

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Aptivus 250 mg mäkké kapsuly

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá mäkká kapsula obsahuje 250 mg tipranaviru.

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

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Mäkká kapsula

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

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Aptivus súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, je indikovaný na kombinovanú antiretrovírusovú liečbu HIV-1 infekcie u viacnásobne preliečených dospelých a dospievajúcich vo veku 12 rokov alebo starších s povrchom tela (*Body Surface Area*, BSA) $\geq 1,3 \text{ m}^2$ alebo telesnou hmotnosťou $\geq 36 \text{ kg}$ a s vírusom rezistentným voči viacerým proteázovým inhibítorm. Aptivus sa má podávať len ako súčasť aktívnej kombinácie antiretrovírusovej dávkovacej schémy pacientom, u ktorých nie je iná terapeutická alternatíva.

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

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

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

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

Dávkovanie

Dospelí a dospievajúci (vo veku od 12 do 18 rokov s BSA $\geq 1,3 \text{ m}^2$ alebo telesnou hmotnosťou $\geq 36 \text{ kg}$)
Odporúčaná dávka Aptivusu je 500 mg, súčasne podaná s 200 mg ritonaviru (nízka dávka ritonaviru), dvakrát denne (pozri časť 4.4 pre osobitné upozornenia u dospievajúcich).

Povrch tela (BSA) sa môže vypočítať nasledovne:

$$\text{Mostellerov vzorec: } BSA(m)^2 = \sqrt{\frac{\text{Výška (cm)} \times \text{Hmotnosť (kg)}}{3600}}$$

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

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

Vynechaná dávka

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

Staršie osoby

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

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

Poškodenie funkcie pečene

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

Poškodenie funkcie obličiek

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

Pediatrická populácia

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

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

Zároveň sa kapsulami Aptivus nedajú dosiahnuť vhodné úpravy dávky pre deti mladšie ako 12 rokov.

Kapsuly Aptivus sa nemajú používať u pediatrických pacientov vo veku menej ako 12 rokov, pretože nie sú k dispozícii klinické údaje podporujúce používanie kapsúl v tejto pediatrickej podskupine.

Spôsob podávania

Na vnútorné použitie.

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

Aptivus mäkké kapsuly sa musia prehltnúť celé a nesmú sa otvárať ani rozžúť.

4.3 Kontraindikácie

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

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

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

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

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

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

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

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

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

Ochorenia pečene

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

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

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

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

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

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

Sledovanie pečene

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

Predtým neliečení pacienti

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

Poškodenie funkcie obličiek

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

Hemofília

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

Krvácanie

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

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

parametrov, ktoré by predchádzali vývoju ICH. Preto sa v súčasnosti pri liečbe Aptivusom neindikuje rutinné vyšetrenie koagulačných parametrov.

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

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

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

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

Telesná hmotnosť a metabolické parametre

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

Syndróm imunitnej reaktívácie

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

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

Vyrážky

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

Osteonekróza

Aj keď sa etiológia považuje za mnohofaktorovú (vrátane používania kortikosteroidov, konzumácie alkoholu, ťažkej imunosupresie, vyššieho indexu telesnej hmotnosti), boli hlásené prípady

osteonekrózy, najmä u pacientov s pokročilým HIV ochorením a/alebo dlhodobou expozíciou kombinovanej antiretrovírusovej terapie ("Combination Antiretroviral Therapy", CART). Pacientom sa má odporučiť, aby vyhľadali lekársku pomoc, ak budú mať bolesť kĺbov, stuhnutosť kĺbov alebo ťažkosti s pohybom.

Interakcie

Profil interakcií tipranaviru podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru je komplexný.

Mechanizmus a možný mechanizmus prispievajúci k profilu interakcií tipranaviru je popísaný (pozri časť 4.5).

Abakavir a zidovudín

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

Proteázové inhibítory

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

Perorálna antikoncepcia a liečba estrogénmi

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

Antikonvulzíva

Pri predpisovaní karbamazepínu, fenobarbitalu a fenytoínu sa má postupovať s opatnosťou. U pacientov užívajúcich tieto lieky súbežne môže mať Aptivus menšiu účinnosť kvôli poklesu plazmatických koncentrácií tipranaviru (pozri časť 4.5).

Halofantrín, lumefantrín

Z dôvodu ich metabolického profilu a vážneho rizika indukcie torsades de pointes sa podávanie halofantrínu a lumefantrínu s Aptivusom podávaným spolu s nízkou dávkou ritonaviru neodporúča (pozri časť 4.5).

Disulfiram/metronidazol

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

Flutikazón

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

Atorvastatín

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

Omeprazol a iné inhibítory protónovej pumpy

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

Kolchicín

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

Salmeterol

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

Bosentan

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

Upozornenia v súvislosti s niektorými pomocnými látkami

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

Tento liek obsahuje 100 mg etanolu (alkohol) v každej kapsule. Množstvo v 250 mg tohto lieku (t. j. jednej kapsule) zodpovedá menej ako 3 ml piva alebo 1 ml vína. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

4.5 Liekové a iné interakcie

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

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

Metabolický profil tipranaviru

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

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

Štúdie na mikrozómoch ľudskej pečene naznačujú, že tipranavir je inhibítorom CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 a CYP 2D6. Potenciálny celkový účinok tipranaviru s ritonavírom na CYP 2D6 je

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

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

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

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

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

Tabuľka interakcií

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

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

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

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

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

Dolutegravir 50 mg QD	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % (indukcia enzýmov UGT1A1 a CYP3A)	Odporúčaná dávka dolutegraviru pre dospelých je 50 mg dvakrát denne, keď sa podáva súbežne s tipranavirom/ritonavir. V prítomnosti rezistencie na inhibítory integrázy sa treba tejto kombinácii vyhnúť (pozri dolutegravir SmPC).
Na zlepšenie farmakokinetiky		
Kobicistat a lieky s obsahom kobicistatu	Ak sa podávajú súbežne, expozície tipranaviru a kobicistatu sú očividne nižšie v porovnaní s tými, pri ktorých je tipranavir posilnený nízkou dávkou ritonaviru.	Aptivus/ritonavir sa nemajú súčasne podávať s kobicistatom alebo s liekmi s obsahom kobicistatu.
Antimykotiká		
Flukonazol 200 mg QD (1. deň) vtedy 100 mg QD	Flukonazol ↔ Tipranavir C _{max} ↑ 32% Tipranavir AUC ↑ 50% Tipranavir C _{min} ↑ 69% Mechanizmus neznámy.	Neodporúča sa meniť dávky. Neodporúčajú sa dávky flukonazolu >200 mg/deň.
Itrakonazol Ketokonazol Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Na základe teoretických údajov sa predpokladá, že tipranavir súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, zvyšuje plazmatické koncentrácie itrakonazolu alebo ketokonazolu. Na základe teoretických údajov plazmatické koncentrácie tipranaviru alebo ritonaviru sa môžu zvýšiť po súčasnom podávaní s itrakonazolom alebo ketokonazolom.	Itrakonazol alebo ketokonazol sa musia používať opatrne (dávky >200 mg/deň sa neodporúčajú).
Vorikonazol Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Vzhľadom na početný systém CYP izoenzýmov zahrnutých do metabolizmu vorikonazolu, je ťažké predpokladať interakcie s tipranavirom pri súčasnom podávaní s nízkou dávkou ritonaviru.	Na základe známej interakcie vorikonazolu s nízkou dávkou ritonaviru (pozri SPC vorikonazolu) sa treba súčasnému podávaniu tipranaviru/r a vorikonazolu vyhýbať, kým sa použitie vorikonazolu posúdením prínosu/rizika pre pacienta potvrdí ako oprávnené.
Antiuratiká		
Kolchicín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Na základe teoretických uvažení sa môžu koncentrácie kolchicínu pri súbežnom podávaní s tipranavirom a nízkou dávkou ritonaviru zvýšiť, v dôsledku inhibície CYP3A a P-gp tipranavirom/ritonavir. Zníženie koncentrácií kolchicínu však nemožno vylúčiť, keďže tipranavir aj ritonavir vykazujú indukčný potenciál voči CYP3A a P-gp.	Ak je potrebná liečba Aptivusom/ritonavir u pacientov s normálnou funkciou obličiek alebo pečene sa odporúča zníženie dávkovania kolchicínu alebo prerušenie liečby kolchicínom (pozri časť 4.4). U pacientov s poškodením funkcie obličiek alebo pečene je

	Kolchicín je substrátom pre CYP3A4 a P-gp (intestinálny efluxný transportér).	súbežné podávanie kolchicínu s Aptivusom/ritonavírom kontraindikované (pozri časť 4.3).
Antibiotiká		
Klaritromycín 500 mg BID	Klaritromycín $C_{\max}$ ↔ Klaritromycín AUC ↑ 19% Klaritromycín $C_{\min}$ ↑ 68% 14-OH-klaritromycín $C_{\max}$ ↓ 97% 14-OH-klaritromycín AUC ↓ 97% 14-OH-klaritromycín $C_{\min}$ ↓ 95% Tipranavir $C_{\max}$ ↑ 40% Tipranavir AUC ↑ 66% Tipranavir $C_{\min}$ ↑ 100% Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4 (transportér intestinálneho odtoku) a klaritromycín inhibuje P-gp.	Kým zmeny v parametroch klaritromycínu nie sú jednoznačne klinicky relevantné, zníženie AUC 14-OH metabolitu treba vziať do úvahy pri liečbe infekcií spôsobených <i>Haemophilus influenzae</i>, kedy je 14-OH metabolit najaktívnejší. Zvýšenie $C_{\min}$ tipranaviru môže byť klinicky relevantné. Pacienti užívajúci klaritromycín v dávkach vyšších ako 500 mg dvakrát denne musia byť veľmi prísne sledovaní pre príznaky toxicity klaritromycínu a tipranaviru. U pacientov s renálnym poškodením treba zvážiť zníženie dávky klaritromycínu (pozri informáciu liekov klaritromycínu a ritonavíru).
Rifabutín 150 mg QD	Rifabutín $C_{\max}$ ↑ 70% Rifabutín AUC ↑ 190% Rifabutín $C_{\min}$ ↑ 114% 25-O-desacetylriľabutín $C_{\max}$ ↑ 3,2-násobne 25-O-desacetylriľabutín AUC ↑ 21-násobne 25-O-desacetylriľabutín $C_{\min}$ ↑ 7,8-násobne Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4. Nepozorovali sa žiadne klinicky významné zmeny v PK parametroch tipranaviru.	Doporučuje sa zníženie dávky riľabutínu minimálne o 75% bežnej dávky 300 mg/deň (napr. 150 mg obdeň, alebo trikrát za týždeň). Pacienti dostávajúci liečbu riľabutínom spolu s Aptivusom s nízkou dávkou ritonavíru musia byť prísne sledovaní kvôli nebezpečenstvu vzniku nežiaducich účinkov v súvislosti s liečbou riľabutínom. Môže byť nevyhnutné ďalšie zníženie dávky.
Rifampicín	Súčasné podávanie proteázových inhibítorov s rifampicínom značne znižuje plazmatické koncentrácie proteázových inhibítorov. V prípade súčasného podávania tipranaviru s nízkou dávkou ritonavíru a rifampicínu sa ako dôsledok očakávajú sub-optimálne hladiny tipranaviru, ktoré môžu viesť k strate virologickej odozvy a nožnej rezistencii na tipranavir.	Súčasné podávanie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonavíru a rifampicínu je kontraindikované (pozri časť 4.3). Treba zvážiť použitie alternatívnych antivykobakteriálnych agentov, ako je riľabutín.
Antimalariká		
Halofantrín Lumefantrín	Na základe teoretických údajov sa predpokladá, že tipranavir súčasne	Kvôli ich metabolickému profilu a podstatnému riziku vrátane

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, zvyšuje plazmatické koncentrácie halofantrínu a lumefantrínu. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	“torsades de pointes” sa podávanie halofantrínu a lumefantrínu s Aptivusom spolu s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča (pozri časť 4.4).
Antikonvulzíva		
Karbamazepín 200 mg BID	Celkový* C_{max} karbamazepínu ↑ 13% Celkový* AUC ↑ karbamazepínu 16% celkový* C_{min} karbamazepínu ↑ 23% * celkový karbamazepín=celkový karbamazepín a epoxy-karbamazepín (obidve sú farmakologicky aktívne polovičné podiely). Nepredpokladá sa, že by zvýšenie celkových PK parametrov karbamazepínu malo mať klinické dôsledky. Tipranavir C_{min} ↓ 61 % (v porovnaní s údajmi v minulosti). Zníženie koncentrácií tipranaviru môže viesť k zníženiu účinnosti. Karbamazepín indukuje CYP3A4.	Karbamazepín sa má používať s opatnosťou v kombinácii s Aptivusom podávaný súčasne s nízkou dávkou ritonaviru. Vyššie dávky karbamazepínu (>200 mg) môžu spôsobiť ešte výraznejšie zníženie plazmatických koncentrácií tipranaviru (pozri časť 4.4).
Fenobarbital Fenytoín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Fenobarbital a fenytoín indukujú CYP3A4.	Fenobarbital a fenytoín sa má používať opatrne v kombinácii s Aptivusom podávaným spolu s nízkou dávkou ritonaviru (pozri časť 4.4).
Antispazmotiká		
Tolterodín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Na základe teoretických údajov sa predpokladá, že tipranavir súčasne podávaný s nízkou dávkou ritonaviru, zvyšuje plazmatickú koncentráciu tolterodínu. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4 a CYP 2D6.	Súčasné podávanie sa neodporúča.
Antagonisty endotelínových receptorov		
Bosentan	Na základe teoretických uvažení sa môžu koncentrácie bosentanu pri súbežnom podávaní s tipranavirom a nízkou dávkou ritonaviru zvýšiť. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	Súbežné podávanie bosentanu a Aptivusu s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča (pozri časť 4.4).

Inhibítory HMG CoA reductázy		
Atorvastatín 10 mg QD	Atorvastatín $C_{\max}$ ↑ 8,6 násobne Atorvastatín AUC ↑ 9,4 násobne Atorvastatín $C_{\min}$ ↑ 5,2 násobne Tipranavir ↔ Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	Súčasné podávanie atorvastatínu a Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča. Treba zvážiť použitie iných inhibítorov HMG-CoA reductázy ako pravastatín, fluvastatín alebo rosuvastatín (pozri tiež časť 4.4 a rosuvastatín a pravastatín odporúčania). V prípadoch, kde je súbežné podávanie nevyhnutné, sa nesmie prekročiť dávka 10 mg atorvastatínu denne. Odporúča sa začať s najnižšou dávkou a je nevyhnutné pozorné klinické sledovanie (pozri časť 4.4).
Rosuvastatín 10 mg QD	Rosuvastatín $C_{\max}$ ↑ 123% Rosuvastatín AUC ↑ 37% Rosuvastatín $C_{\min}$ ↑ 6% Tipranavir ↔ Mechanizmus neznámy.	Súčasné podávanie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a rosuvastatínu, môže byť zahájené najnižšou dávkou (5 mg/deň) rosuvastatínu, titrovanou podľa odpovede na liečbu spolu s dôsledným monitorovaním sprievodných symptómov rosuvastatínu ako je uvedené v SPC rosuvastatínu.
Pravastatín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Založené na podobnej eliminácii pravastatínu a rosuvastatínu, TPV/r môže zvýšiť plazmatické hladiny pravastatínu. Mechanizmus neznámy.	Súčasné podávanie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a pravastatínu sa môže zahájiť najnižšou dávkou (10 mg/deň) pravastatínu, titrovanou podľa odpovede na liečbu spolu s dôsledným monitorovaním sprievodných symptómov pravastatínu ako je uvedené v SPC pravastatínu.
Simvastatín Lovastatín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Inhibítory HMG-CoA reductázy simvastatín a lovastatín sú metabolicky vysoko závislé na CYP3A.	Súbežné podávanie Aptivusu spolu s nízkou dávkou ritonaviru a simvastatínu alebo lovastatínu je kontraindikované kvôli zvýšenému riziku myopatie, vrátane rabdomyolýzy (pozri časť 4.3).
RASTLINNÉ LIEKY		
Ľubovník bodkovaný (<i>Hypericum perforatum</i>) Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Plazmatické koncentrácie tipranaviru môžu byť znížené pri súčasnom užívaní rastlinného prípravku z ľubovníka bodkovaného (<i>Hypericum perforatum</i>). Je to v dôsledku indukcie enzýmov metabolizujúcich liečivo pomocou ľubovníka bodkovaného.	Rastlinné prípravky obsahujúce ľubovník bodkovaný sa nesmú užívať súčasne s Aptivusom spolu s nízkou dávkou ritonaviru. Pri súčasnom podávaní Aptivusu s ritonavírom a ľubovníka bodkovaného sa predpokladá značné zníženie koncentrácií

		tipranaviru a ritonaviru a môže mať za následok sub-optimálne hladiny tipranaviru, ktoré môžu viesť k strate virologickej odozvy a možnej rezistencii na tipranavir.
Inhalačné beta agonisty		
Salmeterol	Súbežné podávanie tipranaviru a nízkej dávky ritonaviru môže viesť k zvýšenému riziku kardiovaskulárnych nežiaducich príhod v súvislosti so salmeterolom, ktoré zahŕňajú predĺženie QT, palpitácie a sínusovú tachykardiu. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	Súbežné podávanie Aptivusu, ktorý sa podáva spolu s nízkou dávkou ritonaviru sa neodporúča.
Perorálne kontraceptíva/Estrogény		
Etinyl estradiol 0,035 mg/ Noretindron 1,0 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Etinyl estradiol C_{max} ↓ 52% Etinyl estradiol AUC ↓ 43% Mechanizmus neznámy. Noretindron C_{max} ↔ Noretindron AUC ↑ 27% Tipranavir ↔	Neodporúča sa súčasné používanie týchto kontraceptív spolu s Aptivusom s nízkou dávkou ritonaviru. Pokiaľ sa užívajú perorálne kontraceptíva na estrogénovej báze spoločne s Aptivusom podávaným spolu s nízkou dávkou ritonaviru, majú sa použiť alternatívne a doplnkové antikoncepcné opatrenia. Pacientky užívajúce estrogény ako náhradnú hormonálnu liečbu musia byť klinicky sledované kvôli znakom estrogénovej nedostatočnosti (pozri časti 4.4 a 4.6).

Inhibítory fosfodiesterázy 5 (PDE5)		
Sildenafil Vardenafil Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Pri súčasnom podávaní tipranaviru s nízkou dávkou ritonaviru a s inhibítormi PDE5 sa očakáva významné zvýšenie koncentrácií PDE5 spojené s výskytom nežiaducich účinkov vrátane hypotenzie, zrakových porúch a priapizmu, ktoré sú spojené s PDE5 inhibítormi. Tipranavir/r inhibuje CYP 3A4.	Musí byť dodržaná mimoriadna opatrnosť pri predpisovaní inhibítormi fosfodiesterázy (PDE5) sildenafilu alebo vardenafilu u pacientov dostávajúcich Aptivus spolu s nízkou dávkou ritonaviru. Bezpečná a účinná dávka nie je pri používaní s Aptivusom, ktorý sa podáva spolu s nízkou dávkou ritonaviru stanovená. Je zvýšený potenciál inhibítora PDE5 súvisiaci s nežiaducimi príhodami (ktoré zahŕňajú poruchy zraku, hypotenziu, predĺženú erekciu a synkopu). Súbežné podávanie Aptivusu/ritonaviru so sildenafilom je kontraindikované, ak sa používa na liečbu pľúcnej arteriálnej hypertenzie.
Tadalafil 10 mg QD	Prvá dávka tadalafilu C_{max} ↓ 22% Prvá dávka tadalafilu AUC ↑ 133% Tipranavir/r inhibuje a indukuje CYP 3A4. Rovnovážny stav tadalafilu C_{max} ↓ 30% Rovnovážny stav tadalafilu AUC ↔ Nepozorovali sa žiadne klinicky významné zmeny v PK parametroch tipranaviru.	Odporúča sa predpisovať tadalafil najskôr po 7 dňoch od dávky Aptivusu s ritonavírom. Bezpečná a účinná dávka nie je pri používaní s Aptivusom, ktorý sa podáva spolu s nízkou dávkou ritonaviru stanovená. Je zvýšený potenciál inhibítora PDE5 súvisiaci s nežiaducimi príhodami (ktoré zahŕňajú poruchy zraku, hypotenziu, predĺženú erekciu a synkopu).

Narkotické analgetiká		
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% Mechanizmus neznámy.	Pacienti majú byť monitorovaní kvôli možnosti vzniku opiátového abstinenčného syndrómu. Môže byť potrebné zvýšenie dávky metadonu.
Meperidín Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie.	Pri podávaní tipranaviru s nízkou dávkou ritonaviru je očakávané zníženie koncentrácií meperidínu a zvýšenie koncentrácií metabolitu normeperidínu.	Neodporúča sa zvyšovanie dávky a dlhodobé užívanie meperidínu spoločne s Aptivusom spolu s nízkou dávkou ritonaviru, kvôli zvýšeniu koncentrácií metabolitu normeperidínu, ktorý má ako analgetickú aktivitu tak aj CNS stimulačnú aktivitu (napr. záchvaty).

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

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

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

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

	Digoxín $C_{\max}$ ↑ 93% Digoxín AUC 91% Tipranavir/r prechodne inhibuje P-gp, následne pri rovnovážnom stave tipranavir/r indukuje P-gp Rovnovážny stav tipranavir/r Digoxín $C_{\max}$ ↓ 38% Digoxín AUC ↔	
Trazodón Štúdie interakcií sa robili iba s ritonavirom.	Vo farmakokinetickej štúdii vykonanej na zdravých dobrovoľníkoch sprievodné použitie nízkej dávky ritonaviru (200 mg dvakrát denne) s jednorazovou dávkou trazodónu viedlo ku zvýšeniu plazmatických koncentrácií trazodónu (AUC zvýšené 2,4 násobne). V tejto štúdii, v súvislosti so súčasným podávaním trazodónu a ritonaviru sa pozorovali nežiaduce účinky ako nevoľnosť, závrat, hypotenzia a synkopa. Avšak, nie je známe, či kombinácia tipranaviru s ritonavirom môže zapríčiniť ďalší nárast expozície trazodónu.	Táto kombinácia sa má užívať s opatrnosťou a má sa zvažovať nižšia dávka trazodónu.
Bupropion 150 mg BID	Bupropion $C_{\max}$ ↓ 51% Bupropion AUC ↓ 56% Tipranavir ↔ Zníženie plazmatických hladín bupropionu je pravdepodobne kvôli indukcii CYP2B6 a UGT aktivity vplyvom RTV.	Ak je súbežné podávanie spolu s bupropiónom posúdené ako nevyhnutné, účinnosť bupropionu sa musí dôkladne klinicky monitorovať. Napriek zaznamenatej indukcii sa nemá prekročiť odporúčené dávkovanie.
Loperamid 16 mg QD	Loperamid $C_{\max}$ ↓ 61% Loperamide AUC ↓ 51% Mechanizmus neznámy. Tipranavir $C_{\max}$ ↔ Tipranavir AUC ↔ Tipranavir $C_{\min}$ ↓ 26%	Farmakodynamická interakcia sledovaná v štúdii u zdravých dobrovoľníkov ukázala, že podávanie loperamidu a Aptivusu spoločne podávaného s nízkou dávkou ritonaviru nie je príčinou žiadnej klinicky závažnej zmeny v respiračnej reakcii na oxid uhličitý. Klinická závažnosť zníženia plazmatickej koncentrácie loperamidu nie je známa.
Flutikazón propionát Štúdie interakcií sa robili iba s ritonavirom.	V klinickej štúdii, kde sa 100 mg kapsule ritonaviru podávali dvakrát denne počas 7 dní spolu s 50 µg intranazálneho flutikazón propionátu (štyrikrát denne) zdravým	Súčasnú úživnosť Aptivusu, podávaného spolu s nízkou dávkou ritonaviru a týchto glukokortikoidov sa neodporúča pokiaľ potenciálny prínos neprevyšuje riziko systémových účinkov

	dobrovoľníkom, boli hladiny flutikazón propionátu signifikantne zvýšené, zatiaľ čo skutočné hladiny kortizolu boli znížené približne o 86% (90% konfidenčný interval 82-89%). Výraznejšie účinky sa dajú očakávať, keď sa flutikazón propionát inhaluje. Systémové účinky kortikosteroidov vrátane Cushingovho syndrómu a adrenálnej supresie sa zaznamenali u pacientov, ktorí užívali ritonavir a inhalačne alebo intranasálne flutikazón propionát; toto sa tak isto môže vyskytnúť u iných kortikosteroidov metabolizovaných cestou P450 3A, napr. budezonid. Nie je známe či kombinácia tipranaviru s ritonavírom môže spôsobiť výraznejšie zvýšenie pri vystavení sa flutikazónu.	kortikosteroidov (pozri časť 4.4). Musí sa zvážiť redukcia dávky glukokortikoidov s podrobným sledovaním lokálnych a systémových účinkov alebo prejsť na glukokortikoid, ktorý nie je substrátom CYP3A4 (napr. beklometazón). Okrem toho, v prípade vysadzovania glukokortikoidov, postupné znižovanie dávky, sa môže aplikovať počas dlhšieho časového obdobia. Účinok vysokej dávky flutikazónu na plazmatické hladiny ritonaviru zatiaľ nie je známy.
--	---	--

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Antikoncepcia u mužov a žien

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

Gravidita

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

Dojčenie

Odporúča sa, aby ženy žijúce s HIV svoje deti nedojčili, aby sa zabránilo prenosu HIV.

Fertilita

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

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

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

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn profilu bezpečnosti

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

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

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

Tabuľkový prehľad nežiaducich reakcií

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

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

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

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

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

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

Popis vybraných nežiaducich reakcií

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

Hepatotoxicita

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

Metabolické parametre

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

Hyperlipidémia

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

Krvácanie

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

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

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

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

Vyrážky

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

Laboratórne odchýlky

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

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

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

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

Pediatrická populácia

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

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

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

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

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

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

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

4.9 Predávkovanie

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

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanizmus účinku

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

Antivírusová aktivita *in vitro*

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

Rezistencia

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

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

Krížová rezistencia

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

Hodnotenie EKG

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

Klinicko-farmakodynamické údaje

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Pediatrická populácia

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

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

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

Základná charakteristika pacientov 12-18 ročných, ktorí užívali kapsuly

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

* AIDS definovaná choroba

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

Konečný ukazovateľ	Výsledok
Počet pacientov	29
Primárna účinnosť: % s VL <400	31,0%
Medián zmenený zo základnej hladiny na log10 HIV-1 RNA (kópii/ml)	-0,79
Medián zmenený zo základnej hladiny na CD4+ počet buniek (bunky/mm ³)	39
Medián zmenený zo základnej hladiny na % CD4+ buniek	3%

Analýzy rezistencie na tipranavir u predtým liečených pacientov

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

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

Boli urobené nasledovné pozorovania:

- *Primárne PI mutácie*

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

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

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

- *Mutácie súvisiace s rezistenciou na tipranavir*

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

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

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

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

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

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

**Mutácie HIV proteázy na pozíciách L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D alebo I84V

ENF Enfuvirtid; TPV/r Tipranavir s ritonavírom

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

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

	Nový ENF	Nie nový ENF*
Počet TPV** bodovaných mutácií	TPV/r	TPV/r
0,1	-2,3	-1,6
2	-2,1	-1,1
3	-2,4	-0,9
4	-1,7	-0,8
≥ 5	-1,9	-0,6
Všetci pacienti	-2,0	-1,0

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

**Mutácie HIV proteázy na pozíciách L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D alebo I84V

ENF Enfuvirtid; TPV/r Tipranavir s ritonavírom

- Fenotypová rezistencia tipranaviru

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

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

Absorpcia

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

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

Účinky potravy na perorálnu absorpciu

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

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

Distribúcia

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

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

Biotransformácia

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

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

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

Eliminácia

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

Osobitné populácie

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

Poškodenie funkcie obličiek

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

Poškodenie funkcie pečene

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

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

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

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

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

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

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

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

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

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Kapsula obsahuje

Ricínoleoylmakrogol-glycerol

Etanol

Mono/diglyceridy kyseliny kaprylovej/kaprínovej

Propylénglykol

Čistená voda

Trometamol

Propylgalát

Obal kapsuly

Želatína

Červený oxid železitý (E 172)

Propylénglykol

Čistená voda

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

Oxid titaničitý (E 171)

Čierne označovacie farbivo

Propylénglykol

Čierny oxid železitý (E 172)

Ftalát polyvinylacetátu
Makrogol
Hydroxid amónny

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

3 roky

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

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

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

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/315/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. október 2005

Dátum posledného predĺženia registrácie: 19. jún 2015

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

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

PRÍLOHA II

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

A. VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paríž
Francúzsko

Tlačená písomná informácia pre používateľa lieku musí obsahovať názov a adresu výrobcu zodpovedného za uvoľnenie príslušnej šarže.

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

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

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

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

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

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

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

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE**ŠKATUĽA/VONKAJŠÍ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Aptivus 250 mg mäkké kapsuly
tipranavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá mäkká kapsula obsahuje 250 mg tipranaviru

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

120 mäkkých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/315/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Aptivus 250 mg

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VNÚTORNOM OBALE**FLEAŠA/VNÚTORNÝ OBAL****1. NÁZOV LIEKU**

Aptivus 250 mg mäkké kapsuly
tipranavir

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá mäkká kapsula obsahuje 250 mg tipranaviru

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

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

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

120 mäkkých kapsúl

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

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

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

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ**8. DÁTUM EXSPIRÁCIE**

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

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

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

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/05/315/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKAČNÝ – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

Aptivus 250 mg mäkké kapsuly tipranavir

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

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

V tejto písomnej informácii sa dozviete

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

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

1. Čo je Aptivus a na čo sa používa

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

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

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

Aptivus mäkké kapsuly sú indikované pre:

- dospievajúcich 12 ročných alebo starších s povrchom tela $\geq 1,3 \text{ m}^2$ alebo telesnou hmotnosťou $\geq 36 \text{ kg}$
- dospelých

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete Aptivus

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

Neužívajte Aptivus

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

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

Upozornenia a opatrenia

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

Povedzte vášmu lekárovi, ak máte:

- hemofiliu typu A alebo B
- cukrovku
- ochorenie pečene

Ak máte:

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

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

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

- žltáčka (zožltnutie kože alebo očných bielok)

Vyrážka:

Malá až stredná vyrážka, vrátane:

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

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

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

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

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

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

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

Deti

Aptivus mäkké kapsuly nesmú užívať deti mladšie ako 12 rokov.

Staršie osoby

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

Iné lieky a Aptivus

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

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

Interakcie s ďalšími liekmi HIV:

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

Ďalšie lieky s ktorými môže vzniknúť interakcia s Aptivusom:

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

Nasledujúce lieky sa neodporúčajú:

- flutikazón (používa sa na liečbu astmy)
- atorvastatín (používaný na zníženie cholesterolu v krvi)
- salmeterol (používa sa na dosiahnutie dlhodobej kontroly astmy, zabránenie bronchospazmov pri chronickej obštrukčnej chorobe pľúc)

- bosentan (používa sa na liečbu pľúcnej tepnovej hypertenzie)
- halofantrínu alebo lumefantrínu (používa sa na liečbu malárie)
- tolterodínu (používa sa na liečbu hyperaktívneho močového mechúra (s príznakmi častého močenia, nutkavého močenia alebo náhleho úniku moču))
- kobicistat a lieky s obsahom kobicistatu (používajú sa na zvýšenie účinnosti HIV liekov).

Aptivus môže spôsobiť stratu účinnosti niektorých liekov, vrátane:

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

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

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

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

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

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojim lekárom alebo lekárnikom predtým, ako začnete užívať tento liek. Nie je známe či sa Aptivus môže bezpečne užívať v priebehu tehotenstva.

Dojčenie **sa neodporúča** u žien žijúcich s HIV, pretože infekcia HIV sa môže materským mliekom preniesť na dieťa.

Ak dojčíte alebo uvažujete o dojčení, **čo najskôr sa o tom porozprávajte** so svojim lekárom. Pozrite tiež časť 2 „Perorálna antikoncepcia/hormonálna substitučná liečba (HRT)“.

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

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

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

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

Aptivus obsahuje 100 mg etanolu (alkohol) v každej kapsule. Množstvo v 250 mg tohto lieku (t. j. jednej kapsule) zodpovedá menej ako 3 ml piva alebo 1 ml vína. Malé množstvo alkoholu v tomto lieku nemá žiadny pozorovateľný vplyv.

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

Tento liek obsahuje 12,6 mg sorbitolu v každej kapsule.

3. Ako užívať Aptivus

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

Odporúčaná dávka pre dospelých alebo dospievajúcich 12 ročných a starších s povrchom tela $\geq 1,3 \text{ m}^2$ alebo telesnou hmotnosťou $\geq 36 \text{ kg}$ je:

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

Na vnútorné použitie.

Aptivus kapsuly sa majú užívať s jedlom, prehltnúť celé a nesmú sa otvárať ani rozžúť.

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

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

Ak užijete viac Aptivusu, ako máte

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

Ak zabudnete užiť Aptivus

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

Neužívajte dvojnásobnú dávku, aby ste nahradili vynechanú dávku.

Ak prestanete užívať Aptivus

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

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

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

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

4. Možné vedľajšie účinky

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

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

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

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

Závažné vedľajšie účinky spojené s užívaním Aptivusu:

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

Možné vedľajšie účinky:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- Hnačka
- Nevoľnosť (žalúdočné ťažkosti).

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 osôb

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

Menej časté: môžu postihovať menej ako 1 zo 100 osôb

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

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

Zriedkavé: môžu postihovať menej ako 1 z 1000 osôb

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

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

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

Poruchy svalov

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

Ďalšie vedľajšie účinky u detí a dospievajúcich

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

Hlásenie vedľajších účinkov

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

5. Ako uchovávať Aptivus

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

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

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

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

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo Aptivus obsahuje

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

Ako vyzerá Aptivus a obsah balenia

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

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

alebo

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paríž
Francúzsko

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

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 89 00

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

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 21 302 2800

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

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

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