonovina je kontraindicirana zbog potencijalnih teških i/ili fatalnih događaja (vidjeti dio 4.3)
Prokinetici		
Cisaprid Nije provedeno ispitivanje interakcija	Temeljem teoretskih razmatranja očekuje se da tipranavir s niskom dozom ritonavira povećava koncentracije cisaprida. Inhibicija CYP 3A4 putem tipranavira/r	Istodobna primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira i cisaprida je kontraindicirana zbog potencijalnih teških i/ili fatalnih događaja (vidjeti dio 4.3)
Antipsihotici		
Pimozid Sertindol Kvetiapin Lurasidon Nije provedeno ispitivanje interakcija	Temeljem teoretskih razmatranja, očekuje se da tipranavir u primjeni s niskom dozom ritonavira, povećava koncentracije pimozida, sertindola, kvetiapina i lurasidona. Inhibicija CYP 3A4 putem tipranavira/r	Istodobna primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira i antipsihotika poput pimozida, sertindola, kvetiapina ili lurasidona je kontraindicirana zbog potencijalnih teških i/ili fatalnih događaja, uključujući komu (vidjeti dio 4.3)

Sedativi/hipnotici		
Midazolam 2 mg QD (i.v.)	Prva doza tipranavira/r: Midazolam C_{max} ↔ Midazolam AUC ↑ 5,1 puta	Istodobna primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira i sedativa/hipnotika poput oralnog midazolama je kontraindicirana (vidjeti dio 4.3). Ako se Aptivus s ritonavijem primjenjuje uz parenteralni midazolam, potrebno je pomno kliničko praćenje radi respiratorne depresije i/ili produljene sedacije te je potrebno razmotriti prilagodbu doza.
Midazolam 5 mg QD (po)	Tipranavir/r u stanju ravnoteže: Midazolam C_{max} ↓ 13% Midazolam AUC ↑ 181%	
	Prva doza tipranavira/r Midazolam C_{max} ↑ 5,0 puta Midazolam AUC ↑ 27 puta	
	Tipranavir/r u stanju ravnoteže Midazolam C_{max} ↑ 3,7 puta Midazolam AUC ↑ 9,8 puta	
	Ritonavir je snažan inhibitor CYP3A4 te stoga utječe na lijekove koji se metaboliziraju putem ovog enzima.	
Triazolam Nije provedeno ispitivanje interakcija	Temeljem teoretskih razmatranja očekuje se da tipranavir s niskom dozom ritonavira povećava koncentracije triazolama. Inhibicija CYP 3A4 putem tipranavira/r	Istodobna primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira i triazolama je kontraindicirana zbog potencijalno teških i/ili fatalnih događaja (vidjeti dio 4.3)
Nukleozidni inhibitori DNA polimeraze		
Valaciklovir 500 mg jednokratna doza	Istodobna primjena valaciklovira, i tipranavira s niskom dozom ritonavira nije bila povezana s klinički značajnim farmakokinetičkim učincima. Tipranavir: ↔ Valaciklovir: ↔	Valaciklovir i Aptivus s niskom dozom ritonavira se mogu istodobno primjenjivati bez podešavanja doze.
Antagonisti alfa 1-adrenoreceptora		
Alfuzosin	Temeljem teoretskih razmatranja, istodobna primjena tipranavira s niskom dozom ritonavira i alfuzosina rezultira povećanim koncentracijama alfuzosina te može rezultirati hipotenzijom. CYP 3A4 inhibicija putem tipranavira/r	Istodobna primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira i alfuzosina je kontraindicirana.
Ostali		
Teofilin Nije provedeno ispitivanje interakcija	Temeljem podataka iz ispitivanja u kojem je AUC kofeina (CYP1A2 supstrat) bio smanjen za 43%, očekuje se da tipranavir s ritonavijem smanjuje koncentracije teofilina. Indukcija CYP 1A2 tipranavijem/r	Koncentracije teofilina u plazmi moraju se pratiti tijekom prva dva tjedna istodobne primjene s Aptivusom s niskom dozom ritonavira, a doza teofilina se mora povišati, prema potrebi.

Dezipramin Nije provedeno ispitivanje interakcija	Očekuje se da tipranavir u primjeni s niskom dozom ritonavira povećava koncentracije dezipramina. Inhibicija CYP 2D6 tipranavirom/r	Preporučuje se sniženje doza i praćenje koncentracije dezipramina.
Digoksin 0,25 mg QD i.v. Digoksin 0,25 mg QD p.o.	Prva doza tipranavira/r Digoksin C_{max} ↔ Digoksin AUC ↔ Tipranavir/r u stanju ravnoteže Digoksin C_{max} ↓ 20% Digoksin AUC ↔ Prva doza tipranavira/r Digoksin C_{max} ↑ 93% Digoksin AUC ↑ 91% Prolazna inhibicija P-gp putem tipranavira/r, iza čega slijedi indukcija P-gp putem tipranavira/r u stanju ravnoteže Tipranavir/r u stanju ravnoteže Digoksin C_{max} ↓ 38% Digoksin AUC ↔	Preporučuje se praćenje koncentracija digoksina u serumu do postizanja stanja ravnoteže.
Trazodon Ispitivanje interakcija provedeno samo s ritonavirom	U farmakokinetičkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima, istodobna primjena niske doze ritonavira (200 mg dvaput dnevno) s jednokratnom dozom trazodona dovela je do povećanih koncentracija trazodona u plazmi (AUC povećan za 2,4 puta). Nuspojave u smislu mučnine, omaglice, hipotenzije i sinkope primijećene su nakon istodobne primjene trazodona i ritonavira u ovom ispitivanju. Međutim, nije poznato može li kombinacija tipranavira s ritonavirom izazvati veće povećanje izlaganja trazodonu.	Kombinacija se primjenjuje s oprezom te je potrebno razmotriti nižu dozu trazodona.
Bupropion 150 mg BID	Bupropion C_{max} ↓ 51% Bupropion AUC ↓ 56% Tipranavir ↔ Sniženje vrijednosti bupropiona u plazmi javlja se vjerojatno zbog indukcije aktivnosti CYP2B6 i UGT ritonavirom	Ako se istodobna primjena s bupropionom ocijeni nužnom, provodi se uz pomno kliničko praćenje radi učinkovitosti bupropiona, bez prekoračivanja preporučenog doziranja, usprkos primijećenoj indukciji.
Loperamid 16 mg QD	Loperamid C_{max} ↓ 61% Loperamid AUC ↓ 51% Mehanizam nepoznat Tipranavir C_{max} ↔	Ispitivanje farmakodinamičkih interakcija na zdravim dobrovoljcima pokazalo je da primjena loperamida i Aptivusa s niskom dozom ritonavira ne izaziva klinički značajne promjene

	Tipranavir AUC ↔ Tipranavir C _{min} ↓ 26%	u respiratornoj reakciji na CO ₂ . Klinički značaj smanjenih koncentracija loperamida u plazmi nije poznat.
Flutikazonpropionat Ispitivanje interakcija provedeno samo s ritonaviro	U kliničkom ispitivanju na zdravim dobrovoljcima u kojem su ritonavir 100 mg kapsule bile primjenjivane s 50 µg intranazalnog flutikazonpropionata (4 puta dnevno) u trajanju 7 dana, vrijednosti flutikazonpropionata u plazmi su se značajno povisile, dok su se vrijednosti endogenog kortizola smanjile za oko 86% (90% interval pouzdanosti 82-89%). Veći učinak se može očekivati kad se flutikazonpropionat inhalira. Sistemski učinci kortikosteroida, uključujući Cushingov sindrom i adrenalnu supresiju prijavljeni su u bolesnika na ritonaviru i na inhalacijskom ili intranazalnom flutikazonpropionatu, što se također može pojaviti uz druge kortikosteroide koji se metaboliziraju putem P450 3A, npr. budezonid. Nije poznato može li kombinacija tipranavira s ritonaviro izazvati veći porast izlaganja flutikazonu.	Istodobna primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira i ovih glukokortikoida se ne preporučuju, osim ako potencijalni pozitivni učinci liječenja ne nadilaze rizik od sistemskih kortikosteroidnih učinaka (vidjeti dio 4.4). Potrebno je razmotriti ili sniženje doze glukokortikoida uz pomno praćenje lokalnih i sistemskih učinaka ili prijelaz na glukokortikoid koji nije supstrat CYP3A4 (npr. beklometazon). Štoviše, u slučaju prekida primjene glukokortikoida možda će biti potrebno progresivno snižavanje doze tijekom duljeg razdoblja. Učinci sistemskog izlaganja flutikazonu na koncentracije ritonavira u plazmi još uvijek nisu poznati.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Kontracepcija u muškaraca i žena

Tipranavir ulazi u različite interakcije s oralnim kontraceptivima. Stoga je potrebno primjenjivati alternativnu djelotvornu i sigurnu metodu kontracepcije tijekom liječenja (vidjeti dio 4.5).

Trudnoća

Nema odgovarajućih podataka o primjeni tipranavira u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3). Potencijalni rizik za ljude nije poznat. Tipranavir se primjenjuje tijekom trudnoće samo ako potencijalna korist opravdava potencijalni rizik za fetus.

Dojenje

Preporučuje se da žene koje žive s HIV-om ne doje svoju dojenčad kako bi se izbjegao prijenos HIV-a.

Plodnost

Nisu dostupni klinički podaci o tipranaviru s obzirom na plodnost. Pretklinička ispitivanja tipranavira nisu pokazala štetne učinke na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

U nekih bolesnika primijećeni su omaglica, somnolencija i umor te se stoga treba preporučiti oprez pri upravljanju vozilima ili rukovanju sa strojevima. U slučaju da bolesnik osjeti umor, omaglicu ili

somnolenciju treba izbjegavati potencijalno opasne radnje kao što su upravljanje vozilom ili rukovanje sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Među najčešćim nuspojavama prijavljenima uz Aptivus su gastrointestinalne tegobe kao što su proljev i mučnina, te hiperlipidemija. Najteže nuspojave uključuju oštećenje jetre i toksičnost za jetru. Intrakranijalno krvarenje je primijećeno jedino u postmarketinškom praćenju (vidjeti dio 4.4).

Primjena Aptivusa s niskom dozom ritonavira povezuje se s prijavama značajne toksičnosti za jetru. U kliničkim ispitivanjima faze III, RESIST, učestalost povišenja transaminaza bila je značajno veća u skupini na tipranaviru s ritonavirrom u usporedbi s kontrolnom skupinom u studiji. Stoga je potrebno pažljivo praćenje bolesnika liječenih Aptivusom s niskom dozom ritonavira (vidjeti dio 4.4).

Trenutno su podaci o primjeni Aptivusa uz nisku dozu ritonavira u bolesnika s hepatitisom B ili C ograničeni. Stoga je u tih bolesnika potreban poseban oprez. U ovoj skupini bolesnika Aptivus se primjenjuje samo ako potencijalni pozitivni učinci nadilaze potencijalni rizik, te uz pojačano kliničko i laboratorijsko praćenje.

Tablični prikaz nuspojava

Podaci o nuspojavama uočenim u kliničkim ispitivanjima odnose se na sva ispitivanja faze II i faze III u odraslih bolesnika s HIV-1 infekcijom koji su dobivali 500 mg tipranavira uz 200 mg ritonavira dvaput dnevno (n=1397) i navedene su prema organskim sustavima i učestalosti, prema ovim kategorijama:

Vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $<1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $<1/100$), rijetko ($\geq 1/10\,000$ i $<1/1000$)

Tablični pregled nuspojava povezanih s Aptivusom na temelju kliničkih ispitivanja i postmarketinškog iskustva:

Poremećaji krvi i limfnog sustava	
manje često	neutropenija, anemija, trombocitopenija
Poremećaji imunološkog sustava	
manje često	preosjetljivost
Poremećaji metabolizma i prehrane	
često	hipertrigliceridemija, hiperlipidemija
manje često	anoreksija, smanjeni apetit, smanjena tjelesna težina, hiperamilazemija, hiperkolesterolemija, dijabetes melitus, hiperglikemija
rijetko	dehidracija
Pshijatrijski poremećaji	
manje često	nesanica, poremećaji spavanja
Poremećaji živčanog sustava	
često	glavobolja
manje često	omaglica, periferna neuropatija, somnolencija
rijetko	intrakranijalno krvarenje*
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprsja	
manje često	dispneja

Poremećaji probavnog sustava	
vrlo često	proljev, mučnina
često	povraćanje, nadutost, bol u abdomenu, distenzija abdomena, dispepsija
manje često	gastroezofagealna refluksna bolest, pankreatitis
rijetko	povišena lipaza
Poremećaji jetre i žuči	
manje često	povišeni jetreni enzimi (ALT, AST), citolitički hepatitis, abnormalni nalaz testa jetrene funkcije (ALT, AST), toksični hepatitis
rijetko	zatajenje jetre (uključujući fatalni ishod), hepatitis, hepatička steatoza, hiperbilirubinemija
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	
često	osip
manje često	pruritus, egzantem
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	
manje često	mialgija, mišićni spazmi
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	
manje često	bubrežno zatajenje
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	
često	umor
manje često	pireksija, bolest slična gripi, malaksalost

* kao izvor informacija vidjeti dio: Opis odabranih nuspojava „Krvarenje“

Opis odabranih nuspojava

Sljedeća obilježja kliničke sigurnosti (hepatotoksičnost, hiperlipidemija, epizode krvarenja, osip) primijećena su s većom učestalošću među bolesnicima liječenim tipranavirom s ritonavirovom u usporedbi s bolesnicima u kontrolnoj skupini u ispitivanju RESIST, ili su primijećena u primjeni tipranavira s ritonavirovom. Klinički značaj ovih opservacija nije u potpunosti istražen.

Hepatotoksičnost

Nakon 48 tjedana praćenja, učestalost povišenja ALT i/ili AST 3. ili 4. stupnja bila je viša u bolesnika koji su dobivali kombinaciju tipranavira s ritonavirovom u usporedbi s bolesnicima u kontrolnoj skupini (10% naspram 3,4%). Multivarijatna analiza pokazala je da početna vrijednost ALT ili AST iznad DAIDS stupnja 1 i koinfekcija hepatitisom B ili C povećavaju rizik AST/ALT povišenja. Većina bolesnika mogla je nastaviti liječenje tipranavirom uz ritonavir.

Metabolički parametri

Tijekom antiretrovirusne terapije mogu se povećati tjelesna težina i povišiti razine lipida i glukoze u krvi (vidjeti dio 4.4).

Hiperlipidemija

Povišenje triglicerida 3. ili 4. stupnja bilo je češće u skupini na tipranaviru s ritonavirovom u usporedbi s kontrolnom skupinom. Nakon 48 tjedana ove stope su bile 25,2% bolesnika na režimu tipranavir s ritonavirovom te 15,6% u komparatorskom režimu.

Krvarenje

Ova nuspojava je bila prepoznata putem postmarketinškog nadzora, ali nije bila primijećena u randomiziranim kontroliranim kliničkim ispitivanjima (n=6300).

Bolesnici u RESIST kliničkom ispitivanju koji su dobivali tipranavir s ritonavinom imali su povećan rizik krvarenja; nakon 24 tjedna relativni rizik iznosio je 1,98 (95% CI=1,03; 3,80). Nakon 48 tjedana, relativni rizik smanjio se na 1,27 (95% CI=0,76; 2,12). Nije uočen neki poseban obrazac krvarenja i nije bilo razlika u rezultatima testova koagulacije između skupina. Značaj ovog opažanja se i dalje prati.

Fatalno i nefatalno intrakranijalno krvarenje (ICH) prijavljeno je u bolesnika na tipranaviru, od kojih su mnogi imali druga medicinska stanja ili su istodobno dobivali lijekove koji su možda izazvali ili doprinijeli ovim događajima. Međutim, u nekim slučajevima uloga tipranavira se ne može isključiti. Nije primijećen obrazac abnormalnih hematoloških ili koagulacijskih parametara u bolesnika liječenih tipranavirom općenito, ili prije razvoja ICH. Stoga trenutno nije indicirano rutinsko mjerenje koagulacijskih parametara u zbrinjavanju bolesnika na Aptivusu.

Povećani rizik od ICH prethodno je primijećen u bolesnika s uznapređovalom HIV bolešću/AIDS-om, poput onih koji su bili uključeni u klinička ispitivanja s Aptivusom.

Osip

U ispitivanju interakcija s etinilestradiolom/noretindronom u žena, uz istodobnu primjenu tipranavira s niskom dozom ritonovira, povećala se učestalost blagog do umjereno teškog osipa. U RESIST ispitivanju rizik od osipa bio je sličan između skupine koja je dobivala tipranavir s ritonavinom i kontrolne skupine (16,3% naspram 12,5%, vidjeti dio 4.4). Nisu prijavljeni slučajevi Stevens-Johnsonovog sindroma ili toksične epidermalne nekrolize u premarketinškim kliničkim ispitivanjima s tipranavirom.

Laboratorijske abnormalnosti

Izražene kliničke laboratorijske abnormalnosti (stupanj 3 ili 4), prijavljene u najmanje 2% bolesnika liječenih tipranavirom s ritonavinom u kliničkim ispitivanjima faze III (RESIST-1 i RESIST-2) nakon 48 tjedana bile su: povišenje AST (6,1%), povišenje ALT (9,7%), povišenje amilaza (6,0%), povišeni kolesterol (4,2%), povišeni trigliceridi (24,9%) i smanjeni broj leukocita (5,7%).

Povišena kreatin fosfokinaza (CPK), mialgija, miozitis i rijetko, rabdomioliza prijavljeni su uz inhibitore proteaze, osobito u kombinaciji s nukleozidnim inhibitorima reverzne transkriptaze.

U HIV-om zaraženih bolesnika s teškom imunodeficijencijom, u trenutku početka kombinirane antiretrovirusne terapije, može doći do upalne reakcije na asimptomatske ili rezidualne oportunističke infekcije. Također su prijavljeni autoimuni poremećaji (kao što su Gravesova bolest i autoimuni hepatitis); međutim, prijavljeno vrijeme do nastupa je varijabilnije te se ovi događaji mogu pojaviti više mjeseci nakon početka liječenja (vidjeti dio 4.4). U ispitivanjima RESIST primijećena je reaktivacija infekcija virusom herpes simpleks i herpes zoster.

Prijavljeni su slučajevi osteonekroze, osobito u bolesnika s općenito poznatim rizičnim faktorima, uznapređovalom HIV bolešću ili dugotrajnim izlaganjem kombiniranoj antiretrovirusnoj terapiji. Učestalost nije poznata (vidjeti dio 4.4).

Pedijatrijska populacija

U otvorenom ispitivanju određivanja doze tipranavira s ritonavinom (ispitivanje 1182.14), 28 djece u dobi od 12-18 godina dobivalo je Aptivus kapsule. Općenito, nuspojave su bile slične onima u odraslih bolesnika, s iznimkom povraćanja, osipa i pireksije, koji su bili češći u djece nego u odraslih. Najčešće umjerene do teške nuspojave zabilježene tijekom 48 tjedana navedene su u tablici.

Najčešće prijavljene umjerene ili teške nuspojave u pedijatrijskoj populaciji starosti 12-18 godina liječene Aptivus kapsulama (prijavljeno za 2 ili više djece, ispitivanje 1182.14, analiza 48 tjedana, svi ispitanici).

Ukupni broj liječenih bolesnika (N)	28
Događaji [N(%)]	
Povraćanje/podizanje želuca	3 (10,7)
Mučnina	2 (7,1)
Bol u abdomenu ¹	2 (7,1)
Osip ²	3 (10,7)
Nesanica	2 (7,1)
Povišeni ALT	4 (14,3)

¹: Uključuje abdominalnu bol (n=1) i dispepsiju (n=1).

²: Jedan ili više preferiranih termina: osip, medikamentozna erupcija, makularni osip, papularni osip, eritem, makulopapularni osip, pruritički osip ili urtikarija

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V**.

4.9 Predoziranje

Iskustvo s predoziranjem tipranavirom u ljudi je vrlo ograničeno. Nisu poznati specifični znakovi i simptomi predoziranja. Općenito, povećana učestalost i veća težina nuspojava može biti rezultat predoziranja.

Ne postoji poznati antidot za predoziranje tipranavirom. Liječenje predoziranja sastoji se od općih suportivnih mjera, uključujući praćenje vitalnih znakova i promatranje kliničkog statusa. Ako je indicirano, potrebno je eliminirati neapsorbirani tipranavir indukcijom povraćanja ili ispiranjem želuca. Primjena aktivnog ugljena je također moguća kao pomoć u uklanjanju neapsorbirane tvari. S obzirom da se tipranavir uvelike veže na proteine plazme, dijaliza vjerojatno neće pospješiti uklanjanje tipranavira.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antivirusni lijekovi za sistemsku primjenu, inhibitori proteaze, ATK
oznaka: J05AE09

Mehanizam djelovanja

Humani virus imunodeficijencije (HIV-1) kodira aspartil proteazu koja je nužna za segmentaciju i sazrijevanje prekursora virusnih proteina. Tipranavir je nepeptidni inhibitor HIV-1 proteaze, koji inhibira replikaciju virusa tako što sprječava sazrijevanje virusnih čestica.

Antivirusna aktivnost *in vitro*

Tipranavir inhibira replikaciju laboratorijskih sojeva HIV-1 i kliničkih izolata u akutnim modelima T-stanične infekcije, s djelotvornim koncentracijama 50% (EC₅₀) i 90% (EC₉₀) u rasponu od 0,03 do 0,07 μM (18-42 ng/ml), odnosno od 0,07 do 0,18 μM (42-108 ng/ml). Tipranavir pokazuje antivirusnu aktivnost *in vitro* protiv niza izolata HIV-1 skupine M, koji ne pripadaju podskupini B (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Izolati HIV-1 skupine O i HIV-2 izolati manje su osjetljivi na tipranavir *in vitro*, s rasponom EC₅₀ od 0,164-1 μM i 0,233-0,522 μM. Ispitivanja vezanja na proteine

pokazala su da se antivirusna aktivnost tipranavira smanjuje u prosjeku 3,75 puta u prisustvu ljudskog seruma.

Rezistencija

Razvoj rezistencije na tipranavir *in vitro* je spor i složen. U jednom *in vitro* ispitivanju, HIV-1 izolat koji je bio 87 puta otporniji na tipranavir (od uobičajeno osjetljivih sojeva) odabran je nakon 9 mjeseci te je sadržavao 10 mutacija u proteazi: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V kao i mutaciju na gag poliproteinskom CA/P2 mjestu na kojem tipranavir cijepa proteazu. Reverzni genetski eksperimenti pokazuju da je potrebno prisustvo 6 mutacija u proteazi (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) za postizanje > 10-struke rezistencije na tipranavir, dok je potpuni 10-mutacijski genotip imao 69-struku rezistenciju na tipranavir. *In vitro* postoji inverzna korelacija između stupnja rezistencije na tipranavir i kapaciteta replikacije virusa. Rekombinantni virusi koji pokazuju ≥ 3-struku rezistenciju na tipranavir rastu stopom koja iznosi manje od 1% stope rasta divljeg tipa HIV-1 u istim uvjetima. Virus rezistentni na tipranavir, koji nastaju *in vitro* iz divljeg tipa HIV-1, pokazuju smanjenu osjetljivost na inhibitore proteaze, amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir i ritonavir, ali ostaju osjetljivi na sakvinavir.

Stupnjevita multivarijatna regresijska analiza združenosti genotipova (određenih na početku liječenja ili tijekom liječenja) i terapijskog odgovora ukazala je da je 16 aminokiselina združeno sa smanjenom osjetljivošću na tipranavir i/ili sa manjim odgovorom u smislu broja virusnih replika nakon 48 tjedana liječenja: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D i 84V. Klinički izolati koji su pokazali ≥ 10-struko smanjenje osjetljivosti na tipranavir imali su 8 ili više mutacija povezanih s tipranavirom. Analiza 276 bolesnika iz ispitivanja faze II i faze III s genotipovima određenim tijekom liječenja pokazala je da su dominantne mutacije koje nastaju tijekom liječenja tipranavirom L33F/I/V, V82T/L i I84V. Obično je potrebna kombinacija svih triju za smanjenu osjetljivost. Mutacije na poziciji 82 se javljaju na dva načina: jedna od prethodno postojeće mutacije 82A na 82T, druga od divljeg tipa 82V na 82L.

Križna rezistencija

Tipranavir održava značajnu antivirusnu aktivnost (< 4-struka otpornost) protiv većine HIV-1 kliničkih izolata koji pokazuju smanjenu osjetljivost na trenutno odobrene inhibitore proteaze: amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir i sakvinavir. Desetorostruka ili veća otpornost na tipranavir je manje česta (< 2,5% testiranih izolata) u izolatima bolesnika s opsežnim prethodnim liječenjem koji su primali višestruke peptidne inhibitore proteaze.

EKG evaluacija

Učinak tipranavira s niskom dozom ritonavira na QTcF interval bio je ispitivan u 81 zdravog dobrovoljca koji su terapiju primali dvaput dnevno u trajanju 2,5 dana: tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir u suprateapijskim dozama (750/200 mg) i placebo/ritonavir (-/200 mg). Uz korekciju za bazalne vrijednosti i vrijednosti nakon izlaganja placebo, maksimalna prosječna QTcF promjena iznosila je 3,2 ms (gornja granica 95% CI: 5,6 ms) za dozu od 500/200 mg, te 8,3 ms (gornja granica 95% CI: 10,8 ms) za suprateapijsku dozu od 750/200 mg. Stoga, tipranavir u terapijskoj dozi, s niskom dozom ritonavira, nije produljio QTc interval, već to može učiniti u suprateapijskoj dozi.

Klinički farmakodinamički podaci

Ova indikacija se zasniva na rezultatima dvaju ispitivanja faze III provodenima na odraslim bolesnicima koji su prethodno bili u značajnoj mjeri liječeni (medijan od 12 prethodnih antiretrovirusnih lijekova) s virusom rezistentnim na inhibitore proteaze, kao i na rezultatima jednog ispitivanja faze II koje je ispitivalo farmakokinetiku, sigurnost i djelotvornost Aptivusa na adolescentima u dobi 12 do 18 godina starosti koji su većinom već imali iskustvo liječenja.

Klinički podaci izvedeni su iz analiza 48-tjednih podataka iz kliničkih ispitivanja (RESIST-1 i RESIST-2) koji mjere učinke na vrijednosti HIV RNA u plazmi i broj CD4 stanica. RESIST-1 i RESIST-2 su randomizirana, otvorena, multicentrična ispitivanja na HIV-pozitivnim bolesnicima s iskustvom liječenja antiretrovirusnim lijekovima iz tri skupine. Ocjenjivani su učinci 500 mg tipranavira s niskom dozom ritonavira (200 mg; dvaput dnevno) dodanih na osnovni optimizirani režim (*optimized background regimen*, OBR) koji je individualno određen za svakog bolesnika temeljem genotipskog testiranja rezistencije virusa i anamneze bolesnika. Kontrolni tretman se sastojao od individualno odabranog inhibitora proteaze (IP) s ritonavirirom dodanih uz OBR. IP s dodatnim ritonavirirom odabran je među sakvinavirom, amprenavirom, indinavirom, ili lopinavir/ritonavirirom.

Svi su bolesnici prethodno dobivali najmanje dva antiretrovirusna režima na bazi IP-a, a u fazi uključivanja u studiju pokazivali su izostanak terapijskog odgovora. Morala je biti prisutna najmanje jedna od primarnih mutacija gena za proteazu: 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V ili 90M, s ne više od dvije mutacije u kodonima 33, 82, 84, ili 90.

Nakon 8. tjedna, bolesnici u kontrolnoj skupini, koji su udovoljili kriterijima za početni izostanak virusne reakcije, imali su mogućnost prekida liječenja te prijelaza na tipranavir s ritonavirirom u posebnoj studiji.

U 1483 bolesnika uključenih u primarnu analizu, medijan dobi je bio 43 godine (raspon 17-80), od toga je bilo 86% muškaraca, 75% bijelaca, 13% crnaca i 1% Azijata. Medijan početnog broja CD4 stanica u ispitivanoj skupini iznosio je 158 stanica/mm³ (raspon 1-1893), a u kontrolnoj 166 stanica/mm³ (raspon 1-1184); medijan početnog broja virusnih kopija HIV-1 RNA u plazmi u ispitivanoj skupini iznosio je 4,79 log₁₀/ml a u kontrolnoj 4,80 log₁₀/ml (raspon 2,34-6,52 i 2,0-6,76 log₁₀ kopija/ml).

Medijan prethodno rabljenih NRTI-a iznosio je 6, NNRTI-a 1 i IP-a 4. U oba ispitivanja, ukupno 67% bolesnika imalo je rezistentne viruse, a 22% moguće rezistentne na prethodno odabrane kontrolne IP. Ukupno 10% bolesnika je prethodno rabilo enfuvirtid. Na početku studija, medijan broja mutacija u genu za proteazu iznosio je 16, a medijan broja primarnih mutacija gena za proteazu - D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V, i L90M - iznosio je 3. S obzirom na mutacije na kodonima 33, 82, 84 i 90, oko 4% bolesnika imalo je viruse bez mutacija, 24% je imalo mutacije na kodonima 82 (manje od 1% bolesnika je imalo mutaciju V82L) i 90, 18% je imalo mutacije na kodonima 84 i 90, a 53% imalo je najmanje jednu ključnu mutaciju na kodonu 90. Jedan bolesnik na tipranaviru je imao četiri mutacije. Nadalje, većina bolesnika imala je viruse s mutacijama povezanim s otpornošću i na NRTI i NNRTI. Početna fenotipska osjetljivost ocijenjena je na 454 bolesnička uzorka. Tijekom studija osjetljivost na tipranavir smanjila se prosječno dvostruko (u odnosu na osjetljivost divljeg tipa virusa), na amprenavir 12 puta, na atazanavir 55 puta, na indinavir 41 put, na lopinavir 87 puta, na nelfinavir 41 puta, na ritonavir 195 puta i na sakvinavir 20 puta.

Kombinirani 48-tjedni rezultati za dvije studije (kompozitni ishod: bolesnici s potvrđenim ≥ 1 log RNA padom u odnosu na početne vrijednosti i bez dokaza o neuspjehu liječenja) pokazali su da je kompozitni ishod postignut u 34% bolesnika na tipranaviru s ritonavirirom te u 15% bolesnika u kontrolnoj skupini. Terapijski odgovor prikazan je za ukupnu populaciju (prema (ne)primjeni enfuvirtida), te detaljno po stratumima prema IP za bolesnike s genotipski rezistentnim sojevima (vidjeti tablicu).

Terapijski odgovor* u 48 tjednu (združeni rezultati RESIST-1 i RESIST-2 u prethodno liječenih bolesnika)

Ispitivanje RESIST	Tipranavir/RTV		CPI/RTV**		p-vrijednost
	n (%)	N	n (%)	N	
Ukupna populacija					
Svi ispitanici	255 (34,2)	746	114 (15,5)	737	<0,0001
PP	171 (37,7)	454	74 (17,1)	432	<0,0001
- s ENF (svi ispitanici)	85 (50,0)	170	28 (20,7)	135	<0,0001
- bez ENF (svi ispitanici)	170 (29,5)	576	86 (14,3)	602	<0,0001
Genotipski rezistentni					
LPV/r					
Svi ispitanici	66 (28,9)	228	23 (9,5)	242	<0,0001
PP	47 (32,2)	146	13 (9,1)	143	<0,0001
APV/r					
Svi ispitanici	50 (33,3)	150	22 (14,9)	148	<0,0001
PP	38 (39,2)	97	17 (18,3)	93	0,0010
SQV/r					
Svi ispitanici	22 (30,6)	72	5 (7,0)	71	<0,0001
PP	11 (28,2)	39	2 (5,7)	35	0,0650
IDV/r					
Svi ispitanici	6 (46,2)	13	1 (5,3)	19	0,0026
PP	3 (50,0)	6	1 (7,1)	14	0,0650

* Kompozitni ishod: bolesnici s potvrđenim 1log RNA padom u odnosu na početnu vrijednost bez dokaza o neuspjehu liječenja

** Kontrolni PI/RTV: LPV/r 400 mg/100 mg dvaput dnevno (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg dvaput dnevno (n=23), SQV/r 1000 mg/100 mg dvaput dnevno ili 800 mg/200 mg dvaput dnevno (n=162), APV/r 600 mg/100 mg dvaput dnevno (n=194)

ENF enfuvirtid; PP prema protokolu; APV/r amprenavir/ritonavir; IDV/r indinavir/ritonavir; LPV/r lopinavir/ritonavir; SQV/r sakvinavir/ritonavir

Na temelju 48-tjednih podataka iz obje studije, medijan vremena do pojave neuspjeha liječenja iznosio je 115 dana za ispitivanu skupinu, te 0 dana za kontrolnu skupinu (nisu imputirani podaci za terapijski odgovor 0. dana).

Tijekom 48 tjedana liječenja udio bolesnika s HIV-1 RNA <400 kopija/ml u skupini koja je dobivala tipranavir s ritonavinom iznosio je 30%, a za kontrolnu IP/ritonavir skupinu 14% dok je udio bolesnika s HIV-1 RNA <50 kopija/ml iznosio 23% za ispitivanu i 10% za kontrolnu skupinu. Uzimajući u obzir sve randomizirane i liječene bolesnike, medijan razlike HIV-1 RNA između zadnjeg mjerenja (najdulje nakon 48 tjedana) i vrijednosti prije početka liječenja, iznosio je -0,64 log₁₀ kopija/ml za ispitivanu i -0,22 log₁₀ kopija/ml za kontrolnu skupinu.

Uzimajući u obzir sve randomizirane i liječene bolesnike medijan razlike broja CD4+ stanica između zadnjeg mjerenja (najdulje nakon 48 tjedana) i vrijednosti prije početka liječenja, iznosio je +23 stanice/mm³ za ispitivanu skupinu (N=740) i +4 stanice/mm³ za kontrolnu skupinu (N=727).

Superiornost tipranavira s niskom dozom ritonavira, u odnosu na kontrolnu skupinu, inhibitor proteaze/ritonavir, uočena je za sve pokazatelje djelotvornosti nakon 48 tjedana. Nije pokazana superiornost tipranavira spram kontrolnog tretmana u bolesnika koji su imali virusne sojeve osjetljive na kontrolne inhibitore proteaze. Podaci iz RESIST-a također pokazuju da tipranavir s niskom dozom ritonavira pokazuje bolji učinak nakon 48 tjedana kada OBR sadrži antiretrovirusne lijekove sukladne genotipu virusa (npr. enfuvirtid).

Trenutno ne postoje rezultati iz kontroliranih ispitivanja o učinku tipranavira na kliničku progresiju HIV infekcije.

Pedijatrijska populacija

HIV-pozitivni pedijatrijski bolesnici, u dobi 2 do 18 godina, bili su uključeni u randomizirano, otvoreno, multicentrično kliničko ispitivanje (ispitivanje 1182.14). Morali su imati početnu vrijednost HIV-1 RNA najmanje 1 500 kopija/ml, stratificirani su po dobi (od 2 do < 6 godina, od 6 do < 12 godina, te od 12 do 18 godina) i randomizirani na jedan od dvaju režima tipranavira s ritonavinom: doza od 375 mg/m²/150 mg/m² ili 290 mg/m²/115 mg/m², plus osnovna terapija s najmanje dva neproteazna antiretrovirusna lijeka, koji su bili optimizirani pomoću početnog testiranja genotipske rezistencije. Svi bolesnici su prvotno dobivali Aptivus oralnu otopinu. Pedijatrijski bolesnici u dobi 12 ili više godina koji su primali maksimalnu dozu od 500 mg/200 mg dvaput dnevno mogli su prijeći na Aptivus kapsule od 28. dana ispitivanja. Ispitivanje je ocjenjivalo farmakokinetiku, sigurnost i podnošljivost, kao i virusne i imunološke odgovore tijekom 48 tjedana.

Nema dostupnih podataka o djelotvornosti i sigurnosti Aptivus kapsula za djecu ispod 12 godina starosti. S obzirom da Aptivus kapsule i oralna otopina nisu bioekvivalentni, rezultati dobiveni za oralnu otopinu se ne mogu ekstrapolirati na kapsule (vidjeti dio 5.2). Za bolesnike s tjelesnom površinom manjom od 1,33 m² kapsulama se ne može postići odgovarajuće prilagođavanje doza.

Početna svojstva i ključni rezultati djelotvornosti tijekom 48 tjedana za djecu liječenu Aptivus kapsulama prikazani su tablično u nastavku teksta. Prikazani su podaci za 29 bolesnika koji su se prebacili na kapsule tijekom prvih 48 tjedana. Zbog ograničenja u dizajnu ispitivanja (npr. nerandomizirani prijelaz dozvoljen prema odluci bolesnika/liječnika), usporedbe između kapsula i oralne otopine nisu valjane.

Početna svojstva za bolesnike 12 – 18 godina starosti koji su uzimali kapsule

Varijabla		Vrijednost
Broj bolesnika		29
Dob-medijan (godine)		15,1
Spol	% muški	48,3%
Rasa	% bijela	69,0%
	% crna	31,0%
	% azijska	0,0%
Početni HIV-1 RNA (log ₁₀ kopije/ml)	medijan (min.-maks.)	4,6 (3,0 – 6,8)
	% s > 100 000 kopija/ml	27,6%
Početni CD4+ (stanice/mm ³)	medijan (min.-maks.)	330 (12 – 593)
	% s ≤ 200	27,6%
Početni % CD4+ stanica	medijan (min.-maks.)	18,5% (3,1% – 37,4%)
Prethodni ADI*	% sa skupinom C	29,2%
Anamneza liječenja	% s bilo kojim ARV	96,6%
	medijan broja prethodnih NRTI	5
	medijan broja prethodnih NNRTI	1
	medijan broja prethodnih IP	3

* ADI – *AIDS defining illness*: stanje koje definira AIDS

Ključni rezultati djelotvornosti na kraju 48 tjedana liječenja za bolesnike 12 – 18 godina starosti koji su uzimali kapsule

Ishod	Rezultat
Broj bolesnika	29
Primarna mjera ishoda djelotvornosti: % s brojem kopija < 400	31,0%
Medijan promjene od početnog log ₁₀ HIV-1 RNA (kopije/ml)	-0,79
Medijan promjene od početnog broja CD4+ stanica (stanice/mm ³)	39
Medijan promjene % CD4+ stanica od početnog stanja	3%

Analiza otpornosti tipranavira u bolesnika s iskustvom u liječenju

Stopa terapijskog odgovora na tipranavir s ritonavirovom u RESIST kliničkim ispitivanjima analizirana je u odnosu na početni virusni genotip i fenotip. Ocijenjen je odnos rezultata liječenja tipranavirom s ritonavirovom i početne fenotipske osjetljivosti na tipranavir, primarne IP mutacije, mutacije proteaze u kodonima 33, 82, 84 i 90 i mutacije povezane s rezistencijom na tipranavir.

Valja napomenuti da su ispitanici u RESIST ispitivanjima imali specifičan mutacijski obrazac na početku od najmanje jedne primarne mutacije proteaze u kodonima 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V ili 90M te ne više od dvije mutacije u kodonima 33, 82, 84 ili 90.

Opaženo je sljedeće:

– *Primarne mutacije IP*

Analiza virološkog odgovora u odnosu na broj primarnih mutacija IP (bilo koja promjena u proteaznim kodonima 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 i 90) prisutnih na početku pokazala je da je stopa odgovora na tipranavir s ritonavirovom bila veća nego na kontrolni tretman i u bolesnika s novouvedenim enfuvirtidom i u onih bez njega. Međutim, neki bolesnici koji nisu dobivali enfuvirtid počeli su gubiti virološki odgovor između 4. i 8. tjedna liječenja.

– *Mutacije u proteaznim kodonima 33, 82, 84 i 90*

Smanjena virološka reakcija primijećena je u bolesnika s virusnim sojevima s dvije ili više mutacija u proteaznim kodonima 33, 82, 84 ili 90, koji ne primaju novi enfuvirtid.

– *Mutacije povezane s otpornošću na tipranavir*

Virološka reakcija na tipranavir s ritonavirovom ocijenjena je i u odnosu na „mutacijski skor“ temeljen na početnoj genotipizaciji bolesnika uključenih u RESIST-1 i RESIST-2. Ovaj skor (koji broji 16 aminokiselina koje su povezane sa smanjenom osjetljivošću na tipranavir i/ili smanjenim učinkom na virusno opterećenje: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D i 84V) je primijenjen na početne virusne proteazne sekvence. Utvrđena je povezanost između „mutacijskog skora“ tipranavira i reakcije na terapiju tipranavira s ritonavirovom nakon 48. tjedna.

Skor je izveden na temelju podataka o bolesnicima iz RESIST ispitivanja koji su imali specifične kriterije uključivanja s obzirom na mutacije, te stoga ekstrapolacija na širu populaciju zahtijeva oprez.

U 48 tjedana, veći je broj bolesnika na tipranaviru s ritonavirovom postigao reakciju na liječenje u usporedbi s kontrolnom skupinom liječenom inhibitorom proteaze s ritonavirovom za gotovo sve moguće kombinacije genotipskih mutacija povezanih s rezistencijom (vidjeti tablicu u nastavku).

Udio bolesnika s terapijskim odgovorom nakon 48. tjedna (potvrđeno smanjenje virusnog opterećenja $\geq 1 \log_{10}$ kopija/ml u usporedbi s početkom), u odnosu na početni „mutacijski skor“ i primjenu enfuvirtida u bolesnika u RESIST

	Novi ENF	Bez novog ENF*
Broj TPV mutacija**	TPV/r	TPV/r
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
≥ 5	47%	13%
Svi bolesnici	61%	29%

* Uključuje bolesnike koji nisu primali ENF i one koji su prethodno primali ENF i to su liječenje nastavili i u ispitivanju

** Mutacije HIV proteaze na pozicijama L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D ili I84V
ENF enfuvirtid; TPV/r tipranavir s ritonaviro

Kontinuirano smanjenje HIV-1 RNA do 48. tjedna uglavnom je ostvareno u bolesnika koji su dobivali tipranavir s ritonaviro i novi enfuvirtid. Ako „novi“ enfuvirtid nije uveden, terapijski odgovor u 48. tjednu bio je slabiji nego uz primjenu „novog“ enfuvirtida (vidjeti tablicu u nastavku).

Prosječno smanjenje virusnog opterećenja od početka do 48. tjedna, u odnosu na „mutacijski skor“ i primjenu enfuvirtida u bolesnika u RESIST

	Novi ENF	Bez novog ENF*
Broj TPV mutacija**	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
Svi bolesnici	-2,0	-1,0

* Uključuje bolesnike koji nisu primali ENF i one koji su prethodno primali ENF i to su liječenje nastavili i u pokusu

** Mutacije HIV proteaze na pozicijama L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D, ili I84V
ENF enfuvirtid; TPV/r tipranavir s ritonaviro

– *Fenotipska otpornost na tipranavir*

Viša razina fenotipske otpornosti na tipranavir ustanovljena prije početka liječenja združena je s nižom stopom virološkog odgovora. Izolati koji rastu jednako brzo ili do 3 puta brže u prisustvu tipranavira od divljeg soja virusa smatraju se osjetljivima na tipranavir; izolati s >3 do 10 puta bržim rastom smanjeno su osjetljivi, a izolati koji rastu >10 puta brže su rezistentni.

Praktično značenje određenih mutacija ili mutacijskih obrazaca podložno je promjenjivim interpretacijama sukladno novim podacima. Stoga se preporuča uvijek konzultirati aktualne sustave interpretacije testova rezistencije.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Tipranavir se mora primijeniti s niskom dozom ritonavira kako bi se osigurale djelotvorne koncentracije u plazmi i mogućnost doziranja dva puta dnevno (vidjeti dio 4.2). Ritonavir inhibira

P450 CYP3A u jetri, crijevni P-glikoprotein (efluksna pumpa), te možda također crijevni P450 CYP3A. Kako je pokazano u ispitivanju određivanja doze u 113 HIV-negativnih zdravih muških i ženskih dobrovoljaca, ritonavir povećava AUC_{0-12h} , C_{max} i C_{min} te smanjuje klirens tipranavira. 500 mg tipranavira s niskom dozom ritonavira (200 mg; dvaput dnevno) daje 29 puta višu geometrijsku srednju vrijednost jutarnje najniže koncentracije tipranavira na kraju doznog intervala u stanju dinamičke ravnoteže nego 500 mg tipranavira dva puta dnevno bez ritonavira.

Apsorpcija

Apsorpcija tipranavira u ljudi je ograničena, iako proces nije apsolutno kvantificiran. Tipranavir je P-gp-supstrat, slab P-gp-inhibitor, te se također smatra snažnim P-gp-induktorom. Dostupni podaci sugeriraju da je, iako je ritonavir P-gp-inhibitor, učinak Aptivusa s niskom dozom ritonavira na aktivnost P-gp u stanju dinamičke ravnoteže indukcija. Maksimalne koncentracije u plazmi postižu se u roku 1 do 5 sati nakon primjene, ovisno o dozi. Uz ponavljano doziranje, koncentracije tipranavira u plazmi su niže od predviđenih iz podataka za jednokratnu dozu, pretpostavlja se zbog indukcije jetrenih enzima. U većine, stanje ravnoteže postiže se nakon 7 dana ponovljenog doziranja. Tipranavir s niskom dozom ritonavira u stanju dinamičke ravnoteže pokazuje linearnu farmakokinetiku.

Doziranje Aptivus kapsula 500 mg dvaput dnevno istodobno s 200 mg ritonavira, u trajanju 2 do 4 tjedana i bez ograničenja u obrocima hrane, rezultiralo je prosječnom vršnom koncentracijom tipranavira u plazmi (C_{max}) od $94,8 \pm 22,8 \mu M$ za ženske bolesnike ($n=14$) i $77,6 \pm 16,6 \mu M$ za muške bolesnike ($n=106$), s T_{max} oko 3 sata. Prosječne najniže koncentracije u stanju ravnoteže (na kraju doznog intervala) prije jutarnje doze bile su $41,6 \pm 24,3 \mu M$ u žena i $35,6 \pm 16,7 \mu M$ u muškaraca. Tijekom 12-satnog intervala, AUC tipranavira iznosio je $851 \pm 309 \mu M \cdot h$ ($CL=1,15$ l/h) u žena i $710 \pm 207 \mu M \cdot h$ ($CL=1,27$ l/h) u muškaraca. Prosječni poluvijek eliminacije iznosio je 5,5 sati u žena i 6 sati u muškaraca.

Učinci hrane na oralnu apsorpciju

Hrana poboljšava podnošljivost tipranavira s ritonavirom. Stoga se Aptivus s niskom dozom ritonavira uzima zajedno s hranom.

Apsorpcija tipranavira s niskom dozom ritonavira smanjena je u prisustvu antacida (vidjeti dio 4.5).

Distribucija

Tipranavir se ekstenzivno veže na proteine plazme (>99,9%). Iz kliničkih uzoraka zdravih dobrovoljaca i HIV-1 pozitivnih osoba, koji su dobivali tipranavir bez ritonavira, prosječna frakcija nevezanog tipranavira u plazmi bila je slična u obje skupine (zdravi dobrovoljci $0,015\% \pm 0,006\%$; HIV-pozitivni bolesnici $0,019\% \pm 0,076\%$). Ukupne koncentracije tipranavira u plazmi za ove uzorke varirale su od 9 do $82 \mu M$. U tom rasponu koncentracija, nevezana frakcija neovisna je o ukupnoj koncentraciji.

Nije ispitana distribucija tipranavira u humani cerebrospinalni likvor ili sjemenu tekućinu.

Biotransformacija

In vitro ispitivanja metabolizma s humanim jetrenim mikrosomima ukazala su da je CYP3A4 dominantna CYP-izoforma uključena u metabolizam tipranavira.

Klirens tipranavira nakon peroralne primjene smanjio se nakon dodavanja ritonavira, što može biti posljedica smanjenog klirensa „prvog prolaza“ u probavnom sustavu i/ili jetri.

Metabolizam tipranavira u prisustvu niske doze ritonavira je minimalan. U ispitivanju s ^{14}C -tipranavirom u ljudi (500 mg ^{14}C -tipranavira s 200 mg ritonavira, dvaput dnevno), nepromijenjeni tipranavir bio je dominantan i na njega je otpadalo 98,4% ili više ukupne radioaktivnosti u plazmi 3, 8 ili 12 sati nakon doziranja. Samo je nekoliko metabolita otkriveno u plazmi, te su sve vrijednosti bile u tragovima (0,2 % ili manje od radioaktivnosti u plazmi). U stolici, nepromijenjeni tipranavir je predstavljao većinu radioaktivnosti (79,9% radioaktivnosti). Najobilniji metabolit u stolici (4,9% radioaktivnosti, 3,2% doze), bio je hidroksilni metabolit tipranavira. U urinu, nepromijenjeni

tipranavir otkriven je u tragovima (0,5% radioaktivnosti urina). Najobilniji urinarni metabolit (11,0% radioaktivnosti urina, 0,5% doze), bio je glukuronidni konjugat tipranavira.

Eliminacija

Primjena ^{14}C -tipranavira ispitanicima ($n = 8$) koji su primali 500 mg tipranavira s 200 mg ritonavira dvaput dnevno, dozirano do stanja ravnoteže, pokazala je da se većina radioaktivnosti (prosjeak 82,3%) izlučuje stolicom, dok je prosječno samo 4,4% primijenjene radioaktivne doze nađeno u urinu. Nadalje, većina radioaktivnosti (56%) izluči se između 24 i 96 sati nakon doziranja. Prosječni poluvijek eliminacije tipranavira s ritonavikom u zdravih dobrovoljaca ($n = 67$) i HIV-zaraženih odraslih bolesnika ($n = 120$) bio je oko 4,8 odnosno oko 6,0 sati, u stanju ravnoteže, nakon doze od 500 mg/200 mg dvaput dnevno, uz lagani obrok.

Posebne skupine

Iako su dostupni podaci trenutno ograničeni, ukazuju da je farmakokinetički profil nepromijenjen u starijih osoba te usporediv među rasama. Za razliku od toga, ocjena minimalnih koncentracija tipranavira u plazmi pri stanju ravnoteže, 10-14 sati nakon doziranja, iz RESIST-1 i RESIST-2 ispitivanja pokazuje da su žene općenito imale više koncentracije tipranavira nego muškarci. Nakon četiri tjedna Aptivusa 500 mg s 200 mg ritonavira (dvaput dnevno), prosječne minimalne koncentracije tipranavira u plazmi bile su $43,9 \mu\text{M}$ u žena i $31,1 \mu\text{M}$ u muškaraca. Razlika u koncentracijama ne zahtijeva podešavanje doze.

Oštećenje bubrega

Farmakokinetika tipranavira nije ispitivana u bolesnika s oštećenjem bubrega. Međutim, s obzirom da je renalni klirens tipranavira zanemariv, ne očekuje se smanjenje ukupnog tjelesnog klirensa u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Oštećenje jetre

U ispitivanju koje je uspoređivalo 9 bolesnika s blagim (Child-Pugh A) oštećenjem jetre s 9 kontrolnih ispitanika, izloženost tipranaviru s ritonavikom nakon jednokratne i višekratne primjene bila je veća u bolesnika s oštećenjem jetre, ali još uvijek unutar raspona primijećenog u kliničkim ispitivanjima. Nije potrebno podešavanje doza za bolesnike s blagim oštećenjem jetre, ali se bolesnici moraju pažljivo pratiti (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Utjecaj umjerenog (Child-Pugh B) ili teškog (Child-Pugh C) oštećenja jetre na farmakokinetiku višestrukih doza do danas nije ispitan. Tipranavir je kontraindiciran u umjerenom ili teškom oštećenju jetre (vidjeti dijelove 4.2 i 4.3).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Toksikološka ispitivanja na životinjama izvođena su s monoterapijom tipranavirom na miševima, štakorima i psima, te u istodobnoj primjeni s ritonavikom (3,75:1 w/w omjer) na štakorima i psima. Ispitivanja istodobne primjene tipranavira i ritonavira nisu otkrila dodatne toksikološke učinke u usporedbi s monoterapijom tipranavirom.

Dominantni učinci ponavljane primjene tipranavira na svim vrstama bili su učinci na gastrointestinalni sustav (emeza, mekana stolica, proljev) i jetru (hipertrofija). Učinci su se povukli po prekidu primjene lijeka. Dodatne promjene su uključivale krvarenja u štakora pri visokim dozama (specifično za glodavce). Krvarenje primijećeno na štakorima bilo je povezano s produljenim protrombinskim vremenom (PV), aktiviranim parcijalnim tromboplastinskim vremenom (APTV) i smanjenjem nekih faktora ovisnih o vitaminu K. Istodobna primjena tipranavira s vitaminom E u obliku TPGS-a (d-alfatokoferol polietilenglikol 1000 suksinat), u dozi od $2,322 \text{ IU/m}^2$ naviše, u štakora je rezultirala značajnim povećanjem učinaka na parametre koagulacije, krvarenja i smrt. U pretkliničkim ispitivanjima tipranavira na psima, učinak na parametre koagulacije nije bio primijećen. Istodobna primjena tipranavira i vitamina E nije ispitivana na psima.

Većina učinaka u ispitivanjima toksičnosti ponavljanih doza pojavila se pri vrijednostima sistemske izloženosti koje su ekvivalentne ili čak ispod vrijednosti izloženosti u ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi.

In-vitro, tipranavir inhibira agregaciju ljudskih trombocita (vidjeti dio 4.4) i vezanje tromboksana A2 u koncentracijama koje odgovaraju koncentracijama koje se postižu u bolesnika koji primaju Aptivus s ritonaviro. Kliničke implikacije ovih nalaza nisu poznate.

U štakora, pri sistemskoj izloženosti (AUC) koja je ekvivalentna izloženosti u ljudi pri preporučenoj kliničkoj dozi, nisu primijećeni učinci na parenje i plodnost. Pri dozama koje u majke rezultiraju sistemskom izloženosti koja je slična ili niža od one koja se postiže u ljudi preporučenom kliničkom dozom, tipranavir nije imao teratogene učinke. U štakora, pri sistemskoj izloženosti tipranaviru koja je 20% niža od one koja se postiže u ljudi klinički preporučenom dozom, primijećena je fetalna toksičnost (smanjena osifikacija sternuma, smanjena tjelesna težina). U ispitivanjima pre- i postnatalnog razvoja u štakora, sistemska izloženost toksična za majku bila je oko 20% niža od sistemske izloženosti u ljudi pri preporučenim kliničkim dozama i rezultirala je inhibicijom rasta mladunaca.

Ispitivanja kancerogenosti tipranavira na miševima i štakorima otkrila su tumorogeni potencijal specifičan za ove vrste, koji se ne smatra klinički značajnim. Tipranavir nije pokazao gensku toksičnost u nizu *in vitro* i *in vivo* testova.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Sadržaj kapsule

makrogolglicerolricinoleat
etanol
mono/digliceridi kaprilatne/kaprinske kiseline
propilenglikol
pročišćena voda
trometamol
propilgalat

Ovojnica kapsule

želatina
željezov oksid, crveni (E172)
propilenglikol
pročišćena voda
mješavina posebnog sorbitola i glicerina (d-sorbitol, 1,4 sorbitan, manitol i glicerol)
titanijev dioksid (E171)

Crna tinta za označavanje

propilenglikol
željezov oksid, crni (E172)
poli(vinilacetat) ftalat
makrogol
amonijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

Čuvanje tijekom primjene: 60 dana (ispod 25°C), nakon prvog otvaranja boce. Savjetuje se da bolesnik zabilježi datum otvaranja boce na naljepnici i/ili kutiji.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C - 8°C).

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Boca od polietilena visoke gustoće (HDPE) s dvodijelnim sigurnosnim zatvaračem za djecu (vanjski i unutarnji dio - polipropilen, s celuloznim/aluminijskim zaštitnim pokrovom). Svaka boca sadrži 120 mekih kapsula.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Nema posebnih zahtjeva.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/315/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. listopada 2005.
Datum posljednje obnove odobrenja: 19. lipnja 2015.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČ ODGOVORAN ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**

A. PROIZVOĐAČ(I) ODGOVORAN(NI) ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Naziv(i) i adresa(e) proizvođača odgovornog(ih) za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenom člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2. Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili minimizacije rizika).

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

PREKLOPNA KUTIJA/VANJSKO PAKIRANJE

1. NAZIV LIJEKA

Aptivus 250 mg meke kapsule
tipranavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna meka kapsula sadrži 250 mg tipranavira

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži makrogolglycerolricinoleat, sorbitol i etanol (vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

120 mekih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Čuvanje tijekom primjene: 60 dana (ispod 25°C) nakon prvog otvaranja boce.
Datum prvog otvaranja boce:

**10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI
OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO**

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/05/315/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU

Aptivus 250 mg

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA UNUTARNJEM PAKIRANJU**BOCA/UNUTARNJE PAKIRANJE****1. NAZIV LIJEKA**

Aptivus 250 mg meke kapsule
tipranavir

2. NAVOĐENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna meka kapsula sadrži 250 mg tipranavira

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Sadrži makrogolglycerolricinoleat, sorbitol i etanol (vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije)

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

120 mekih kapsula

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Prije uporabe pročitajte uputu o lijeku.
Primjena kroz usta

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO**8. ROK VALJANOSTI**

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku.
Čuvanje tijekom primjene: 60 dana (ispod 25°C) nakon prvog otvaranja boce.
Datum prvog otvaranja boce:

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO
--

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET
--

EU/1/05/315/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

15. UPUTE ZA UPORABU

16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU
--

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD
--

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM
--

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za korisnika

Aptivus 250 mg meke kapsule tipranavir

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete uzimati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se liječniku ili ljekarniku.
- Ovaj je lijek propisan samo Vama. Nemojte ga davati drugima. Može im naškoditi, čak i ako su njihovi znakovi bolesti jednaki Vašima.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Aptivus i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Aptivus
3. Kako uzimati Aptivus
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Aptivus
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Ako je Aptivus propisan Vašem djetetu, molimo, imajte na umu da se sve informacije iz ove upute odnose na Vaše dijete (u ovom slučaju, molimo, čitajte "Vaše dijete" umjesto "Vi").

1. Što je Aptivus i za što se koristi

Aptivus sadrži djelatnu tvar tipranavir. Pripada skupini lijekova koji se nazivaju inhibitori proteaze te se primjenjuje u liječenju infekcije humanim virusom imunodeficijencije (HIV). Inhibira enzim koji se naziva proteaza, a koji je uključen u umnožavanje HIV-a. Kada je enzim blokiran, virus se ne razmnožava normalnim putem, čime se usporava infekcija. Aptivus se mora uzimati zajedno s:

- niskom dozom ritonavira (koji pomaže Aptivusu u postizanju dovoljno visokih vrijednosti u krvi)
- drugim HIV lijekovima. Liječnik će, u suradnji s Vama, odlučiti koje druge lijekove trebate uzimati, što će ovisiti, na primjer:
 - o tome koje ste druge lijekove već uzimali protiv HIV-a
 - o tome na koje lijekove je Vaš HIV otporan. Ako je Vaš HIV otporan na neke HIV lijekove, to znači da taj lijek neće tako dobro djelovati, ili neće uopće djelovati.

Aptivus se specifično primjenjuje u liječenju HIV-a koji je otporan na većinu drugih inhibitora proteaze. Prije početka liječenja, liječnik će uputiti uzorke Vaše krvi na testiranje otpornosti Vašeg HIV-a. Ovi testovi će potvrditi da li je HIV u Vašoj krvi otporan na većinu drugih inhibitora proteaze. Stoga je liječenje Aptivusom odgovarajuće za Vas. Ne smijete primjenjivati Aptivus ako nikada niste primali antiretrovirusnu terapiju ili su vam dostupne druge opcije antiretrovirusnog liječenja.

Aptivus meke kapsule su indicirane za:

- adolescente u dobi od 12 i više godina s tjelesnom površinom $\geq 1,3 \text{ m}^2$ ili tjelesnom težinom $\geq 36 \text{ kg}$
- odrasle osobe

2. Što morate znati prije nego počnete uzimati Aptivus

Morate uzimati Aptivus u kombinaciji s niskom dozom ritonavira uz druge antiretrovirusne lijekove. Stoga je važno da poznajete i te lijekove. Prema tome, pažljivo pročitajte upute koje se prilažu uz ritonavir i druge antiretrovirusne lijekove koje primjenjujete. Ako imate dodatnih pitanja o ritonaviru ili drugim lijekovima koji su Vam propisani, obratite se svom liječniku ili ljekarniku.

Nemojte uzimati Aptivus

- ako ste alergični na tipranavir ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako imate umjerene do teške probleme s jetrom. Liječnik će uputiti uzorke Vaše krvi na testiranje koliko dobro funkcionira Vaša jetra (jetrena funkcija). Ovisno o funkciji Vaše jetre, možda ćete morati odgoditi ili prekinuti liječenje Aptivusom
- ako trenutno uzimate lijekove koji sadrže:
 - rifampicin (primjenjuje se u liječenju tuberkuloze)
 - cisaprid (primjenjuje se u liječenju želučanih problema)
 - pimozid ili sertindol (primjenjuju se u liječenju shizofrenije)
 - kvetiapin (primjenjuje se u liječenju shizofrenije, bipolarnog poremećaja i velikog depresivnog poremećaja)
 - lurasidon (primjenjuje se u liječenju shizofrenije)
 - triazolam ili oralni midazolam (uzimaju se oralno). Ovi lijekovi se primjenjuju u liječenju anksioznosti ili poremećaja spavanja.
 - derivate ergota (primjenjuju se u liječenju glavobolja)
 - astemizol ili terfenadin (primjenjuju se u liječenju alergija ili peludne groznice)
 - simvastatin ili lovastatin (primjenjuju se za snižavanje kolesterola u krvi)
 - amiodaron, bepridil, flekainid, propafenon, ili kinidin (primjenjuju se u liječenju srčanih poremećaja)
 - metoprolol (primjenjuje se u liječenju zatajenja srca)
 - alfuzosin i sildenafil (kada se primjenjuju u liječenju rijetkog poremećaja krvnih žila koji se karakterizira povišenim tlakom u plućnoj arteriji)
 - kolhicin (kada se primjenjuje u liječenju naglih pogoršanja gihta u bolesnika s bolešću bubrega ili jetre).

Ne uzimajte proizvode koji sadrže gospinu travu (biljni lijek protiv depresije), jer ona može spriječiti ispravno djelovanje Aptivusa.

Upozorenja i mjere opreza

Obratite se svom liječniku ili ljekarniku prije nego uzmete Aptivus.

Obavijestite liječnika ako bolujete od sljedećeg:

- hemofilija tipa A ili B
- dijabetes
- bolest jetre.

Ako imate sljedeće:

- visoke vrijednosti rezultata testiranja funkcije jetre
- infekciju hepatitisom B ili C

pod povećanim ste rizikom od teškog i potencijalno fatalnog oštećenja jetre tijekom primjene Aptivusa. Liječnik će pratiti funkciju Vaše jetre putem testiranja krvi prije i tijekom liječenja Aptivusom. Ako imate bolest jetre ili hepatitis, liječnik će odlučiti trebate li dodatno testiranje.

Potrebno je obavijestiti liječnika što je prije moguće ako primijetite znakove ili simptome hepatitisa:

- vrućica
- malaksalost (opći osjećaj lošeg stanja)
- mučnina
- povraćanje
- abdominalna bol
- umor

- žutica (žutilo kože ili bjeloočnica)

Osip:

Blagi do umjereni osip, uključujući:

- koprivnjaču
- osip s ravnim ili izbočenim malim crvenim mrljama
- osjetljivost na sunce

je prijavljen u oko 1 od 10 bolesnika koji su dobivali Aptivus. Neki bolesnici koji su razvili osip također su imali:

- bol ili ukočenost zglobova
- zatezanje u grlu
- generalizirani svrbež

U nekih bolesnika s uznapređovalom infekcijom HIV-om (AIDS) i anamnezom oportunističke infekcije može doći do pojave znakova i simptoma upale od prethodnih infekcija ubrzo nakon početka anti-HIV liječenja. Smatra se da ovi simptomi nastaju zbog poboljšanja imunološke reakcije tijela, omogućujući tijelu da se bori protiv infekcija koje mogu biti prisutne bez vidljivih simptoma. Ako primijetite simptome infekcije (na primjer vrućica, povećani limfni čvorovi), odmah se obratite svom liječniku.

Uz oportunističke infekcije, nakon početka uzimanja lijeka za liječenje infekcije HIV-om također može doći i do autoimunih poremećaja (stanje koje se javlja kada imunološki sustav napada zdravo tkivo u tijelu). Autoimuni poremećaji se mogu pojaviti više mjeseci nakon početka liječenja. Ako primijetite bilo kakve simptome infekcije ili druge simptome, kao što su slabost mišića, slabost koja počinje u rukama i stopalima te se pomiče prema trupu tijela, osjećaj lupanja srca, nesvjesno drhtanje ili hiperaktivnost, molimo da odmah obavijestite liječnika kako bi proveo potrebno liječenje.

Obavijestite liječnika ako imate nesvjesticu ili osjetite abnormalne otkucaje srca. Aptivus u kombinaciji s niskom dozom ritonavira može izazvati promjene u ritmu srca i električnoj aktivnosti srca. Ove promjene su vidljive na EKG-u (elektrokardiogram).

Problemi s kostima: Neki bolesnici koji uzimaju kombiniranu antiretrovirusnu terapiju mogu razviti bolest kostiju koja se naziva osteonekroza (odumiranje koštanog tkiva izazvano gubitkom dotoka krvi u kost). Duljina kombinirane antiretrovirusne terapije, primjena kortikosteroida, konzumiranje alkohola, teška imunosupresija, povišeni indeks tjelesne mase, među ostalim, mogu biti neki od mnogih rizičnih faktora za razvoj ove bolesti. Znakovi osteonekroze su ukočenost i bolovi zglobova (osobito kuka, koljena i ramena) i poteškoće u kretanju. Ako primijetite neki od ovih simptoma, molimo, obavijestite svog liječnika.

Djeca

Aptivus meke kapsule se ne primjenjuju u djece mlađe od 12 godina.

Starije osobe

Ako ste stariji od 65 godina, liječnik će Vam s oprezom propisati Aptivus meke kapsule te će pažljivo pratiti Vašu terapiju. Tipranavir je bio primjenjivan u ograničenom broju bolesnika u dobi 65 ili više godina starosti.

Drugi lijekovi i Aptivus

Obavijestite svog liječnika ili ljekarnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili biste mogli uzeti bilo koje druge lijekove, uključujući i one koje ste nabavili bez recepta.

Ovo je **vrlo važno**. Ako istodobno s Aptivusom i ritonavirirom uzimate druge lijekove, to može ojačati ili oslabiti učinak lijekova. Ovi učinci se nazivaju interakcije, te mogu dovesti do teških nuspojava, ili spriječiti ispravnu kontrolu drugih stanja od kojih možda bolujete.

Interakcije s drugim HIV lijekovima:

- etravirin pripada skupini lijekova protiv HIV-a koji se nazivaju nenukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NNRTI). Ne preporučuje se uzimanje Aptivusa s etravirinom.
- abakavir i zidovudin. Pripadaju skupini HIV lijekova koji se nazivaju nukleozidni inhibitori reverzne transkriptaze (NRTI). Liječnik će propisati abakavir i zidovudin samo ako ne možete uzimati druge NRTI.
- didanozin: ako uzimate želučanootporne tablete didanozina, potrebno je primjenjivati ih najmanje dva sata prije ili nakon Aptivusa.
- emtricitabin: Ako uzimate emtricitabin potrebno je provjeriti Vašu bubrežnu funkciju prije početka primjene Aptivusa.
- rilpivirin: ako uzimate rilpivirin, liječnik će vas pažljivo pratiti.
- Inhibitori proteaze (IP): Uzimanje Aptivusa može izazvati velika smanjenja razine drugih inhibitora proteaze HIV-a u krvi. Na primjer, inhibitori proteaze amprenavir, atazanavir, lopinavir i sakvinavir bit će smanjeni.
Uzimanje Aptivusa s atazanavirom može izazvati veliko povišenje razine Aptivusa i ritonavira u krvi.
Liječnik će pažljivo razmotriti da li Vam je potrebno liječenje kombinacijama Aptivusa i inhibitora proteaze.

Ostali lijekovi s kojima Aptivus može imati interakcije uključuju:

- oralne kontraceptive/hormonsku nadomjesnu terapiju (HNT): Ako uzimate kontracepcijske tablete za sprječavanje trudnoće, potrebno je primjenjivati dodatni ili drugačiji tip kontracepcije (npr. barijernu kontracepciju poput kondoma). Općenito se ne preporučuje uzimati Aptivus s ritonavirom zajedno s oralnim kontraceptivima ili hormonskom nadomjesnom terapijom (HNT). Potrebno je provjeriti s liječnikom ako želite nastaviti uzimati oralne kontraceptive ili HNT. Ako primjenjujete oralne kontraceptive ili HNT, pod povećanim ste rizikom od razvoja osipa na koži tijekom primjene Aptivusa. Ako se osip pojavi, obično je blag do umjeren. Potrebno je posavjetovati se s liječnikom jer ćete možda trebati privremeno prekinuti s primjenom ili Aptivusa ili oralnih kontraceptiva ili HNT-a
- karbamazepin, fenobarbital i fenitoin (primjenjuju se u liječenju epilepsije). Oni mogu smanjiti učinkovitost Aptivusa.
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (lijekovi koji se primjenjuju za stvaranje i održavanje erekcije). Učinci sildenafil i vardenafila će se vjerojatno povećati ako ih uzimate s Aptivusom. Ne smije Vam se propisati tadalafil dok ne prođe 7 ili više dana od početka uzimanja Aptivusa.
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (inhibitori protonske pumpe koji se primjenjuju za smanjenje proizvodnje želučane kiseline)
- metronidazol (primjenjuje se u liječenju infekcija)
- disulfiram (primjenjuje se u liječenju ovisnosti o alkoholu)
- buprenorfin/nalokson (lijekovi koji se primjenjuju za liječenje teške boli)
- ciklosporin, takrolimus, sirolimus (primjenjuju se za sprječavanje odbacivanja organa (za supresiju imunološkog sustava))
- varfarin (primjenjuje se u liječenju i prevenciji tromboze)
- digoksin (primjenjuje se u liječenju srčanih aritmija i zatajenja srca)
- lijekovi za liječenje gljivičnih infekcija uključujući flukonazol, itrakonazol, ketokonazol ili vorikonazol

Ne preporučuju se sljedeći lijekovi:

- flutikazon (primjenjuje se u liječenju astme)
- atorvastatin (primjenjuje se za snižavanje kolesterola u krvi)
- salmeterol (primjenjuje se za postizanje dugotrajne kontrole astme, prevenciju bronhospazma u kroničnoj opstruktivnoj bolesti pluća)
- bosentan (primjenjuje se u liječenju plućne hipertenzije)

- halofantrin ili lumefantrin (primjenjuju se u liječenju malarije)
- tolterodin (primjenjuje se u liječenju preaktivnog mjehura (sa simptomima učestalog mokrenja, hitnosti mokrenja, ili hitnosti mokrenja s nemogućnosti zadržavanja mokraće))
- kobicistat i lijekovi koji sadrže kobicistat (koji se primjenjuju za povećanje učinkovitosti lijekova protiv HIV-a).

Aptivus može dovesti do gubitka učinkovitosti nekih lijekova uključujući:

- metadon, meperidin (petidin), primjenjuju se kao zamjena za morfin

Liječnik će možda morati povišiti ili sniziti dozu drugih lijekova koje uzimate zajedno s Aptivusom.

Primjeri uključuju:

- rifabutin i klaritromicin (antibiotici)
- teofilin (primjenjuje se u liječenju astme)
- desipramin, trazodon i bupropion (primjenjuju se u liječenju depresije: bupropion se također primjenjuje u prekidu pušenja)
- midazolam (kada se daje injekcijskim putem); midazolam je sedativ koji se primjenjuje u liječenju anksioznosti i kao pomoć u uspavljivanju
- rosuvastatin ili pravastatin (primjenjuju se u snižavanju kolesterola u krvi)
- kolhicin (koji se primjenjuje u liječenju naglih pogoršanja gihta uz urednu funkciju bubrega i jetre)
- raltegravir (primjenjuje se u liječenju infekcije HIV-om)
- dolutegravir (primjenjuje se u liječenju infekcije HIV-om).

Ako uzimate antacide na bazi aluminija i magnezija (primjenjuju se u liječenju dispepsije/gastroezofagealnog refluksa) vremenski razmak između Aptivusa i antacida mora biti najmanje dva sata.

Obavijestite liječnika ako uzimate lijekove kao što su lijekovi za razrjeđivanje krvi, ili ako uzimate vitamin E. Liječnik će također možda željeti razmotriti određene mjere opreza u takvim okolnostima.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Ako ste trudni ili mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, obratite se svom liječniku ili ljekarniku za savjet prije nego uzmete ovaj lijek. Nije poznato može li se Aptivus primjenjivati sigurno tijekom trudnoće.

Dojenje ***se ne preporučuje*** u žena koje žive s HIV-om jer se infekcija HIV-om može prenijeti na dijete kroz majčino mlijeko.

Ako dojite ili razmišljate o dojenju, ***morate o tome razgovarati*** sa svojim liječnikom ***što je prije moguće***. Također pogledajte dio 2, pod “Oralni kontraceptivi/hormonska nadomjesna terapija (HNT)”. Aptivus sadrži vrlo male količine alkohola (pogledajte *Aptivus kapsule sadrže etanol*).

Upravljanje vozilima i strojevima

Neke od nuspojava Aptivusa mogu utjecati na sposobnost upravljanja vozilima ili strojevima (npr. omaglica i snenost). Ako utječu, ne smijete upravljati vozilima ili strojevima.

Aptivus kapsule sadrže etanol, makrogolglicerolricinoleat i sorbitol (E420)

Aptivus sadrži 100 mg alkohola (etanola) po jednoj kapsuli. Količina alkohola u 250 mg ovog lijeka (tj. jednoj kapsuli) odgovara količini koja se nalazi u manje od 3 ml piva ili 1 ml vina. Mala količina alkohola prisutna u ovom lijeku neće imati nikakav zamjetan učinak.

Aptivus također sadrži makrogolglicerolricinoleat koji može uzrokovati želučane tegobe i proljev.

Ovaj lijek sadrži 12,6 mg sorbitola po jednoj kapsuli.

3. Kako uzimati Aptivus

Uvijek uzmite ovaj lijek točno onako kako Vam je rekao liječnik. Provjerite s liječnikom ili ljekarnikom ako niste sigurni. Morate uzimati Aptivus zajedno s ritonavirovom.

Preporučena doza za odrasle ili adolescente dobi od 12 i više godina s tjelesnom površinom $\geq 1,3 \text{ m}^2$ ili tjelesnom težinom $\geq 36 \text{ kg}$ je:

- 500 mg (dvije kapsule od 250 mg) Aptivusa zajedno s
 - 200 mg (dvije kapsule od 100 mg) ritonavira
- dvaput dnevno s hranom.

Primjena kroz usta.

Aptivus kapsule se moraju uzeti s hranom i progutati cijele te se ne smiju otvarati ili žvakati.

Uvijek ćete morati uzimati Aptivus u kombinaciji s drugim antiretrovirusnim lijekovima. Potrebno je pratiti upute o tim lijekovima koje se nalaze u priloženim Uputama o lijeku.

Trebate nastaviti uzimati Aptivus toliko dugo koliko Vam liječnik propiše.

Ako uzmete više Aptivusa nego što ste trebali

Obavijestite liječnika što je prije moguće ako uzmete više od propisane doze Aptivusa.

Ako ste zaboravili uzeti Aptivus

Ako propustite dozu Aptivusa ili ritonavira za više od 5 sati, pričekajte i zatim uzmite sljedeću dozu Aptivusa i ritonavira u redovno vrijeme, prema režimu doziranja. Ako propustite dozu Aptivusa i/ili ritonavira za manje od 5 sati, odmah uzmite propuštenu dozu. Zatim uzmite sljedeću dozu Aptivusa i ritonavira u redovno vrijeme, prema režimu doziranja.

Nemojte uzeti dvostruku dozu kako biste nadoknadili zaboravljenu dozu.

Ako prestanete uzimati Aptivus

Pokazalo se da uzimanje svih doza u odgovarajuće vrijeme:

- uvelike povećava učinkovitost kombiniranih antiretrovirusnih lijekova
- smanjuje mogućnost razvoja otpornosti HIV-a na antiretrovirusne lijekove

Stoga je važno nastaviti s ispravnom primjenom Aptivusa, kako je prethodno opisano. NE prekidajte primjenu Aptivusa, osim ako Vas tako ne uputi liječnik.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se liječniku ili ljekarniku.

4. Moguće nuspojave

Tijekom terapije HIV-a može doći do povećanja tjelesne težine i razine lipida i glukoze u krvi, što je djelomično povezano s obnovljenim zdravstvenim stanjem i stilom života, a u slučaju lipida u krvi ponekad i sa samim lijekovima za HIV. Liječnik će Vas uputiti na testiranja za ove promjene.

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga. Može biti teško naći razliku između:

- nuspojava koje izaziva Aptivus
- nuspojava izazvanih drugim lijekovima koje istodobno uzimate
- komplikacija infekcije HIV-om.

Iz tog razloga je važno obavijestiti liječnika o svakoj promjeni Vašeg zdravlja.

Ozbiljne nuspojave povezane s Aptivusom:

- Abnormalna funkcija jetre
 - hepatitis i masna jetra
 - zatajenje jetre, što može dovesti do smrti
 - povišene vrijednosti bilirubina u krvi (razgradni produkt hemoglobina)Potrebno je obavijestiti liječnika ako imate:
 - gubitak apetita
 - mučninu
 - povraćanje i/ili žuticukoji mogu biti simptomi abnormalne funkcije jetre
- Krvarenje
 - * krvarenje u mozgu, što može dovesti do trajnog invaliditeta ili smrti, a pojavilo se u nekih bolesnika koji su se liječili Aptivusom u kliničkim ispitivanjima. U većine ovih bolesnika krvarenje je moglo imati druge uzroke. Na primjer, oni su imali druga medicinska stanja ili su primali drugi lijek koji je mogao izazvati krvarenje.

Moguće nuspojave:

Vrlo često: mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba

- proljev
- mučnina

Često: mogu se javiti u do 1 na 10 osoba

- povraćanje
- abdominalna bol (bol u trbuhu)
- nadutost (često puštanje vjetrova)
- umor
- glavobolja
- blagi osipi, npr. uz koprivnjaču, ili ravne ili izbočene male crvene mrlje
- povišenje vrijednosti lipida (masnoće) u krvi
- dispepsija

Manje često: mogu se javiti u do 1 na 100 osoba

- smanjenje broja crvenih i bijelih krvnih stanica
- smanjenje trombocita
- alergijske reakcije (preosjetljivosti)
- smanjeni apetit
- dijabetes
- povišeni šećer u krvi
- povišene vrijednosti kolesterola u krvi
- nesanica i drugi poremećaji spavanja
- pospanost
- omaglica
- odumrlost i/ili trnci i/ili bol u stopalima ili rukama
- poteškoće s disanjem
- žgaravica
- upala gušterače
- upala kože
- svrbež
- grč mišića
- bol u mišićima
- bolest bubrega
- simptomi slični gripi (osjećaj lošeg stanja)
- vrućica
- gubitak težine
- povišene vrijednosti amilaze, enzima gušterače, u krvi

- povećanja aktivnosti jetrenog enzima
- hepatitis s oštećenjem jetrene stanice zbog utjecaja toksina

Rijetko: mogu se javiti u do 1 na 1000 osoba

- zatajenje jetre (uključujući fatalan ishod)
- hepatitis
- masna jetra
- povišene vrijednosti bilirubina u krvi (razgradni produkt hemoglobina)
- dehidracija (kada Vaše tijelo nema dovoljno vode)
- stanjivanje lica
- krvarenje u mozgu* (vidjeti gore)
- povišene vrijednosti lipaze, enzima gušterače, u krvi

Dodatne informacije o mogućim nuspojavama povezanim s kombiniranim antiretrovirusnim liječenjem:

- Krvarenje
 - pojačano krvarenje. Ako imate hemofiliju tipa A i B, možete imati pojačano krvarenje, koje može biti u koži ili zglobovima. Ako imate pojačano krvarenje, potrebno je odmah se javiti liječniku.

Poremećaji mišića

Prijavljeni su slučajevi bolova u mišićima, osjetljivosti, ili slabosti, koji se pojavljuju osobito kad se Aptivus ili drugi inhibitori uzimaju zajedno s nukleozidnim analozima. Rijetko su ovakvi poremećaji mišića teški, uključujući poremećaj mišićnog tkiva (rabdomioliza).

Dodatne nuspojave u djece i adolescenata

Najčešće nuspojave su općenito bile slične pojavama opisanima za odrasle osobe. Povraćanje, osip i vrućica primijećeni su češće u djece nego u odraslih.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika ili ljekarnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: navedenog u Dodatku V. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Aptivus

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na boci iza oznake „EXP“. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Čuvati u hladnjaku (2°C do 8°C). Nakon otvaranja boce, sadržaj se mora iskoristiti u roku od 60 dana (čuvan na temperaturi ispod 25°C). Potrebno je napisati datum otvaranja boce na naljepnici i/ili vanjskoj kutiji.

Nikada nemojte nikakve lijekove baciti u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Aptivus sadrži

- Djelatna tvar je tipranavir. Svaka kapsula sadrži 250 mg tipranavira.
- Drugi sastojci su makrogol glicerol ricinoleat, etanol (alkohol), mono/digliceridi kaprilatne/kaprinske kiseline, propilenglikol, pročišćena voda, trometamol i propilgalat. Ovojnica kapsule sadrži želatinu, crveni željezov oksid, propilenglikol, pročišćenu vodu, mješavinu posebnog sorbitola s glicerinom (d-sorbitol, 1,4 sorbitan, manitol i glicerol) i titanijev dioksid. Crna tinta za označavanje kapsule sadrži propilenglikol, crni željezov oksid, poli(vinilacetat) ftalat, makrogol i amonijev hidroksid.

Kako Aptivus izgleda i sadržaj pakiranja

Aptivus meke kapsule su ružičaste, duguljaste meke kapsule od želatine s crno otisnutom oznakom 'TPV 250'. Jedna Aptivus kapsula sadrži 250 mg djelatne tvari, tipranavira. Aptivus je dostupan u bocama sa 120 kapsula.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

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

Proizvođač

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

ili

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Boehringer Ingelheim Danmark A/S
Tlf: +45 39 15 88 49

Malta

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

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 1805 / 77 90 90

Nederland

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

Eesti

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Eesti filiaal
Tel: +372 60 80 940

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala Bucuresti
Tel: +40 21 330 99 63

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

Latvija

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH
Pārstāvniecība Latvijā
Tel: +371 7 240 068

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana u {MM/GGGG}

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>.