

PRILOGA I
POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Aptivus 250 mg mehke kapsule

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena mehka kapsula vsebuje 250 mg tipranavirja.

Pomožne snovi z znanim učinkom: ena mehka kapsula vsebuje 100,0 mg etanola, 455,0 mg makrogolglicerol ricinolata in 12,6 mg sorbitola.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

mehka kapsula

Mehke, podolgovate želatinske kapsule rožnate barve z oznako "TPV 250" v črni barvi.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo Aptivus je ob sočasnem zdravljenju z majhnimi odmerki ritonavirja indiciran za kombinirano protiretrovirusno zdravljenje okužbe s HIV-1 pri odraslih in mladostnikih, starih 12 let ali starejših, s telesno površino (BSA – body surface area) $\geq 1,3 \text{ m}^2$ ali telesno maso $\geq 36 \text{ kg}$, ki so prejeli že več režimov zdravljenja in pri katerih je virus odporen proti več zaviralcem proteaz. Zdravilo Aptivus lahko uporabljamo samo v sklopu aktivnega protiretrovirusnega režima zdravljenja pri bolnikih, pri katerih ni drugih možnosti zdravljenja.

Ko se odločamo o uvajanju zdravljenja z zdravilom Aptivus, ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja, moramo skrbno pregledati podatke o prejšnjem zdravljenju posameznega bolnika in vzorce mutacij, ki so se pojavile pri različnih učinkovinah. Vodilo pri uporabi zdravila Aptivus morajo biti genotipsko in fenotipsko testiranje (kadar je možno) ter podatki o prejšnjem zdravljenju. Pri uvajanju zdravljenja je treba upoštevati kombinacije mutacij, ker lahko negativno vplivajo na virološki odziv na zdravilo Aptivus, ki ga dajemo hkrati z majhnimi odmerki ritonavirja (glejte poglavje 5.1).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo Aptivus moramo vedno dajati z majhnimi odmerki ritonavirja kot farmakokinetičnega ojačevalnika, in v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Preden uvedemo zdravljenje z zdravilom Aptivus, moramo pogledati v Povzetek glavnih značilnosti ritonavirja (zlasti kontraindikacije, opozorila in neželene učinke).

Zdravilo Aptivus smejo predpisati samo zdravniki, ki imajo izkušnje z zdravljenjem okužbe s HIV-1.

Odmerjanje

Odrasli in mladostniki (od 12 do 18 let z BSA $\geq 1,3 \text{ m}^2$ ali telesno maso $\geq 36 \text{ kg}$)

Priporočeni odmerek zdravila Aptivus je 500 mg, hkrati z 200 mg ritonavirja (ritonavir v majhnih odmerkih), dvakrat na dan (za previdnostne ukrepe pri mladostnikih glejte poglavje 4.4).

Telesna površina (BSA) se lahko izračuna na naslednji način:

$$\text{Mostellerjeva formula: } BSA(m)^2 = \sqrt{\frac{\text{višina (cm)} \times Tm \text{ (kg)}}{3600}}$$

Manjših odmerkov ritonavirja od 200 mg dvakrat na dan ne smemo uporabljati, ker lahko spremenijo učinkovitost kombinacije.

Ker je trenutno s tem režimom odmerjanja na voljo malo podatkov o učinkovitosti in varnosti pri mladostnikih (glejte poglavje 5.1), je še posebej pomembno, da natančno spremljamo virološki odziv in toleranco pri tej skupini bolnikov.

Izpuščeni odmerki

Bolnike je treba poučiti, da morajo zdravilo Aptivus in ritonavir jemati vsak dan, kot je predpisano. Če od takrat, ko bi moral bolnik vzeti odmerek, mine več kot 5 ur, naj počaka in vzame naslednji odmerek zdravila Aptivus in ritonavir ob običajni uri. Če bi moral odmerek vzeti pred manj kot 5 urami, naj vzame izpuščeni odmerek takoj, naslednjega pa ob običajni uri.

Starejši

V kliničnih študijah o zdravilu Aptivus je sodelovalo premajhno število oseb, starih 65 let in starejših, da bi lahko določili, ali se na zdravljenje odzivajo drugače kot mlajše osebe (glejte poglavje 5.2).

Na splošno velja, da moramo biti pri zdravljenju starejših oseb z zdravilom Aptivus in njegovem spremljanju previdni, ker je pri njih pogosteje oslABLJENO jetrno, ledvično ali srčno delovanje ali imajo sočasne bolezni ali drugo zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Jetrna okvara

Tipranavir se presnavlja v jetrih. Jetrna okvara bi zato lahko povečala izpostavljenost tipranavirju in poslabšala njegovo varnost. Zdravilo Aptivus moramo pri bolnikih z blago jetrno okvaro (stopnje A po Child-Pughovi razvrstitvi) uporabljati previdno in zdravljenje pogosteje spremljati. Zdravilo Aptivus je kontraindicirano pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno okvaro (stopnje B ali C po Child-Pughovi razvrstitvi) (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Ledvična okvara

Bolnikom z ledvično okvaro ni treba prilagajati odmerkov (glejte poglavji 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost kapsul zdravila Aptivus pri otrocih, starih 2 do 12 let, nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 5.1 in 5.2, vendar priporočil o odmerjanju ni mogoče dati.

Poleg tega odmerka kapsul Aptivus ni mogoče ustrezno prilagoditi za otroke, mlajše od 12 let.

Kapsul zdravila Aptivus se ne sme uporabljati pri pediatričnih bolnikih, mlajših od 12 let, ker ni kliničnih podatkov, ki bi podpirali uporabo kapsul pri tej pediatrični podskupini.

Način uporabe

Peroralna uporaba.

Zdravilo Aptivus mehke kapsule z majhnimi odmerki ritonavirja je treba jemati skupaj s hrano (glejte poglavje 5.2).

Zdravilo Aptivus mehke kapsule je treba pogoltniti cele, kapsul ni dovoljeno odpirati ali žvečiti.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Bolniki z zmerno ali hudo (stopnje B ali C po Child-Pughovi razvrstitvi) jetrno okvaro.

Kombinacija rifampicina in zdravila Aptivus skupaj z nizkim odmerkom ritonavirja je kontraindicirana (glejte poglavje 4.5).

Pripravki rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko (*Hypericum perforatum*), lahko zmanjšajo koncentracijo tipranavirja v plazmi in oslabijo njegove klinične učinke (glejte poglavje 4.5).

Sočasno dajanje zdravila Aptivus ob majhnih odmerkih ritonavirja z učinkovinami, katerih očistek je močno odvisen od CYP3A in ki lahko ob povečani koncentraciji v plazmi povzročijo resne ali življenjsko nevarne dogodke. Te učinkovine so antiaritmiki (kot so amiodaron, bepridil, kinidin), antihistaminiki (kot sta astemizol, terfenadin), derivati rženih rožičkov (kot so dihidroergotamin, ergonovin, ergotamin, metilergonovin), zdravila, ki vplivajo na motiliteto prebavil (kot je cisaprid), antipsihotiki (kot so pimoqid, sertindol, kvetiapin, lurasidon), sedativi ali hipnotiki (kot sta peroralna oblika midazoloma in triazolama) in zaviralci reduktaze HMG-CoA (kot sta simvastatin in lovastatin) (glejte poglavje 4.5). Tudi uporaba alfuzosina - antagonist adrenergičnih receptorjev alfa-1 in sildenafil, kadar ga bolniki prejemajo za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije. Tudi sočasna uporaba zdravila Aptivus ob hkratnem jemanju z majhnimi odmerki ritonavirja in zdravil, katerih očistek je zelo odvisen od CYP2D6, na primer antiaritmikov flekainida, propafenona in metoprolola za zdravljenje srčnega popuščanja (glejte poglavje 4.5).

Sočasna uporaba kolhicina in zdravila Aptivus/ritonavirja pri bolnikih z ledvično ali jetrno okvaro (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Zdravilo Aptivus moramo dajati hkrati z majhnimi odmerki ritonavirja, da bi zagotovili njegov terapevtski učinek (glejte poglavje 4.2). Če hkratnega dajanja tipranavirja in ritonavirja ne izvajamo pravilno, je koncentracija tipranavirja v plazmi manjša in včasih ne zadošča za želeni protivirusni učinek. Bolnike je treba o tem ustrezno poučiti.

Zdravilo Aptivus okužbe s HIV-1 niti aidsa ne ozdravi. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Aptivus ali katerokoli drugo protivirusno zdravilo, se lahko še naprej pojavljajo oportunistične okužbe in drugi zapleti okužbe s HIV-1.

Jetрна bolezen

Zdravilo Aptivus je kontraindicirano pri bolnikih z zmerno ali hudo jetrno insuficienco (stopnje B ali C po Child-Pughovi razvrstitvi). Zaenkrat je na voljo malo podatkov o uporabi zdravila Aptivus, ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja, pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B ali C. Pri bolnikih s kroničnim hepatitisom B ali C, ki prejemajo kombinirano retrovirusno zdravljenje, je povečano tveganje hudih neželenih učinkov, ki so lahko tudi usodni. Pri tej populaciji bolnikov smemo zdravilo Aptivus uporabiti le, če je možna korist večja od možnega tveganja zdravljenja ter ob pogostnejšem kliničnem in laboratorijskem spremljanju. Če bolnik sočasno prejema protivirusna zdravila zaradi hepatitisa B ali C, je treba pregledati tudi Povzetke glavnih značilnosti teh zdravil.

Bolnike z blago ledvično okvaro (stopnje A po Child-Pughovi klasifikaciji) je treba natančno spremljati.

Pri bolnikih z obstoječo jetrno disfunkcijo, tudi kroničnim aktivnim hepatitisom, se med kombiniranim zdravljenjem poveča pogostnost motenj jetrnega delovanja, zato jih moramo spremljati v skladu s standardno prakso. Zdravilo Aptivus ob ritonavirju moramo bolnikom z jetrno boleznijo ukiniti, ko se pojavijo znaki poslabšanja jetrnega delovanja.

Zdravilo Aptivus, ob sočasnem dajanju z majhnimi odmerki ritonavirja, povezujejo s poročili o kliničnem hepatitisu in jetrni dekompenzaciji, tudi o nekaj usodnih primerih. Večinoma so jih zasledili pri bolnikih z napredovalo okužbo s HIV, ki so hkrati jemali več drugih zdravil. Previdni moramo biti, kadar dajemo zdravilo Aptivus in ritonavir bolnikom z nenormalnimi izvidi jetrnih encimov ali z anamnezo hepatitisa. Pri teh bolnikih je treba pogosteje spremljati ALT ali AST.

Zdravljenja z zdravilom Aptivus ne uvajamo pri bolnikih, ki katerih sta ASAT ali ALAT pred zdravljenjem večja od 5-kratne zgornje normalne vrednosti, dokler se izhodiščna ASAT ali ALAT ne stabilizira na manj kot 5-kratni zgornji normalni vrednosti, razen kadar možna korist zdravljenja opravičuje možno tveganje.

Zdravljenje z zdravilom Aptivus moramo ukiniti pri bolnikih, pri katerih se ASAT ali ALAT povečata na več kot 10-kratno zgornjo normalno vrednost ali se pri njih med zdravljenjem razvijejo znaki ali simptomi kliničnega hepatitisa. Če odkrijemo drugačen vzrok (npr. akutni hepatitis A, B ali C, bolezen žolčnika, druga zdravila), lahko presodimo o ponovnem zdravljenju z zdravilom Aptivus, ko se ASAT/ALAT vrmeta na bolnikovi izhodiščni vrednosti.

Spremljanje jetrnega delovanja

Preiskave jetrnega delovanja je treba opraviti pred začetkom zdravljenja, po dveh in štirih tednih, nato vsake štiri tedne do konca 24. tedna, pozneje pa vsakih osem do dvanajst tednov. Zdravljenje je treba pogosteje spremljati (pred začetkom zdravljenja, vsaka dva tedna prve tri mesece zdravljenja, nato vsak mesec do konca 48. tedna, pozneje pa vsakih osem do dvanajst tednov), kadar dajemo zdravilo Aptivus in majhne odmerke ritonavirja bolnikom s povečanima ASAT in ALAT, blago jetrno okvaro, kroničnim hepatitisom B ali C ali drugo jetrno boleznijo.

Bolniki, ki se prvič zdravijo

V raziskavi pri odraslih bolnikih, ki še niso prejeli protiretrovirusnega zdravljenja, so se vrednosti transaminaz, med zdravljenjem s 500 mg tipranavirja ob 200 mg ritonavirja dvakrat na dan, pogosteje pomembno povečale (stopnje 3 in 4) v primerjavi z lopinavirjem/ritonavirjem, vendar zdravljenje ni bilo učinkovitejše (težnja k manjši učinkovitosti). Raziskavo so po 60 tednih predčasno končali. Zato tipranavirja z ritonavirjem ne smemo dajati bolnikom, ki se prvič zdravijo (glejte poglavje 4.2).

Ledvična okvara

Ker je tipranavirjev ledvični očistek neznan, pri bolnikih z ledvično okvaro ni pričakovati povečanja njegove koncentracije v plazmi.

Hemofilija

Poročali so o povečanem krvavenju, tudi spontanah hematomi na koži in hemartrozi, ki so se pojavili pri bolnikih s hemofilijo tipa A in B, zdravljenih z zaviralci proteaze. Nekateri bolniki so dodatno prejeli faktor VIII. Pri več kot polovici primerov, o katerih so poročali, so zdravljenje z zaviralci proteaze nadaljevali ali ga po prekinitvi ponovno uvedli. Vzročna povezanost je bila navedena, vendar njenega mehanizma niso pojasnili. Bolnike s hemofilijo je treba opozoriti na možnost povečanega krvavenja.

Krvavitev

Pri udeležencih v raziskavi RESIST, ki so prejeli zdravilo Aptivus ob ritonavirju, so zasledili nagibanje k večjemu tveganju krvavitve: po 24 tednih je bilo relativno tveganje 1,98 (95-odstotni interval zaupanja = 1,03; 3,80). Po 48 tednih se je relativno tveganje zmanjšalo na 1,27 (95-odstotni interval zaupanja = 0,76; 2,12). Za epizode krvavitev ni bilo vzorca in med skupinami ni bilo razlik glede na koagulacijske parametre. Pomen tega izsledka nadalje spremljajo.

Pri bolnikih, ki so jemali zdravilo Aptivus, so poročali o usodnih in neusodnih možganskih krvavitvah. Številni bolniki, pri katerih so se pojavile, so imeli tudi druga bolezenska stanja ali so sočasno prejeli zdravila, ki bi te dogodke lahko povzročila ali povečala nevarnost za njihov nastanek. V nekaterih primerih pa vloge zdravila Aptivus ne moremo izključiti. Pri bolnikih na splošno ali pred

razvojem možganske krvavitve ni bilo razpoznavnega vzorca nenormalnih hematoloških ali koagulacijskih parametrov. Zato med zdravljenjem z zdravilom Aptivus rutinske meritve koagulacijskih parametrov zaenkrat niso indicirane.

Povečano tveganje možganskih krvavitev so že prej zasledili pri bolnikih z napredovalo boleznijo zaradi okužbe s HIV oziroma aidsom, na primer pri tistih, ki so se zdravili v sklopu kliničnih preskušanj zdravila Aptivus.

Pri poskusih *in vitro* je bil zaviralni učinek tipranavirja na agregacijo humanih trombocitov v skladu z izpostavljenostjo pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Aptivus ob ritonavirju.

Pri podganah je sočasno dajanje tipranavirja z vitaminom E povečalo tipranavirjeve učinke na krvavitve (glejte poglavja 5.3).

Zdravilo Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja moramo previdno uporabljati pri bolnikih, pri katerih je povečano tveganje krvavitve zaradi poškodbe, operacije ali drugih bolezenskih stanj ali jemljejo zdravila, za katera je znano, da povečajo tveganje krvavitve, kot so protitrombocitna zdravila ali antikoagulanti, ali jemljejo nadomestke vitamina E. Na podlagi podatkov o mejnih vrednostih izpostavljenosti v kliničnih preskušanjih priporočamo, naj odmerek vitamina E za bolnike pri sočasni uporabi ne bo večji od 1200 i.e. na dan.

Telesna masa in presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. Take spremembe so deloma lahko povezane z obvladanjem bolezni in načinom življenja. Pri lipidih v nekaterih primerih obstajajo dokazi, da gre za učinek zdravljenja, medtem ko za povečanje telesne mase ni trdnih dokazov, ki bi ga povezovali s katerim koli določenim zdravljenjem. Za nadzor lipidov in glukoze v krvi je treba upoštevati veljavne smernice za zdravljenje okužbe z virusom HIV. Motnje lipidov je treba obravnavati klinično ustrezno.

Sindrom imunske reaktivacije

Pri s HIV okuženih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo ob začetku kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja se lahko pojavi vnetna reakcija na nesimptomatične ali rezidualne oportunistične povzročitelje, ki lahko privede do hudih kliničnih stanj ali poslabšanja simptomov. Takšne reakcije so se značilno pojavljale prvih nekaj tednov ali mesecev po začetku kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja. Pomembnejša tovrstna stanja so retinitis s citomegalovirusom, generalizirane ali fokalne mikobakterijske okužbe in pljučnica s *pneumocystisom*. Poleg tega so v kliničnih študijah zdravila Aptivus, ob hkratnem jemanju majhnih odmerkov ritonavirja, zasledili reaktivacijo herpesa simpleksa in herpesa zosterja.

Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske motnje (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja.

Izpuščaji

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo Aptivus, ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja, so poročali o blagem do zmernem izpuščaju v obliki urtikarije in makulopapularnega izpuščaja ter o fotosenzibilnosti. Po 48 tednih so v raziskavah III. faze zasledili različne oblike izpuščaja pri 15,5% moških in 20,5% žensk, ki so prejeli zdravilo Aptivus sočasno z majhnimi odmerki ritonavirja. Poleg tega se je izpuščaj razvil pri 33% žensk v preskušanju o medsebojnem delovanju pri zdravih prostovoljkah, ki so prejele enkratni odmerek etinilestradiola in nato zdravilo Aptivus ob hkratnem majhnem odmerku ritonavirja. O izpuščaju, ki sta ga spremljala bolečina ali togost sklepa, stiskanje v grlu ali generaliziran pruritus, so poročali pri moških in ženskah, ki so prejeli zdravilo Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja. V klinični raziskavi pri otrocih je bila pogostnost izpuščaja (vseh stopenj in iz vseh vzrokov) v 48-tedenskem obdobju zdravljenja večja kot pri odraslih bolnikih.

Osteonekroza

Čeprav je vzrokov verjetno več (vključno z uporabo kortikosteroidov, uživanjem alkohola, hudo imunosupresijo, višjim indeksom telesne mase), so o primerih osteonekroze poročali zlasti pri bolnikih z napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART-combination antiretroviral therapy) ali obojim. Bolnikom je treba svetovati, naj poiščejo zdravniško pomoč, če se jim pojavijo bolečine v sklepih, togost sklepov ali težave z gibljivostjo.

Medsebojno delovanje

Profil medsebojnega delovanja tipranavirja, ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja, je kompleksen. Opisani so mehanizmi in možni mehanizmi medsebojnega delovanja s tipranavirjem, (glejte poglavje 4.5).

Abakavir in zidovudin

Sočasna uporaba zdravila Aptivus, ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja, z zidovudinom ali abakavirjem pomembno zmanjša koncentracijo teh nukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze v plazmi. Zato sočasne uporabe zidovudina ali abakavirja z zdravilom Aptivus, ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja, ne priporočamo, razen kadar ni na voljo drugih nukleozidnih zaviralcev reverzne transkriptaze, ki bi bili primerni za zdravljenje (glejte poglavje 4.5).

Zaviralci proteaze

Sočasna uporaba zdravila Aptivus ob hkratnem jemanju majhnih odmerkov ritonavirja in zaviralcev proteaze amprenavirja, lopinavirja ali sakinavirja (vseh ob hkratnem dajanju majhnih odmerkov ritonavirja), v sklopu dvojno intenziviranega režima, pomembno zmanjša plazemske koncentracije teh zaviralcev proteaze. Pri hkratnem dajanju zdravila Aptivus in majhnih odmerkov ritonavirja ter atazanavirja so zasledili pomembno zmanjšanje koncentracije atazanavirja v plazmi in zaznavno povečanje koncentracij tipranavirja in ritonavirja (glejte poglavje 4.5). Zaenkrat ni podatkov o medsebojnem delovanju tipranavirja, ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja, z drugimi zaviralci proteaze, razen navedenimi. Zato sočasnega dajanja tipranavirja, ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja, z zaviralci proteaze ne priporočamo.

Peroralna kontraceptivi in estrogeni

Ker se raven etinilestradiola zmanjša, sočasnega dajanja zdravila Aptivus in ritonavirja ne priporočamo. Med sočasno uporabo zdravila Aptivus ob majhnih odmerkih ritonavirja in peroralnih kontraceptivov na osnovi estrogena je treba uporabljati alternativne ali dodatne kontracepcijske metode (glejte poglavje 4.5). Bolnice, ki prejemajo estrogene za hormonsko nadomestno zdravljenje, je treba klinično spremljati, da bi odkrili znake pomanjkanja estrogena. Pri ženskah, ki jemljejo estrogene, se lahko poveča tveganje manj resnega izpuščaja.

Antikonvulzivi

Previdni moramo biti, kadar predpisujemo karbamazepin, fenobarbital in fenitoin. Pri bolnikih, ki jemljejo ta zdravila sočasno, je lahko zdravilo Aptivus manj učinkovito zaradi zmanjšanja koncentracije tipranavirja (glejte poglavje 4.5).

Halofantrin, lumefantrin

Dajanja halofantrina in lumefantrina z zdravilom Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja, zaradi presnovnih lastnosti in možnega pojava torsades de pointes, ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Disulfiram/metronidazol

Mehke kapsule zdravila Aptivus vsebujejo alkohol (7% etanol, to je 100 mg v eni kapsuli ali do 200 mg v enem odmerku), ki lahko povzroči disulfiramske reakcije, če ga dajemo sočasno z disulfiramom ali drugimi zdravili, ki jih sicer povzročajo (na primer metronidazolom).

Flutikazon

Sočasne uporabe tipranavirja, ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja, in flutikazona ali drugih

glukokortikosteroidov, ki jih presnavlja CYP3A4, ne priporočamo, razen kadar je možna korist zdravljenja večja od tveganja sistemskih učinkov kortikosteroidov, kot sta Cushingov sindrom in supresija nadledvičnih žlez (glejte poglavje 4.5).

Atorvastatin

Tipranavir ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja poveča koncentracijo atorvastatina v plazmi (glejte poglavje 4.5). Kombinacije ne priporočamo. Presoditi je treba o uporabi drugih zaviralcev HMG-CoA reduktaze, na primer pravastatina, fluvastatina ali rosuvastatina (glejte poglavje 4.5). Če je za zdravljenje treba uporabiti atorvastatin, je treba začeti z najmanjšim odmerkom in je potrebno skrbno spremljanje.

Omeprazol in drugi zaviralci protonske črpalke

Kombinirane uporabe zdravila Aptivus ob ritonavirju z omeprazolom, esomeprazolom ali drugimi zaviralci protonske črpalke ne priporočamo (glejte poglavje 4.5).

Kolhicin

Pri bolnikih z normalnim ledvičnim in jetrnim delovanjem je pri sočasni uporabi priporočeno znižati odmerek kolhicina ali zdravljenje s kolhicinom prekiniti (glejte poglavje 4.5).

Salmeterol

Sočasne uporabe salmeterola in zdravila Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja ne priporočajo (glejte poglavje 4.5).

Bosentan

Zaradi znatne hepatotoksičnosti bosentana in možnega povečanja toksičnega delovanja zdravila Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja te kombinacije ne priporočajo.

Opozorila o nekaterih pomožnih snoveh

Zdravilo Aptivus vsebuje makrogolglicerol ricinolat, ki lahko povzroči želodčne motnje in drisko.

To zdravilo vsebuje 100 mg alkohola (etanola) v eni kapsuli. Količina v 250 mg zdravila (tj. ena kapsula) ustreza manj kot 3 ml piva oziroma 1 ml vina. Majhna količina alkohola v zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Profil medsebojnega delovanja zdravila Aptivus, ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja, je kompleksen, zato moramo biti posebno pozorni, zlasti pri kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili.

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

Presnovne lastnosti tipranavirja

Tipranavir je substrat, induktor in zaviralec citokroma P450 CYP3A. Ob hkratnem dajanju z ritonavirjem v priporočenih odmerkih (glejte poglavje 4.2) je neto učinek zaviranja P450 CYP3A. Sočasno dajanje zdravila Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja in zdravil, ki se pretežno presnavljajo s CYP3A, lahko spremeni plazemske koncentracije tipranavirja ali drugih zdravil, kar bi lahko spremenilo njihove terapevtske in neželene učinke (glejte seznam in spodnje podrobnosti o teh zdravilih). Zdravila, ki so kontraindicirana posebej zaradi obsega pričakovanih interakcij in možnih resnih neželenih učinkov, so podrobno opisana v tem poglavju in naštetja v poglavju 4.3.

Pri 16 zdravih prostovoljcih, ki so 10 dni dvakrat na dan jemali kombinacijo 500 mg tipranavirja ob 200 mg ritonavirja v obliki kapsul, so izvedli koktajl študijo, da bi ocenili neto učinek na aktivnost CYP 1A2 v jetrih (kofein), 2C9 (varfarin), 2D6 (deksametorfan), CYP 3A4 v črevesu in jetrih (midazolam) in P-glikoprotein (P-gp) (digoksin). V stanju dinamičnega ravnovesja so zasledili pomembno indukcijo CYP 1A2 in blago indukcijo CYP 2C9. Prišlo je do močnega zaviranja CYP

2D6 in obeh, jetrne in črevesne aktivnosti CYP 3A4. Zaviranje aktivnosti P-gp je bilo po prvem odmerku pomembno, toda v stanju dinamičnega ravnovesja so opazili blago indukcijo. Praktična priporočila, ki izhajajo iz te študije, so opisana v nadaljevanju.

Raziskave s človeškimi jetrnimi mikrosomi so pokazale, da je tipranavir zaviralec CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 in CYP 2D6. Možen neto učinek tipranavirja ob ritonavirju na CYP 2D6 je zaviranje, ker je ritonavir tudi zaviralec CYP 2D6. Neto učinek tipranavirja ob ritonavirju *in vivo* na CYP 1A2, CYP 2C9 in CYP 2C19 kaže na induktivni učinek kombinacije tipranavirja ob ritonavirju na CYP 1A2 in v manjši meri tudi na CYP 2C9 in Pgp po več dneh zdravljenja, kar je pokazala predhodna študija. Ni podatkov, ki bi kazali, ali tipranavir zavira ali inducira glukuronozil-transferaze.

Raziskave *in vitro* kažejo, da je tipranavir substrat pa tudi zaviralec P-gp.

Neto učinek zdravila Aptivus, ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja, na peroralno biološko uporabnost in koncentracije zdravil, ki so dvojni substrati CYP3A in P-gp, v plazmi je težko predvideti. Neto učinek se spreminja glede na relativno afiniteto sočasne snovi za CYP3A in P-gp ter obseg presnove v črevesu med prvim prehodom/efluksom.

Sočasno dajanje zdravila Aptivus in zdravil, ki inducirajo CYP 3A ali P-gp, lahko zmanjša koncentracijo tipranavirja in njegov terapevtski učinek (glejte spodnji seznam in podroben opis za ta zdravila). Sočasno dajanje zdravila Aptivus in zdravil, ki zavirajo P-gp, lahko poveča koncentracijo tipranavirja v plazmi.

Znane in teoretično možne interakcije z izbranimi protiretrovirusnimi in neprotiretrovirusnimi zdravili so navedene v spodnji preglednici.

Preglednica interakcij

V preglednici so navedene interakcije med zdravilom Aptivus in hkrati danimi zdravili (povečanje je označeno s "↑", zmanjšanje s "↓" in nespremenjeno s "↔", koncentracija ob koncu intervala odmerjanja pa s "C_τ").

Če ni navedeno drugače, so v raziskavah uporabili priporočeno odmerjanje zdravila Aptivus/r (to je 500/200 mg 2-krat na dan). Toda v nekaterih farmakokinetičnih raziskavah o interakcijah niso uporabili priporočenega odmerjanja. Kljub temu lahko pri številnih od teh raziskav vrednost podatkov prenesemo in uporabimo za priporočeno odmerjanje, ker so predstavljali uporabljeni odmerki (npr. TPV/r 500/100 mg, TPV/r 750/200 mg) skrajno indukcijo in zaviranje jetrnih encimov in je njihov razpon zajel priporočene odmerke zdravila Aptivus/r.

Zdravila po terapevtskih področjih	Interakcija Srednja geometrična sprememba (%)	Priporočila za sočasno dajanje
Zdravila za zdravljenje okužb		
Protiretrovirusna zdravila		
Nukleozidni in nukleotidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI)		
Ker nukleozidni in nukleotidni analogi na encimski sistem P450 pomembneje ne vplivajo, odmerka zdravila Aptivus pri sočasnem dajanju s temi zdravili ni treba prilagoditi.		
Abakavir , 300 mg 2-krat na dan (TPV/r, 750/100 mg 2-krat na dan)	C_{max} abakavirja ↓ 46% AUC abakavirja ↓ 36% Klinični pomen tega zmanjšanja ni znan, lahko pa zmanjša abakavirjevo učinkovitost. Mehanizem ni znan.	Sočasne uporabe abakavirja z zdravilom Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja ne priporočamo, razen kadar ni na voljo drugih NRTI, ki bi bili primerni za zdravljenje. Za takšne primere ni priporočil za prilagoditev odmerjanja abakavirja (glejte poglavje 4.4).
Didanozin , 200 mg 2-krat na dan, ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg 2-krat na dan) – 125 mg 2-krat na dan, < 60 kg (TPV/r, 750/100 mg 2-krat na dan)	C_{max} didanozina ↓ 43% AUC didanozina ↓ 33% C_{max} didanozina ↓ 24% AUC didanozina ↔ Klinični pomen zmanjšanja didanozinove koncentracije ni raziskan. Mehanizem ni znan.	Med dajanjem gastrorezistentne oblike didanozina in zdravila Aptivus mehke kapsule ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja mora biti razmik najmanj 2 uri, da bi preprečili učinke inkompatibilnosti.
Emtricitabin Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.	Možnih interakcij z ledvičnimi prenašalci ni mogoče povsem izključiti.	Bolnikom z normalnim ledvičnim delovanjem odmerka ni treba prilagoditi. Pred sočasno uporabo emtricitabina in zdravila Aptivusa/ritonavirja je treba oceniti ledvično delovanje.
Lamivudin , 150 mg 2-krat na dan (TPV/r 750/100 mg 2-krat na dan)	Ni klinično pomembne interakcije.	Odmerka ni treba prilagoditi.
Stavudin 40 mg 2-krat na dan ≥ 60 kg 30 mg 2-krat na dan < 60 kg (TPV/r, 750/100 mg 2-krat na dan)	Ni klinično pomembne interakcije.	Odmerjanja ni treba prilagoditi.
Zidovudin , 300 mg 2-krat na dan (TPV/r, 750/100 mg 2-krat na dan)	C_{max} zidovudina ↓ 49% AUC zidovudina ↓ 36% Klinični pomen tega zmanjšanja ni znan, vendar lahko zmanjša zidovudinovo učinkovitost. Mehanizem ni znan.	Uporabe zdravila Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja sočasno z zidovudinom ne priporočamo, razen kadar ni na voljo drugih primernih NRTI, ki bi bili primerni za zdravljenje. Za takšen primer ni priporočil o prilagajanju odmerkov zidovudina (glejte poglavje 4.4).

Tenofovir , 300 mg 1-krat na dan (TPV/r, 750/200 mg 2-krat na dan)	Ni klinično pomembne interakcije.	Odmerjanja ni treba prilagoditi.
Nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI)		
Efavirenz , 600 mg 1-krat na dan	Ni klinično pomembne interakcije.	Odmerjanja ni treba prilagoditi.
Etravirin	C_{max} etravirina ↓ 71 % AUC etravirina ↓ 76 % C_{min} etravirina ↓ 82 % Pri sočasni uporabi zdravila Aptivus/ritonavirja se je zmanjšala izpostavljenost etravirinu, kar bi lahko pomembno poslabšalo virološki odziv na etravirin.	Sočasne uporabe etravirina in zdravila Aptivusa/ritonavirja se ne priporoča.
Nevirapin Raziskave o interakciji niso izvajali.	Manjše število podatkov iz raziskave faze IIa pri s HIV okuženih bolnikih kaže, da med nevirapinom in TPV/r ni pričakovati pomembnih interakcij. Še več, raziskava o TPV/r in drugih NNRTI (efavirenzemu) ni odkrila nikakršnih klinično pomembnih interakcij (glejte zgoraj).	Odmerjanja ni treba prilagoditi.
Rilpivirin Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.	Pri sočasni uporabi rilpivirina in nekaterih z ritonavirjem okrepljenih zaviralcev proteaze se je zvečala koncentracija rilpivirina v plazmi.	Pri sočasni uporabi z zdravilom Aptivus/ritonavirjem priporočajo natančno spremljanje zdravljenja zaradi možnih znakov toksičnosti rilpivirina in potrebe po zmanjšanju njegovega odmerjanja.
Zaviralci proteaze		
Sedanje smernice dvotirnega zdravljenja z zaviralci proteaze na splošno ne priporočajo.		
Amprenavir/ritonavir 600/100 mg 2-krat na dan	C_{max} amprenavirja ↓ 39% AUC amprenavirja ↓ 44% C_{min} amprenavirja ↓ 55% Klinični pomen zmanjšanja amprenavirjeve koncentracije ni raziskan. Mehanizem ni znan.	Dajanja zdravila Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja sočasno z amprenavirjem/ritonavirjem ne priporočamo. Če moramo kombinacijo kljub temu uporabiti, moramo spremljati koncentracijo amprenavirja v plazmi (glejte poglavje 4.4).
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg 1-krat na dan (TPV/r, 500/100 mg 2-krat na dan)	C_{max} atazanavirja ↓ 57% AUC atazanavirja ↓ 68% C_{min} atazanavirja ↓ 81% Mehanizem ni znan. C_{max} tipranavirja ↑ 8% AUC tipranavirja ↑ 20% C_{min} tipranavirja ↑ 75%	Dajanja zdravila Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja sočasno z atazanavirjem/ritonavirjem ne priporočamo. Če je sočasno dajanje kljub temu potrebno, moramo natančno spremljati varnost tipranavirja in koncentracijo atazanavirja v plazmi (glejte poglavje 4.4).

	Atazanavir z ritonavirjem zavira CYP 3A4, tipranavir/r pa ga inducira.	
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2-krat na dan	C_{max} lopinavirja ↓ 47% AUC lopinavirja ↓ 55% C_{min} lopinavirja ↓ 70% Klinični pomen zmanjšanja lopinavirjeve koncentracije ni raziskan. Mehanizem ni znan.	Dajanja zdravila Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja sočasno z lopinavirjem/ritonavirjem ne priporočamo. Če je kombinacija kljub temu potrebna, moramo spremljati koncentracijo lopinavirja v plazmi (glejte poglavje 4.4).
Sakinavir/ritonavir 600/100 mg 1-krat na dan	C_{max} sakinavirja ↓ 70% AUC sakinavirja ↓ 76% C_{min} sakinavirja ↓ 82% Klinični pomen zmanjšanja sakinavirjeve koncentracije ni raziskan. Mehanizem ni znan.	Dajanja zdravila Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja sočasno s sakinavirjem/ritonavirjem ne priporočamo. Če je kombinacija kljub temu potrebna, moramo spremljati koncentracijo sakinavirja v plazmi (glejte poglavje 4.4).
Zaviralci proteaze, razen že naštetih	Za zdaj ni na voljo podatkov o interakcijah tipranavirja ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja z drugimi zaviralci proteaze.	Kombiniranja z zdravilom Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja ne priporočamo (glejte poglavje 4.4).
Fuzijski zaviralci (zaviralci zlitja)		
Enfuvirtid Raziskave o interakcijah niso izvajali.	V raziskavah, v katerih so uporabili tipranavir s hkratnimi majhnimi odmerki ritonavirja v kombinaciji z enfuvirtidom ali brez njega, je bila najmanjša koncentracija tipranavirja v plazmi v ravnovesnem stanju pri bolnikih, ki so prejeli enfuvirtid, za 45% večja kot pri bolnikih, ki niso prejeli enfuvirtida. O AUC in C_{max} ni podatkov. Farmakokinetične interakcije iz mehanskega vidika ni pričakovati in v nadzorovani raziskavi o interakcijah tudi ni bila potrjena interakcija.	Klinični pomen teh podatkov, zlasti glede na varnostne lastnosti kombinacije tipranavirja ob ritonavirju, še ni znan. Klinični podatki iz raziskav RESIST ne kažejo na nikakršno pomembno spremembo varnostnih lastnosti tipranavirja ob hkratni uporabi ritonavirja pri kombiniranju z enfuvirtidom v primerjavi s tipranavirjem ob ritonavirju brez enfuvirtida.
Zaviralci prenosa niza integrale		
Raltegravir 400 mg, 2-krat na dan	C_{max} raltegravirja ↔ AUC 0-12 raltegravirja ↔ C12 raltegravirja: ↓ 45 % Kljub skoraj polovičnemu zmanjšanju C12 v kliničnih študijah za to kombinacijo ni bil dokazan škodljiv vpliv na izid zdravljenja.	Ob sočasni uporabi zdravila Aptivus/ritonavirja s 400 mg raltegravirja dvakrat na dan, specifično prilagajanje odmerka ni priporočeno. Za druge odmerke raltegravirja glejte ustrezne informacije za raltegravir.

	Menijo, da je mehanizem delovanja indukcija glukuronozil-transferaze, ki jo povzroča tipranavir/r.	
Dolutegravir 50 mg 1-krat na dan	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C _{max} ↓ 47 % C _τ ↓ 76 % (indukcija encimov UGT1A1 in CYP3A)	Priporo eni odmerek dolutegravirja za odrasle, kadar se daje skupaj s tipranavirjem/ritonavirjem, je 50 mg dvakrat na dan. Ob prisotni odpornosti na zdravila iz skupine zaviralcev integraze se je treba tej kombinaciji izogibati (glejte Povzetek glavnih značilnosti zdravila za dolutegravir).
Farmakokinetični stopnjevalec		
Kobicistat in zdravila, ki ga vsebujejo	Pri sočasni uporabi je izpostavljenost tipranavirju in kobicistatu znatno manjša kot pri tipranavirju, okrepljenim z majhnim odmerkom ritonavirja.	Zdravila Aptivus/ritonavirja se ne sme dajati sočasno s kobicistatom ali z zdravili, ki ga vsebujejo.
Antimikotiki		
Flukonazol , 200 mg 1-krat na dan (1. dan), nato 100 mg 1-krat na dan	flukonazol ↔ C _{max} tipranavirja ↑ 32% AUC tipranavirja ↑ 50% C _{min} tipranavirja ↑ 69% Mehanizem ni znan.	Ni priporočil o prilagajanju odmerkov. Odmerkov flukonazola nad 200 mg na dan ne priporočamo.
Itrakonazol Ketokonazol Raziskave o interakcijah niso izvajali.	Po presoji na teoretični podlagi tipranavir ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja poveča koncentracijo itrakonazola ali ketokonazola. Po presoji na teoretični podlagi se lahko poveča koncentracija tipranavirja ali ritonavirja pri sočasnem dajanju z itrakonazolom ali s ketonazolom.	Itrakonazol ali ketokonazol moramo uporabljati previdno (odmerkov nad 200 mg na dan ne priporočamo).
Vorikonazol Raziskave o interakcijah niso izvajali.	Ker vorikonazol presnavlja več encimskih sistemov, je medsebojno delovanje s tipranavirjem ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja težko predvideti.	Na podlagi znane interakcije med vorikonazolom in majhnimi odmerki ritonavirja (glejte Povzetek glavnih značilnosti vorikonazola) se je treba sočasnega dajanja tipranavirja/r in vorikonazola izogibati, razen če je uporaba vorikonazola upravičena glede na oceno razmerja med koristjo in tveganjem za bolnika.
Zdravila za zdravljenje protina		
Kolhicin Študij medsebojnega delovanja niso izvedli.	Teoretično se lahko med sočasnim dajanjem tipranavirja in majhnih odmerkov ritonavirja poveča koncentracija kolhicina, kar je posledica zaviralnega učinka tipranavirja/ritonavirja na CYP3A in P-gp. Zmanjšanja koncentracije	Za zdravljenje bolnikov z normalnim ledvičnim ali jetrnim delovanjem se priporoča zmanjšanje odmerka ali prekinitve dajanja kolhicina, če potrebujejo zdravljenje z zdravilom Aptivus/ritonavirjem (glejte poglavje 4.4).

	<p>kolhicina pa zaradi možnega indukcijskega učinka tipranavirja in ritonavirja na CYP3A in P-gp ni mogoče izključiti.</p> <p>Kolhicin je substrat za CYP3A4 in P-gp (efluksni prenašalec v črevesu)</p>	<p>Za zdravljenje bolnikov z ledvično ali jetrno okvaro, ki jemljejo zdravilo Aptivus/ritonavir, je sočasna uporaba kolhicina kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).</p>
Antibiotiki		
<p>Klaritromicin 500 mg 2-krat na dan</p>	<p>C_{max} klaritromicina ↔ AUC klaritromicina ↑ 19% C_{min} klaritromicina ↑ 68%</p> <p>C_{max} 14-OH-klaritromicina ↓ 97% AUC 14-OH-klaritromicina ↓ 97% C_{min} 14-OH-klaritromicina ↓ 95%</p> <p>C_{max} tipranavirja ↑ 40% AUC tipranavirja ↑ 66% C_{min} tipranavirja ↑ 100%</p> <p>Tipranavir/r zavira CYP 3A4, klaritromicin pa P-gp (efluksni prenašalec v črevesu).</p>	<p>Spremembe parametrov klaritromicina ne veljajo za klinično pomembne, zmanjšanje AUC presnovka 14-OH pa je treba upoštevati pri zdravljenju okužb s <i>Haemophilus influenzae</i>, pri katerih je presnovek 14-OH zelo aktiven. Povečanje tipranavirjeve C_{min} je lahko klinično pomembno. Bolnike, ki jemljejo večje odmerke klaritromicina od 500 mg dvakrat na dan, moramo natančno spremljati, da bi odkrili morebitne znake toksičnosti klaritromicina in tipranavirja. Pri bolnikih z ledvično okvaro je treba presoditi o zmanjšanju odmerka klaritromicina (glejte informacijo o zdravilih klaritromicin in ritonavir).</p>
<p>Rifabutin, 150 mg 1-krat na dan</p>	<p>C_{max} rifabutina ↑ 70% AUC rifabutina ↑ 190% C_{min} rifabutina ↑ 114%</p> <p>C_{max} 25-O-dezacetilrifabutina ↑ 3,2-krat AUC 25-O-dezacetilrifabutina ↑ 21-krat C_{min} 25-O-dezacetilrifabutina ↑ 7,8-krat</p> <p>Tipranavir/r zavira CYP 3A4.</p> <p>Ni klinično pomembne spremembe pri tipranavirjevih farmakokinetičnih parametrih.</p>	<p>Priporočamo zmanjšanje odmerka rifabutina za najmanj 75% običajnega odmerka, ki je 300 mg na dan (to je 150 mg vsak drugi dan ali 3-krat na teden). Bolnike, ki prejemajo rifabutin hkrati z zdravilom Aptivus in ritonavirjem, moramo skrbno spremljati, da bi odkrili neželene rifabutinove učinke. Včasih moramo odmere še nadalje zmanjševati.</p>
<p>Rifampicin</p>	<p>Pri sočasnem dajanju zaviralcev proteaze in rifampicina se precej zmanjša koncentracija zaviralca proteaze. Pri dajanju tipranavirja ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja sočasno z rifampicinom je pričakovati učinek suboptimalne ravni tipranavirja, kar lahko izniči virološki odgovor in odpornost</p>	<p>Kombinacija zdravila Aptivus z majhnim odmerkom ritonavirja in rifampicina je kontraindicirana (glejte poglavje 4.3). Presoditi je treba o uporabi alternativnih protimikobakterijskih zdravil, na primer rifabutinu.</p>

	proti tipranavirju.	
Antimalariki		
Halofantrin Lumefantrin Ni raziskave o medsebojnem delovanju.	Teoretično bi lahko tipranavir ob sočasni uporabi majhnih odmerkov ritonavirja povečal koncentraciji halofantrina in lumefantrina. Tipranavir/r zavira CYP 3A4.	Dajanja halofantrina in lumefantrina z zdravilom Aptivus ob sočasni uporabi majhnih odmerkov ritonavirja zaradi njihovih presnovnih lastnosti in možne povzročitve torsades de pointes ne priporočajo (glejte poglavje 4.4).
Antikonvulzivi		
Karbamazepin 200 mg 2-krat na dan	C_{max} karbamazepina skupno* ↑ 13% AUC karbamazepina skupno* ↑ 16% C_{min} karbamazepina skupno* ↑ 23% *karbamazepin skupno = skupno karbamazepin in epoksi-karbamazepin (oba sta farmakološko aktivna) Povečanje karbamazepinovitih skupnih farmakokinetičnih parametrov predvidoma nima kliničnih učinkov. C_{min} tipranavirja ↓ 61% (v primerjavi s prejšnjimi podatki) Zaradi zmanjšanja tipranavirjeve koncentracije se lahko zmanjša učinkovitost. Karbamazepin inducira CYP3A4.	Karbamazepin moramo previdno uporabljati v kombinaciji z zdravilom Aptivus ob hkratnem dajanju majhnih odmerkov ritonavirja. Večji odmerki karbamazepina (> 200 mg) lahko še močneje zmanjšajo tipranavirjevo koncentracijo v plazmi (glejte poglavje 4.4).
Fenobarbital Fenitoin Raziskave o interakcijah niso izvajali	Fenobarbital in fenitoin inducirata CYP3A4.	Fenobarbital in fenitoin moramo previdno uporabljati v kombinaciji z zdravilom Aptivus in hkratnimi majhnimi odmerki ritonavirja (glejte poglavje 4.4).
Antispazmodik		
Tolterodin Ni raziskave o medsebojnem delovanju.	Teoretično bi lahko tipranavir ob sočasni uporabi majhnih odmerkov ritonavirja povečal koncentracijo tolterodina. Tipranavir/r zavira CYP 3A4 in CYP 2D6.	Hkratnega dajanja ne priporočajo.
Antagonisti endotelinskih receptorjev		
Bosentan	Teoretično se lahko poveča koncentracija bosentana med sočasnim dajanjem tipranavirja in majhnih odmerkov ritonavirja.	Sočasnega dajanja bosentana in zdravila Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja ne priporočajo (glejte poglavje 4.4).

	Tipranavir/r zavira CYP3A4	
Zaviralci HMG CoA reduktaze		
Atorvastatin , 10 mg 1-krat na dan	<p>C_{max} atorvastatina ↑ 8,6-krat AUC atorvastatina ↑ 9,4-krat C_{min} atorvastatina ↑ 5,2-krat</p> <p>tipranavir ↔ Tipranavir/r zavira CYP 3A4.</p>	Dajanja atorvastatina in zdravila Aptivus ob hkratnem dajanju majhnih odmerkov ritonavirja ne priporočamo. Presoditi je treba o drugih zaviralcih HMG CoA reduktaze, na primer pravastatinu, fluvastatinu ali rosuvastatinu (glejte tudi poglavje 4.4 ter priporočila za rosuvastatin in pravastatin). Kadar je potrebno sočasno dajanje zdravil, ne smemo prekoračiti odmerka 10 mg atorvastatina na dan. Priporočajo najmanjši začetni odmerek in natančno spremljanje zdravljenja (glejte poglavje 4.4).
Rosuvastatin , 10 mg 1-krat na dan	<p>C_{max} rosuvastatina ↑ 123% AUC rosuvastatina ↑ 37% C_{min} rosuvastatina ↑ 6%</p> <p>tipranavir ↔</p> <p>Mehanizem ni znan.</p>	Dajanje zdravila Aptivus ob hkratnem dajanju majhnih odmerkov ritonavirja sočasno z rosuvastatinom je treba začeti z najmanjšim odmerkom (5 mg na dan) rosuvastatina in ga povečevati do odziva, ob skrbnem spremljanju zaradi simptomov, ki jih povzroča rosuvastatin. Simptomi so opisani v navodilih za uporabo rosuvastatina.
Pravastatin Raziskave o interakcijah niso izvajali	<p>Glede na podobnosti pri izločanju pravastatina in rosuvastatina bi lahko TPV/r povečal raven pravastatina v plazmi.</p> <p>Mehanizem ni znan.</p>	Dajanje zdravila Aptivus ob hkratnem dajanju majhnih odmerkov ritonavirja sočasno s pravastatinom je treba začeti z najmanjšim odmerkom (10 mg na dan) pravastatina in odmerek povečevati do odziva. Ves čas je treba natančno spremljati simptome, ki jih povzroča pravastatin. Vsi so opisani v navodilu za uporabo pravastatina.
Simvastatin Lovastatin Raziskave o interakcijah niso izvajali.	Presnova zaviralcev HMG CoA-reduktaze simvastatina in lovastatina je močno odvisna od CYP3A.	Sočasna uporaba zdravila Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja in simvastatina ali lovastatina je zaradi povečanega tveganja miopatije, tudi rabdomiolize, kontraindicirana (glejte poglavje 4.3).

PRIPRAVKI RASTLINSKEGA IZVORA		
Šentjanževka (<i>Hypericum perforatum</i>) Raziskave o interakcijah niso izvajali.	Sočasna uporaba pripravka rastlinskega izvora šentjanževke (<i>Hypericum perforatum</i>) lahko zmanjša tipranavirjevo koncentracijo v plazmi. To je posledica indukcijskega delovanja šentjanževke na encime, ki zdravilo presnavljajo.	Pripravkov rastlinskega izvora, ki vsebujejo šentjanževko, ne smemo uporabljati hkrati z zdravilom Aptivus ob hkratnem dajanju majhnih odmerkov ritonavirja. Pri dajanju zdravila Aptivus ob ritonavirju sočasno s šentjanževko se predvidoma močno zmanjšata koncentraciji tipranavirja in ritonavirja, zato je lahko raven tipranavirja suboptimalna. Ni pa virološkega odgovora, razvije se lahko odpornost proti tipranavirju.
Inhalacijski agonisti adrenergičnih receptorjev beta		
Salmeterol	Sočasno dajanje tipranavirja in majhnih odmerkov ritonavirja lahko poveča tveganje neželenih učinkov salmeterola na srce in žilje, med drugim se lahko podaljša QT interval ter se pojavijo palpitacije in sinusna tahikardija. Tipranavir/r zavira CYP3A4.	Sočasnega dajanja zdravila Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja ne priporočajo.
Peroralni kontraceptivi / estrogeni		
Etinilestradiol, 0,035 mg / noretindron, 1,0 mg 1-krat na dan (TPV/r 750/200 mg 2-krat na dan)	C_{max} etinilestradiola ↓ 52% AUC etinilestradiola ↓ 43% Mehanizem ni znan. C_{max} noretindrona ↔ AUC noretindrona ↑ 27% Tipranavir ↔	Sočasnega jemanja z zdravilom Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja ne priporočamo. Pri sočasni uporabi peroralnih estrogenskih kontraceptivov in zdravila Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja je treba uporabljati alternativne ali dodatne kontracepcijske metode. Bolnice, ki jemljejo estrogene za hormonsko nadomestno zdravljenje, je treba klinično spremljati, da bi odkrili znake pomanjkanja estrogena (glejte poglavji 4.4 in 4.6).

Zaviralci fosfodiesteraze 5 (PDE5)		
<p>Sildenafil Vardenafil Raziskav o interakcijah niso izvajali.</p>	<p>Hkratno dajanje tipranavirja in majhnih odmerkov ritonavirja z zaviralci PDE5 predvidoma precej poveča koncentracije PDE5 in lahko poveča tudi njihove neželene učinke, kot so hipotenzija, spremembe vida in priapizem.</p> <p>Tipranavir/r zavira CYP3A4.</p>	<p>Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja, moramo biti posebno previdni pri predpisovanju zaviralcev fosfodiesteraze (PDE5) sildenafil ali vardenafil. Za sočasno uporabo z zdravilom Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja ni določen varen in učinkovit odmerek. Povečana je možnost neželenih učinkov zaviralca PDE5 (pojav motenj vida, hipotenzije, podaljšane erekcije in sinkope). Sočasna uporaba zdravila Aptivus/ritonavirja s sildenafilom je pri zdravljenju pljučne arterijske hipertenzije kontraindicirana.</p>
<p>Tadalafil 10 mg 1-krat na dan</p>	<p>C_{max} po prvem odmerku tadalafila ↓ 22% AUC po prvem odmerku tadalafila ↑ 133%</p> <p>Tipranavir/r zavira in inducira CYP 3A4.</p> <p>C_{max} tadalafila v ravnovesnem stanju ↓ 30% AUC tadalafila v ravnovesnem stanju ↔</p> <p>Ni pomembne spremembe tipranavirjevih farmakokinetičnih parametrov.</p>	<p>Tadalafil je priporočeno predpisati vsaj 7 dni po odmerku zdravila Aptivus ob ritonavirju. Za sočasno uporabo z zdravilom Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja ni določen varen in učinkovit odmerek. Povečana je možnost neželenih učinkov zaviralca PDE5 (pojav motenj vida, hipotenzije, podaljšane erekcije in sinkope).</p>
Narkotični analgetiki		
<p>Metadon 5 mg 1-krat na dan</p>	<p>C_{max} metadona ↓ 55% AUC metadona ↓ 53% C_{min} metadona ↓ 50%</p> <p>C_{max} R-metadona ↓ 46% AUC R-metadona ↓ 48%</p> <p>C_{max} S-metadona ↓ 62% AUC S-metadona ↓ 63%</p> <p>Mehanizem ni znan.</p>	<p>Bolnike je treba med hkratnim zdravljenjem spremljati, da bi odkrili abstinenčni sindrom zaradi odvzema opiatov. Včasih je treba odmerek metadona zmanjšati.</p>

Meperidin Raziskav o interakcijah niso izvajali.	Tipranavir ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja predvidoma zmanjša koncentracijo meperidina in poveča koncentracijo presnovka normeperidina.	Povečanja odmerka in dolgotrajne uporabe meperidina z zdravilom Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja ne priporočamo zaradi povečanih koncentracij presnovka normeperidina, ki deluje analgetično in stimulatивно na CZS (na primer krči).
Buprenorfin/nalokson	buprenorfin ↔ AUC norbuprenorfina ↓ 79% C _{max} norbuprenorfina ↓ 80% C _{min} norbuprenorfina ↓ 80%	Zaradi zmanjšane ravni aktivnega presnovka norbuprenorfina se lahko pri sočasnem dajanju zdravila Aptivus in hkratnih majhnih odmerkov ritonavirja ter buprenorfina/naloksona zmanjša klinična učinkovitost buprenorfina. Bolnike je treba spremljati zaradi sindroma odvzema opiatov.
Imunosupresivi		
Ciklosporin Takrolimus Sirolimus Raziskav o interakcijah niso izvajali.	Pri hkratnem dajanju s tipranavirjem ob majhnih odmerkih ritonavirja koncentracij ciklosporina, takrolimusa ali sirolimusa ne moremo napovedati zaradi zapletenega učinka tipranavirja ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja na CYP 3A in P-gp.	Dokler se krvne ravni ne stabilizirajo, je priporočljivo pogostnejše spremljanje koncentracij teh zdravil.
Antikoagulansi		
Varfarin , 10 mg 1-krat na dan	Prvi odmerek tipranavirja/r: C _{max} S-varfarina ↔ AUC S-varfarina ↑ 18% Tipranavir/r v ravnovesnem stanju: C _{max} S-varfarina ↓ 17% AUC varfarina ↓ 12% Zaviranje CYP 2C9 pri prvem odmerku tipranavirja/r, nato indukcija CYP 2C9 pri ravnovesnem stanju tipranavirja/r.	Zdravilo Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja lahko pri kombinirani uporabi z varfarinom spremeni vrednost INR (mednarodno umerjeno razmerje) in vpliva na antikoagulacijo (trombogeni učinek) ali poveča nevarnost krvavitve. Pri kombiniranju teh zdravil je treba bolnika skrbno klinično in biološko spremljati (z merjenjem INR).
Antacidi		
Antacid z aluminijem in magnezijem 1-krat na dan	C _{max} tipranavirja ↓ 25% AUC tipranavirja ↓ 27% Mehanizem ni znan.	Med dajanjem zdravila Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja in antacidov morata biti najmanj dve uri razmika.

Zaviralci protonske črpalke		
Omeprazol 40 mg 1-krat na dan	C_{max} omeprazola ↓ 73% AUC omeprazola ↓ 70% Učinki so bili podobni pri S-enantiomeru, esomeprazolu. Tipranavir/r inducira CYP 2C19. Tipranavir ↔	Kombinirane uporabe zdravila Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja ter omeprazola ali esomeprazola ne priporočamo (glejte poglavje 4.4). Če se ji ne moremo izogniti, je treba na podlagi kliničnega odziva na zdravljenje presoditi o povečanju odmerka omeprazola ali esomeprazola. Ni podatkov, ki bi kazali, da prilagoditev odmerka omeprazola ali esomeprazola prepreči farmakokinetično interakcijo. Priporočila o največjih odmerkih omeprazola ali esomeprazola so v ustrezni informaciji o zdravilu. Odmerka tipranavirja ob ritonavirju ni treba prilagajati.
Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol Ni raziskave o medsebojnem delovanju.	Zaradi presnovnih lastnosti tipranavirja/r in zaviralcev protonske črpalke so medsebojni učinki možni. Ker tipranavir/r zavira CYP 3A4 in inducira CYP 2C19, je lansoprazolovo in pantoprazolovo koncentracijo v plazmi težko predvideti. Rabeprazolova koncentracija v plazmi se lahko zmanjša, ker tipranavir/r inducira CYP 2C19.	Kombinirane uporabe zdravila Aptivus ob sočasni uporabi majhnih odmerkov ritonavirja z zaviralci protonske črpalke ne priporočamo (glejte poglavje 4.4). Če je hkratna uporaba nujna, je treba zdravljenje natančno klinično spremljati.
Antagonisti receptorjev H2		
Raziskave o interakcijah niso izvajali.	Zaenkrat ni podatkov o kombinaciji antagonistov receptorjev H2 in tipranavirja z majhnimi odmerki ritonavirja.	Povečanje želodčnega pH, ki ga lahko povzroči zdravljenje z zaviralci receptorjev H2, predvidoma ne vpliva na koncentracijo tipranavirja v plazmi.
Antiarritmiki		
Amiodaron Bepriidil Kinidin Ni raziskave o medsebojnem delovanju.	Teoretično bi lahko tipranavir ob sočasni uporabi majhnih odmerkov ritonavirja povečal koncentracije amiodarona, bepridila in kinidina. Tipranavir/r zavira CYP 3A4.	Sočasno dajanje zdravila Aptivus ob hkratni uporabi majhnih odmerkov ritonavirja ter amiodarona, bepridila ali kinidina je zaradi možnih resnih ali življenjsko nevarnih dogodkov kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
Flekainid Propafenon Metoprolol (pri srčnem popuščanju) Ni raziskave o medsebojnem delovanju.	Teoretično bi lahko tipranavir ob hkratni uporabi majhnih odmerkov ritonavirja povečal koncentracije flekainida, propafenona in metoprolola. Tipranavir/r zavira CYP 2D6.	Sočasno dajanje zdravila Aptivus ob hkratni uporabi majhnih odmerkov ritonavirja ter flekainida, propafenona ali metoprolola je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Antihistaminiki		
Astemizol Terfenadin Ni raziskave o medsebojnem delovanju.	Teoretično bi lahko tipranavir ob sočasni uporabi majhnih odmerkov ritonavirja povečal koncentraciji astemizola in terfenadina. Tipranavir/r zavira CYP 3A4.	Sočasno dajanje zdravila Aptivus ob hkratni uporabi majhnih odmerkov ritonavirja ter astemizola ali terfenadina je zaradi možnih resnih ali življenjsko nevarnih dogodkov kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
Ergot alkaloidi		
Dihidroergotamin Ergonovin Ergotamin Metilergonovin Ni raziskave o njihovem medsebojnem delovanju.	Teoretično bi lahko tipranavir ob sočasni uporabi majhnih odmerkov ritonavirja povečal koncentracije dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina in metilergonovina. Tipranavir/r zavira CYP 3A4.	Sočasno dajanje zdravila Aptivus ob hkratni uporabi majhnih odmerkov ritonavirja ter dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina ali metilergonovina je zaradi možnih resnih ali življenjsko nevarnih dogodkov kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
Zdravila, ki spremenijo motiliteto prebavil		
Cisaprid Ni raziskave o njegovem medsebojnem delovanju.	Teoretično bi lahko tipranavir ob sočasni uporabi majhnih odmerkov ritonavirja povečal koncentracijo cisaprida. Tipranavir/r zavira CYP 3A4.	Sočasno dajanje zdravila Aptivus ob hkratni uporabi majhnih odmerkov ritonavirja s cisapridom je zaradi možnih resnih ali življenjsko nevarnih dogodkov kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).
Antipsihotiki		
Pimozid Sertindol Kvetiapin Lurasidon Ni raziskave o njunem medsebojnem delovanju.	Teoretično bi lahko tipranavir ob sočasni uporabi majhnih odmerkov ritonavirja povečal koncentracije pimozida, sertindola, kvetiapina in lurasidona. Tipranavir/r zavira CYP 3A4.	Sočasno dajanje zdravila Aptivus ob hkratni uporabi majhnih odmerkov ritonavirja z antipsihotiki, kot so pimozid, sertindol, kvetiapin ali lurasidon, je zaradi možnih resnih ali življenjsko nevarnih dogodkov, vključno s komo, kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

Sedativi/hipnotiki		
<p>Midazolam 2 mg 1-krat na dan (i.v.)</p> <p>Midazolam 5 mg 1-krat na dan (p.o.)</p>	<p>Prvi odmerek tipranavirja/r: C_{max} midazolama ↔ AUC midazolama ↑ 5,1-krat</p> <p>Ravnovesno stanje tipranavirja/r: C_{max} midazolama ↓ 13% AUC midazolama ↑ 181%</p> <p>Prvi odmerek tipranavirja/r C_{max} midazolama ↑ 5,0-krat AUC midazolama ↑ 27-krat</p> <p>Ravnovesno stanje tipranavirja/r C_{max} midazolama ↑ 3,7-krat AUC midazolama ↑ 9,8-krat</p> <p>Ritonavir je močan zaviralec CYP 3A4, zato vpliva na zdravila, ki jih ta encim presnavlja.</p>	<p>Sočasno dajanje zdravila Aptivus ob hkratni uporabi nizkih odmerkov ritonavirja in sedativov/hipnotikov, kot je peroralni midazolam, je kontraindicirano (glejte poglavje 4.3). Če hkrati z zdravilom Aptivus ob ritonavirju parantalno dajemo midazolam, je treba bolnika skrbno spremljati, da bi odkrili morebitno depresijo dihanja in/ali podaljšano sedacijo ter presoditi o prilagoditvi odmerka.</p>
<p>Triazolam Ni raziskave o medsebojnem delovanju.</p>	<p>Teoretično bi lahko tipranavir ob sočasni uporabi majhnih odmerkov ritonavirja povečal koncentracijo triazolama.</p> <p>Tipranavir/r zavira CYP 3A4.</p>	<p>Sočasno dajanje zdravila Aptivus ob hkratni uporabi majhnih odmerkov ritonavirja s triazolamom je zaradi možnih resnih ali življenjsko nevarnih dogodkov kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).</p>
Nukleozidni analogi - zaviralci DNK-polimeraze		
<p>Valaciklovir 500 mg, enkratni odmerek.</p>	<p>Sočasno dajanje valaciklovirja, tipranavirja in majhnih odmerkov ritonavirja ni bilo povezano s klinično pomembnimi farmakokinetičnimi učinki.</p> <p>tipranavir: ↔ valaciklovir: ↔</p>	<p>Valaciklovir in zdravilo Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja lahko bolniki jemljejo sočasno brez prilagajanja odmerkov.</p>
Antagonisti adrenergičnih receptorjev alfa-1		
<p>Alfuzosin</p>	<p>Na teoretični podlagi se pri sočasnem dajanju tipranavirja ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja poveča koncentracija alfuzosina, kar lahko povzroči hipotenzijo.</p> <p>Tipranavir/r zavira CYP3A4.</p>	<p>Sočasna uporaba zdravila Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja in alfuzosina je kontraindicirana.</p>
Druga zdravila		
<p>Teofilin Raziskave o interakcijah niso izvajali.</p>	<p>Na podlagi podatkov iz koktajl raziskave, v kateri se je AUC kofeina (substrat za CYP 1A2) zmanjšala za 43%, sočasna uporaba tipranavirja ob ritonavirju predvidoma zmanjša</p>	<p>Prva dva tedna sočasnega dajanja z zdravilom Aptivus ob ritonavirju je treba spremljati koncentracijo teofilina v plazmi in njegov odmerek po potrebi povečati.</p>

	<p>koncentracijo teofilina.</p> <p>Tipranavir/r inducira CYP 1A2.</p>	
<p>Desipramin Raziskave o interakcijah niso izvajali</p>	<p>Tipranavir ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja predvidoma poveča koncentracijo desipramina.</p> <p>Tipranavir/r zavira CYP 2D6.</p>	<p>Priporočamo zmanjšanje odmerka in spremljanje koncentracije desipramina.</p>
<p>Digoksin 0,25 mg 1-krat na dan i.v.</p> <p>Digoksin 0,25 mg 1-krat na dan p.o.</p>	<p>Prvi odmerek tipranavirja/r C_{max} digoksina ↔ AUC digoksina ↔</p> <p>Ravnovesno stanje tipranavirja/r C_{max} digoksina ↓ 20% AUC digoksina ↔</p> <p>Prvi odmerek tipranavirja/r C_{max} digoksina ↑ 93% AUC digoksina ↑ 91%</p> <p>Tipranavir/r najprej prehodno zavira P-gp, v stanju ravnovesja pa ga inducira.</p> <p>Ravnovesno stanje tipranavirja/r C_{max} digoksina ↓ 38% AUC digoksina ↔</p>	<p>Dokler se ne vzpostavi stanje dinamičnega ravnovesja, je priporočljivo spremljati koncentracijo digoksina v serumu..</p>
<p>Trazodon Raziskavo o interakcijah so izvedli samo z ritonavirjem.</p>	<p>V farmakokinetični raziskavi se je pri zdravih prostovoljcih, ki so sočasno jemali majhen odmerek ritonavirja (200 mg dvakrat na dan) in enkratni odmerek trazodona, povečala koncentracija trazodona v plazmi (AUC se je povečala za 2,4-krat). V tej raziskavi so po sočasnem jemanju trazodona in ritonavirja opazili neželene učinke, kot so slabost, omotica, hipotenzija in sinkopa. Ni pa znano, ali bi lahko kombinacija tipranavirja in ritonavirja še močneje povečala izpostavljenost trazodonu. Zato je treba kombinacijo uporabljati previdno in obenem razmisliti o uporabi manjšega odmerka trazodona.</p>	<p>Zato je treba kombinacijo uporabljati previdno in obenem razmisliti o uporabi manjšega odmerka trazodona.</p>

<p>Bupropion 150 mg 2-krat na dan</p>	<p>C_{max} bupropiona ↓ 51% AUC bupropiona ↓ 56%</p> <p>tipranavir ↔</p> <p>Zmanjšanje ravni bupropiona v plazmi je lahko posledica indukcije CYP 2B6 in aktivnosti UGT z RTV.</p>	<p>Če je sočasno dajanje bupropiona nujno potrebno, je treba bupropionovo učinkovitost natančno klinično spremljati in paziti, da ne bi prekoračili njegovega priporočenega odmerka, ne glede na indukcijo.</p>
<p>Loperamid, 16 mg 1-krat na dan</p>	<p>C_{max} loperamida ↓ 61% AUC loperamida ↓ 51%</p> <p>Mehanizem ni znan.</p> <p>C_{max} tipranavirja ↔ AUC tipranavirja ↔ C_{min} tipranavirja ↓ 26%</p>	<p>Raziskava o farmakodinamičnih interakcijah pri zdravih prostovoljcih je pokazala, da dajanje loperamida in zdravila Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja ne povzroči nikakršnih klinično pomembnih sprememb respiratornega odziva na ogljikov dioksid. Klinični pomen zmanjšanja loperamidove koncentracije v plazmi ni znan.</p>
<p>Flutikazon propionat Raziskavo o interakcijah so izvedli samo z ritonavirjem.</p>	<p>V klinični študiji, v kateri so kapsule ritonavirja po 100 mg, 2-krat na dan, dajali sočasno s 50 µg intranazalnega flutikazon propionata (4-krat na dan) 7 dni zdravim osebam, so se ravni flutikazon propionata v plazmi pomembno povečale, medtem ko so se ravni intrinzičnega kortizola zmanjšale za približno 86% (90-odstotni interval zaupanja 82–89%). Če dajemo flutikazon propionat v inhalacijah, lahko pričakujemo močnejši vpliv. Pri bolnikih, ki so prejeli ritonavir in inhalacijski ali intranazalni flutikazon propionat, so poročali o sistemskih kortikosteroidnih učinkih, vključno s Cushingovim sindromom in supresijo nadledvične žleze. Navedeni pojavi so možni tudi pri drugih kortikosteroidih, ki se presnavljajo s P450 3A, na primer pri budezonidu. Ni znano, ali bi lahko kombinacija tipranavirja z ritonavirjem močnejše povečala izpostavljenost flutikazonu.</p>	<p>Sočasnega dajanja zdravila Aptivus, ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja, in the glukokortikosteroidov, razen kadar je možna korist zdravljenja večja od tveganja sistemskih kortikosteroidnih učinkov (glejte poglavje 4.4), ne priporočamo. Presoditi je treba o zmanjšanju odmerka glukokortikosteroida in skrbno spremljati lokalne in sistemske učinke ali obstoječi glukokortikosteroid zamenjati s takšnim, ki ni substrat za CYP 3A4 (na primer beklometazonom). Poleg tega je treba v primeru ukinitve glukokortikosteroidov progresivno zmanjševati odmerek dlje časa. Učinki velike sistemske izpostavljenosti flutikazonu na raven ritonavirja v plazmi še niso znani.</p>

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Kontracepcija pri moških in ženskah

Tipranavir škodljivo medsebojno deluje s peroralnimi kontraceptivi. Med zdravljenjem je zato treba uporabljati drugo, učinkovito in varno kontracepcijsko metodo (glejte poglavje 4.5).

Nosečnost

Ni zadostnih podatkov o uporabi tipranavirja pri nosečnicah. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3). Možno tveganje za ljudi ni znano. Tipranavir smemo uporabiti med nosečnostjo samo, če pričakovana korist opravičuje možno tveganje za plod.

Dojenje

Priporočljivo je, da ženske, okužene z virusom HIV, ne dojijo, da se prepreči prenos virusa HIV na dojenčka.

Plodnost

Za tipranavir ni na voljo kliničnih podatkov o plodnosti. Predklinične študije tipranavirja ne kažejo na neželene učinke na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Pri nekaterih bolnikih so poročali o omotici, zaspanosti in utrujenosti, zato je treba bolnikom svetovati, naj bodo pri vožnji avtomobila ali upravljanju strojev previdni. Bolniki, pri katerih se pojavijo utrujenost, omotica ali zaspanost, se morajo izogibati dejavnostim, ki so lahko nevarne, na primer vožnji ali upravljanju strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnosti zdravila

Poročila o zdravilu Aptivus med najpogostnejšimi neželenimi reakcijami navajajo prebavne motnje, na primer drisko in siljenje na bruhanje, ter hiperlipidemijo. Najresnejši neželeni učinki so jetrna okvara in jetrna toksičnost. O intrakranialni krvavitvi so poročali le v obdobju po začetku trženja zdravila (glejte poglavje 4.4).

Zdravilo Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja povezujejo s poročili o pomembnih toksičnih učinkih na jetra. V preskušanjih III. faze RESIST je bila pogostnost povečanja ravnih transaminaz v skupini, ki je prejela tipranavir ob ritonavirju, pomembno večja kot v primerjalni skupini. Bolnike, ki prejema zdravilo Aptivus ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja, moramo zato skrbno spremljati (glejte poglavje 4.4).

O uporabi zdravila Aptivus, ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirjem, pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B ali C je malo podatkov. Zato moramo zdravilo Aptivus pri bolnikih s sočasno okužbo z virusom hepatitisa B ali C uporabljati previdno. Pri tej populaciji bolnikov smemo zdravilo Aptivus uporabiti le, če je možna korist zdravljenja večja od možnega tveganja ter ob pogostnejšem kliničnem in laboratorijskem spremljanju.

Povzetek neželenih učinkov v preglednici

Ocena neželenih učinkov, pridobljena na podlagi podatkov iz kliničnih študij o HIV-1, temelji na izkušnjah iz vseh preskušanj II. in III. faze pri bolnikih, ki so dvakrat na dan jemali odmerke po 500 mg tipranavirja hkrati z 200 mg ritonavirja (n = 1397).

Razvrščeni so po organskih sistemih in pogostnosti v naslednje skupine:

zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$).

Preglednica s povzetkom neželenih učinkov, povezanih z zdravilom Aptivus, na podlagi podatkov iz kliničnih študij in izkušenj iz obdobja trženja zdravila:

<u>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</u>	
občasni	neutropenija, anemija, trombocitopenija
<u>Bolezni imunskega sistema</u>	
občasni	preobčutljivost
<u>Presnovne in prehranske motnje</u>	
pogosti	hipertrigliceridemija, hiperlipidemija
občasni	anoreksija, zmanjšanje teka, zmanjšanje telesne mase, hiperamilazemija, hiperholesterolemija, diabetes mellitus, hiperglikemija
redki	dehidracija
<u>Psihiatrične motnje</u>	
občasni	nespečnost, motnje spanja
<u>Bolezni živčevja</u>	
pogosti	glavobol
občasni	omotica, periferna nevropatija, zaspanost
redki	intrakranialna krvavitev*
<u>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</u>	
občasni	dispneja
<u>Bolezni prebavil</u>	
zelo pogosti	driska, navzea
pogosti	bruhanje, vetrovi, bolečina v trebuhu, napihnjenost trebuha, dispepsija
občasni	gastroezofagealna refluksna bolezen, pankreatitis
redki	zvišanje vrednosti lipaz
<u>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</u>	
občasni	zvišanje vrednosti jetrnih encimov (ALAT, ASAT), citolitični hepatitis, nenormalen izvid preiskave jetrnega delovanja (ALAT, ASAT), toksični hepatitis
redki	jetna odpoved (tudi z usodnim izidom), hepatitis, jetna steatoza, hiperbilirubinemija
<u>Bolezni kože in podkožja</u>	
pogosti	izpuščaj
občasni	pruritus, eksantem
<u>Bolezni kosti, sklepov, mišic in vezivnega tkiva</u>	
občasni	mialgija, mišični krči
<u>Bolezni sečil</u>	
občasni	ledvična odpoved

<u>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</u>	
pogosti	utrujenost
občasni	pireksija, gripi podobna bolezen, slabo počutje

* za vir informacije glejte “Krvavitev” v poglavju Opis nekaterih neželenih učinkov

Opis nekaterih neželenih učinkov

Naslednje klinične varnostne lastnosti (hepatotoksičnost, hiperlipidemija, krvavitve, izpuščaj) so v preskušanih RESIST zasledili pogosteje pri bolnikih, ki so prejeli tipranavir ob ritonavirju, kot pri primerjalni skupini ali med dajanjem tipranavirja ob ritonavirju. Klinični pomen teh pojavov ni povsem raziskan.

Hepatotoksičnost

Po 48 tednih sledenja je bila pogostnost nenormalnih izvidov ALAT ali ASAT 3. ali 4. stopnje pri bolnikih, ki so prejeli tipranavir ob ritonavirju večja kot v primerjalni skupini (10% in 3,4%). Multivariantne analize so pokazale, da so izhodiščni ALAT ali ASAT nad 1. stopnjo DAIDS in sočasna okužba z virusom hepatitisa B ali C dejavniki tveganja za ta povečanja. Večina bolnikov je lahko zdravljenje s tipranavirjem ob ritonavirju nadaljevala.

Presnovni parametri

Med protiretrovirusnim zdravljenjem se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi (glejte poglavje 4.4).

Hiperlipidemija

Povečanje trigliceridov 3. ali 4. stopnje je bilo pri bolnikih, ki so prejeli tipranavir ob ritonavirju, pogostnejše kot v primerjalni skupini. Po 48 tednih so bile te stopnje 25,2% bolnikov v skupini, ki je prejela tipranavir ob ritonavirju, in 15,6% v primerjalni skupini.

Krvavitev

Ta neželeni učinek so odkrili med nadzorom uporabe zdravila po začetku trženja, ne pa tudi v nadzorovanih kliničnih preskušanjih z naključno razvrstitvijo bolnikov (n = 6300).

Pri udeležencih v raziskavi RESIST, ki so prejeli tipranavir ob ritonavirju, so zasledili nagibanje k večjemu tveganju krvavitve: po 24 tednih je bilo relativno tveganje 1,98 (95-odstotni interval zaupanja = 1,03; 3,80). Po 48 tednih se je relativno tveganje zmanjšalo na 1,27 (95-odstotni interval zaupanja = 0,76; 2,12). Za epizode krvavitve ni bilo vzorca in med skupinami ni bilo razlik glede na koagulacijske parametre. Pomen tega izsledka nadalje spremljajo.

Pri bolnikih, ki so jemali tipranavir, so poročali o usodnih in neusodnih možganskih krvavitvah. Številni bolniki, pri katerih so je pojavile, so imeli tudi druga bolezenska stanja ali so sočasno jemali zdravila, ki bi te dogodke lahko povzročila ali povečala nevarnost za njihov nastanek. V nekaterih primerih pa vloge tipranavirja ne moremo izključiti. Pri bolnikih na splošno ali pred razvojem možganske krvavitve ni bilo razpoznavnega vzorca nenormalnih hematoloških ali koagulacijskih parametrov. Zato med zdravljenjem z zdravilom Aptivus rutinske meritve koagulacijskih parametrov zaenkrat niso indicirane.

Povečano tveganje možganskih krvavitve so že prej zasledili pri bolnikih z napredovalo boleznijo zaradi okužbe s HIV oziroma aidsom, na primer pri tistih, ki so se zdravili v sklopu kliničnih preskušanj zdravila Aptivus.

Izpuščaj

Preskušanje pri ženskah o interakcijah med tipranavirjem, ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja, in etinilestradiolom, je pokazalo veliko pogostnost manj resnega izpuščaja. V preskušanih RESIST je bilo tveganje izpuščaja med bolniki, ki so prejeli tipranavir ob majhnih odmerkih ritonavirja, in primerjalno skupino bolnikov (16,3% glede na 12,5%; glejte poglavje 4.4) podobno. O primerih Stevens-Johnsonovega sindroma ali toksične epidermalne nekrolize v programu kliničnega razvoja tipranavirja niso poročali.

Nenormalni laboratorijski izvidi

Pogostnost zaznavnih kliničnih nenormalnosti laboratorijskih izvidov (3. in 4. stopnje), o katerih so poročali pri najmanj 2% bolnikov, ki so prejeli tipranavir ob ritonavirju v kliničnih študijah III. faze (RESIST-1 in RESIST-2), je bila po 48-tednih naslednja: povečanje ASAT (6,1%), povečanje ALAT (9,7%), povečanje amilaze (6,0%), povečanje holesterola (4,2%), povečanje trigliceridov (24,9%) in zmanjšanje števila belih krvničk (5,7%).

V povezavi z zdravljenjem z zaviralci proteaze so poročali o porastu CPK, mialgiji, miozitisu in, redko, rabdomiolizi, zlasti kadar so jih uporabili v kombinaciji z nukleozidnimi zaviralci reverzne transkriptaze.

Pri s HIV-okuzenih bolnikih s hudo imunsko pomanjkljivostjo ob začetku kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja se lahko pojavi vnetna reakcija na nesimptomatične ali rezidualne oportunistične okužbe. Poročajo, da se med imunsko reaktivacijo lahko pojavijo tudi avtoimunske motnje (kot je Gravesova bolezen in avtoimunski hepatitis); čas do njihovega nastanka je spremenljiv, zato se lahko pojavijo tudi več mesecev po začetku zdravljenja (glejte poglavje 4.4). V raziskavah RESIST so zasledili reaktivacijo okužb z virusom herpes simpleks in herpes zoster.

Opisani so bili primeri osteonekroze, še zlasti pri bolnikih s splošno znanimi dejavniki tveganja, napredovalo boleznijo HIV ali dolgotrajno izpostavljenostjo kombiniranemu protiretrovirusnemu zdravljenju (CART). Pogostnost tega ni znana (glejte poglavje 4.4).

Pediatrična populacija

V odprti raziskavi za določitev odmerka tipranavirja z ritonavirjem (raziskava 1182.14), je 28 otrok, starih 12 let ali več, prejelo kapsule Aptivus. Na splošno so bile neželene reakcije podobne kot pri odraslih, z izjemo bruhanja, izpuščaja in pireksije, o katerih so poročali bolj pogosto pri otrocih kot pri odraslih. Najpogostnejši zmerni ali hudi neželeni učinki v 48-tedenski analizi so navedene spodaj.

Najpogostnejši zmerni ali hudi neželeni učinki pri otrocih, starih 12 do 18 let, ki so jemali kapsule Aptivus (o katerih so poročali pri 2 ali več otrocih, raziskava 1182.14, 48-tedenska analiza, popolna analiza).

Skupno število zdravljenih bolnikov (n)	28
Dogodki [n(%)]	
bruhanje/ vzdigovanje	3 (10,7)
siljenje na bruhanje	2 (7,1)
trebušna bolečina ¹	2 (7,1)
izpuščaj ²	3 (10,7)
nespečnost	2 (7,1)
porast ALAT	4 (14,3)

¹ Zajema abdominalno bolečino (n=1) in dispepsijo (n=1).

² Izpuščaj pomeni eno ali več oblik, prednostno poimenovanih izpuščaj, medikamentni izpuščaj ali erupcija, makularni izpuščaj, papularni izpuščaj, eritem, makulopapularni izpuščaj, pruritični izpuščaj in urtikarija.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

4.9 Preveliko odmerjanje

Pri ljudeh je na voljo zelo malo izkušenj s prevelikim odmerkom. Specifični znaki in simptomi, ki se pojavijo po prevelikem odmerku, niso znani. Možna posledica prevelikega odmerka je povečanje pogostnosti in resnosti neželenih učinkov.

Za tipranavir ni znanega antidota. Zdravljenje mora zajemati splošne podporne ukrepe, med njimi spremljanje življenjskih znakov in bolnikovega kliničnega stanja. Če je indicirano, spodbudimo izločanje neabsorbiranega tipranavirja, tako da sprožimo bruhanje ali z izpiranjem želodca. Za odstranjevanje neabsorbirane učinkovine lahko dajemo tudi aktivno oglje. Ker se tipranavir v veliki količini veže na beljakovine, ni verjetno, da bi lahko z dializo odstranili pomembnejšo količino zdravila.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila za sistemsko zdravljenje virusnih infekcij, zaviralci proteaz, oznaka ATC: J05AE09

Mehanizem delovanja

Virus humane imunske pomanjkljivosti (HIV-1) kodira aspartil-proteazo, ki je nujna za cepitev in dozorevanje predhodnikov virusne beljakovine. Tipranavir je nepeptidni zaviralec proteaze HIV-1, ki zavira virusno replikacijo, tako da prepreči dozorevanje virusnih delcev.

Protivirusno delovanje *in vitro*

Tipranavir zavira replikacijo laboratorijskih sevov HIV-1 in kliničnih izolatov pri akutnih modelih okužbe celic T v 50- in 90-odstotni učinkoviti koncentraciji (EC₅₀ in EC₉₀) v razponu 0,03 do 0,07 μM (18 do 42 ng/ml) in 0,07 do 0,18 μM (42 do 108 ng/ml). Za tipranavir je dokazan protivirusni učinek *in vitro* proti velikemu naboru izolatov virusov HIV-1 iz skupine M, ki niso iz genotipske skupine B (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Izolati iz skupine O in izolati HIV-2 so *in vitro* zmanjšali občutljivost za tipranavir; vrednosti EC₅₀ so bile 0,164 do 1 μM oziroma 0,233 do 0,522 μM. Raziskave o vezavi na beljakovine so pokazale, da se protivirusno delovanje tipranavirja za povprečno 3,75-krat zmanjša v razmerah, v katerih je prisoten človeški serum.

Odpornost

Odpornost proti tipranavirju se *in vitro* razvija počasi in kompleksno. V preizkusu odpornosti *in vitro* so po 9 mesecih izvedli selekcijo izolata HIV-1, ki je bil 87-kratno odporen proti tipranavirju in je v proteazi vseboval 10 mutacij: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V ter mutacijo na mestu cepitve gag poliproteina CA/P2. Reverzni genski preizkusi so pokazali, da je moralo biti za razvoj več kot 10-kratne odpornosti proti tipranavirju prisotnih 6 mutacij v proteazi (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V), medtem ko je bila pri genotipu s polnimi 10 mutacijami odpornost proti tipranavirju 69-kratna. *In vitro* obstaja inverzna korelacija med stopnjo odpornosti proti tipranavirju in replikacijsko kapaciteto virusa. Število rekombinantnih virusov, ki so ≥ 3-kratno odporni proti tipranavirju, naraščajo s stopnjo, ki znaša v enakih razmerah manj kot 1% stopnje pri virusu divjega tipa. Proti tipranavirju odporni virusi, ki izhajajo *in vitro* iz divjega tipa HIV-1, kažejo zmanjšano občutljivost za zaviralce proteaze: amprenavirju, atazanavirju, indinavirju, lopinavirju, nelfinavirju in ritonavirju, ostajajo pa občutljivi za sakinavir.

Z nizom stopenjskih regresijskih analiz izhodiščnih genotipov in genotipov med zdravljenjem v vseh kliničnih študijah so z zmanjšano občutljivostjo za tipranavir ali zmanjšanim 48-tedenskim odzivom virusnega bremena povezali 16 aminokislin: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D in 84V. Klinični izolati z ≥ 10-krat zmanjšano občutljivostjo za tipranavir so imeli 8 ali več s tipranavirjem povezanih mutacij. V kliničnih preskušanjih II. in III. faze so izsledki pri 276 bolnikih z genotipi med zdravljenjem pokazali, da so mutacije ob zdravljenju s

tipranavirjem L33F/I/V, V82T/L in I84V prevladujoče. Za pojav zmanjšane občutljivosti je običajno potrebna kombinacija treh od teh mutacij. Do mutacij na mestu 82 pride po dveh poteh: s prejšnje mutacije 82A, ki se selekcionira v 82T, in z 82V divjega tipa, ki se selekcionira v 82L.

Navzkrižna odpornost

Tipranavir ohrani znatno protivirusno delovanje (< 4-kratno odpornost) proti večini kliničnih izolatov HIV-1, katerih občutljivost za doslej odobrene zaviralce proteaze se po zdravljenju zmanjša, in sicer za amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir in sakinavir. Večja odpornost proti tipranavirju od 10-kratne je redka pri virusih, izoliranih pri bolnikih, ki so se že večkrat zdravili z več peptidnimi zaviralci proteaze (< 2,5% testiranih izolatov).

Ocena EKG

Vpliv tipranavirja in hkratnih majhnih odmerkov ritonavirja na interval QTcF so merili v raziskavi, v kateri je 81 zdravih preizkušancev 2,5 dni dvakrat na dan jemalo: tipranavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir v supratrapevtskih odmerkih (750/200 mg) in placebo/ritonavir (-/200 mg). Po prilagoditvi izhodiščnega stanja in placeba je bila največja srednja sprememba QTcF 3,2 milisekunde (enosmerni 95-odstotni zgornji IZ: 5,6 milisekunde) pri odmerkih po 500/200 mg in 8,3 milisekunde (enosmerni 95-odstotni zgornji IZ: 10,8 milisekunde) pri supratrapevtskih odmerkih po 750/200 mg. Tipranavir torej v terapevtskem odmerku ob hkratnem dajanju majhnega odmerka ritonavirja ni podaljšal intervala QTc, vendar ga lahko podaljša pri uporabi supratrapevtskega odmerka.

Klinični farmakodinamični podatki

Podlaga za to indikacijo so bili izsledki dveh študij III. faze, ki sta zajeli odrasle, predhodno že intenzivno zdravljenе bolnike (srednje število protiretrovirusnih zdravil, s katerimi so se predhodno že zdravili, je bilo 12), pri katerih je bil virus odporen proti zaviralcem proteaze, in študije II. faze, v kateri so raziskovali farmakokinetiko, varnost in učinkovitost zdravila Aptivus pri odraslih mladostnikih, starih 12 do 18 let, ki so se pred tem večinoma že zdravili.

Navedeni klinični podatki izvirajo iz analiz 48-tedenskih podatkov raziskav (RESIST-1 in RESIST-2), v katerih določajo učinke na ravni HIV RNA v plazmi in število celic CD4. RESIST-1 in RESIST-2 sta randomizirani, odprti, multicentrični raziskavi, v katerih sodelujejo naključno izbrani HIV-pozitivni bolniki, ki so v preteklosti že prejeli zdravila iz treh skupin. V njih vrednotijo zdravljenje s 500 mg tipranavirja ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja (200 mg; dvakrat na dan) in sočasnem optimiziranem osnovnem režimu zdravljenja (OBR), ki je za vsakega bolnika individualno opredeljeno na podlagi testiranja genotipske odpornosti in anamneze. Primerjani režim sestavlja z ritonavirjem ojačeni zaviralec proteaze (ki je prav tako individualno prilagojen) in optimizirani osnovni režim zdravljenja (OBR). Z ritonavirjem intenziviran zaviralec proteaze so izbrali med sakinavirjem, amprenavirjem, indinavirjem ali lopinavirjem/ritonavirjem.

Vsi bolniki so prejeli najmanj dva protiretrovirusna režima na podlagi zaviralca proteaze, ob sprejemu v raziskavo pa se je režim zdravljenja na podlagi zaviralca proteaze izkazal za neuspešnega. Na začetku raziskave so morali bolniki imeti najmanj eno primarno gensko mutacijo proteaze od 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V ali 90M in ne več kot dve mutaciji na kodonih 33, 82, 84 ali 90.

Po 8 tednih so lahko bolniki v primerjalni skupini, ki so izpolnjevali merila v protokolu o začetnem pomanjkanju virološkega odziva, izbirali med ukinitvijo zdravljenja ali prehodom na tipranavir ob ritonavirju v ločenem preskušanju.

Srednja starost 1483 bolnikov, vključenih v primarno vmesno analizo, je bila 43 let (17 do 80), 86% je bilo moških, 75% bele, 13% črne in 1% azijske rase. V skupini, ki je prejela tipranavir, in primerjani skupini, je bilo srednje začetno število celic CD4 158 in 166 celic/mm³ (1 do 1893 in 1 do 1184); srednja začetna HIV-1 RNA v plazmi je bila 4,79 in 4,80 og₁₀ kopij/ml (2,34 do 6,52 in 2,01 do 6,76 log₁₀ kopij/ml).

Bolniki so v preteklosti že bili izpostavljeni povprečno 6 nenukleozidnim zaviralcem reverzne transkriptaze in 4 zaviralcem proteaze. V obeh preskušanjih je bilo skupno 67% virusov odpornih in

22% verjetno odpornih proti vnaprej izbranemu primerjanemu zaviralcu proteaze. Skupno 10% bolnikov je v preteklosti uporabljalo enfuvirtid. Bolniki so imeli izhodiščne izolate HIV-1 s srednjo vrednostjo 16 genskih mutacij proteaze HIV-1, vključno s povprečno 3 primarnimi genskimi mutacijami proteaze D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F,T/L, I84V in L90M. Glede na mutacije na kodonih 33, 82, 84 in 90, jih približno 4% ni imelo mutacij, 24% jih je imelo mutacije na kodonih 82 (manj kot 1% bolnikov je imelo mutacijo V82L) in 90, 18% jih je imelo mutacije na kodonih 84 in 90 ter 53% jih je imelo najmanj eno ključno mutacijo na kodonu 90. En bolnik v skupini s tipranavirjem je imel štiri mutacije. Poleg tega je imela večina udeležencev mutacije, povezane z odpornostjo proti obema, nukleozidnemu zaviralcu reverzne transkriptaze in nenukleozidnemu zaviralcu reverzne transkriptaze. Izhodiščno fenotipsko občutljivost so ovrednotili pri 454 izhodiščnih bolniških vzorcih. Povprečno zmanjšanje občutljivosti je bilo 2-kratno glede na divji tip za tipranavir, 12-kratno glede na divji tip za amprenavir, 55-kratno glede na divji tip za atazanavir, 41-kratno glede na divji tip za indinavir, 87-kratno glede na divji tip za lopinavir, 41-kratno glede na divji tip za nelfinavir, 195-kratno glede na divji tip za ritonavir in 20-kratno glede na divji tip za sakinavir.

Odziv na kombinirano 48-tedensko zdravljenje (sestavljeno opazovani dogodek je bil opredeljen kot bolniki z potrjenim zmanjšanjem ≥ 1 log RNA glede na začetno vrednost in brez znakov neučinkovitosti zdravljenja) v obeh preskušanjih je bil 34% v skupini s tipranavirjem ob ritonavirju in 15% v primerjalni skupini. Odziv na zdravljenje je prikazan za vso populacijo (z uporabo enfuvirtida) in podrobno podan s stratumi za zaviralce proteaze za podskupino bolnikov z genotipsko odpornimi sevi v spodnji razpredelnici.

Odziv za zdravljenje* po 48 tednih (zbrani podatki iz raziskav RESIST-1 in RESIST-2 pri bolnikih, ki so že prejeli več režimov zdravljenja)

Raziskava RESIST	Tipranavir/RTV		CPI/RTV**		p-value
	n (%)	n	n (%)	n	
Vsa populacija					
FAS	255 (34,2)	746	114 (15,5)	737	<0,0001
PP	171 (37,7)	454	74 (17,1)	432	<0,0001
- z ENF (FAS)	85 (50,0)	170	28 (20,7)	135	<0,0001
- brez ENF (FAS)	170 (29,5)	576	86 (14,3)	602	<0,0001
Genotipsko odporni					
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

* Sestavljeni opazovani dogodek opredeljen kot bolniki s potrjenim zmanjšanjem 1 log RNA glede na izhodiščno vrednost in brez znakov neuspešnega zdravljenja

** PI/RTV primerjalnega zdravljenja: LPV/r 400 mg/100 mg dvakrat na dan (n = 358). IDV/r 800 mg/100 mg dvakrat na dan (n = 23). SKV/r 1000 mg/100 mg dvakrat na dan ali 800 mg/200 mg dvakrat na dan (n = 162). APV/r 600 mg/100 mg dvakrat na dan (n = 194). ENF enfuvirtid; FAS popolna analiza (Full Analysis Set); PP po protokolu; APV/rtv amprenavir/ritonavir; IDV/rtv indinavir/ritonavir; LPV/rtv lopinavir/ritonavir; SKV/rtv saquinavir/ritonavir

Po 48 tednih je bil skupni srednji čas iz obeh raziskav, v katerem je postalo zdravljenje neučinkovito, 115 dni v skupini, ki je prejela tipranavir ob ritonavirju, in 0 dni v primerjalni skupini (zdravilni učinki niso bili prišteti do dneva 0).

Po 48 tednih zdravljenja je bil delež bolnikov s HIV-1 RNA < 400 kopij/ml v skupini bolnikov s tipranavirjem ob ritonavirju v primerjavi s skupino, ki je prejela zaviralec proteaze (PI) ob ritonavirju, 30% in 14%, s HIV-1 RNA < 50 kopij/ml pa 23% in 10%. Med vsemi naključno izbranimi in zdravljenimi bolniki je bila srednja sprememba glede na izhodiščno vrednost HIV-1 RNA ob zadnji meritvi do 48. tedna $-0,64 \log_{10}$ kopij/ml pri bolnikih, ki so prejeli tipranavir ob ritonavirju, proti $-0,22 \log_{10}$ kopij/ml v primerjalni skupini z zaviralcem proteaze ob ritonavirju.

Med vsemi naključno izbranimi in zdravljenimi bolniki je bila srednja sprememba števila celic CD4+ glede na izhodiščno vrednost ob zadnji meritvi do 48. tedna $+23$ celic/mm³ pri bolnikih, ki so prejeli tipranavir ob ritonavirju (n = 740), proti $+4$ celic/mm³ pri bolnikih v primerjalni skupini z zaviralcem proteaze ob ritonavirju (n = 727).

Boljšo učinkovitost tipranavirja ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja glede na primerjani zaviralec proteaze ob hkratnem jemanju ritonavirja so po 48 tednih zasledili pri vseh parametrih učinkovitosti. Izsledki ne kažejo, da je tipranavir učinkovitejši od teh intenziviranih primerjanih zaviralcev proteaze pri bolnikih s sevi, ki so na te zaviralce proteaze občutljivi. Podatki raziskave RESIST hkrati kažejo, da je odziv na zdravljenje s tipranavirjem ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja po 48 tednih boljši, kadar optimiziran osnovni režim (OBR) vsebuje genotipsko uporabna protiretrovirusna zdravila (na primer enfuvirtid).

Zaenkrat ni izsledkov nadzorovanih preskušanj, ki bi vrednotila učinek tipranavirja na klinično napredovanje HIV.

Pediatrična populacija

HIV pozitivne otroke, stare 2 do 18 let, so proučevali v odprti multicentrični raziskavi z naključno izbiro (raziskava 1182.14). Bolnike z izhodiščno koncentracijo HIV-1 RNA najmanj 1500 kopij/ml so stratificirali po starosti (2 do < 6 let, 6 do < 12 let in 12 do 18 let) in jih naključno razvrstili v zdravljenju z enim od naslednjih dveh režimov odmerjanja tipranavirja ob ritonavirju: odmerek po 375 mg/m² in 150 mg/m² primerjan z odmerki po 290 mg/m² in 115 mg/m² ob osnovnem zdravljenju z najmanj dvema protiretrovirusnima zdraviloma, ki nista zaviralca proteaze, optimiziranjem s testiranjem genotipske odpornosti. Vsi bolniki so na začetku prejeli peroralno raztopino Aptivus. Otrokom, starim 12 let ali starejšim, ki so prejeli največji odmerek po 500 mg/200 mg dvakrat na dan, so lahko od 28. dne raziskave zdravilo zamenjali za kapsule Aptivus. V raziskavi so ocenjevali farmakokinetiko, varnost in prenašanje, kot tudi virološki in imunološki odziv v obdobju 48 tednov.

Za mlajše otroke od 12 let ni podatkov o učinkovitosti in varnosti kapsul Aptivus. Ker kapsule in peroralna raztopina Aptivus nimata enake biološke uporabnosti, izsledkov o peroralni raztopini ne moremo prenašati na kapsule (glejte tudi poglavje 5.2). Za bolnike z manjšo telesno površino od 1,33 m² ni možno ustrezno prilagoditi odmerka zdravila v obliki kapsul.

Izhodiščne značilnosti in ključni izsledki o učinkovitosti po 48 tednih pri otrocih, ki so prejeli kapsule Aptivus, so navedeni v spodnjih preglednicah. Prikazani so podatki za 29 bolnikov, ki so prešli na kapsule v prvih 48 tednih. Zaradi pomanjkljive oblike študije (dovoljena je bila na primer zamenjava oblike zdravila brez naključne izbire, ki je temeljila na odločitvi bolnika in kliničnega zdravnika), primerjave med bolniki, ki jemljejo kapsule in peroralno raztopino niso smiselne.

Izhodiščne značilnosti bolnikov, starih 12 do 18 let, zdravljenih s kapsulami

Spremenljivka		Vrednost
število bolnikov		29
starost-srednja (leta)		15,1
spol	% moški	48,3%
rasa	% belci	69,0%
	% črnici	31,0%
	% azijska	0,0%
Izhodiščna HIV-1 RNA (log ₁₀ kopij/ml)	Srednja (min – maks)	4,6 (3,0 – 6,8)
	% z VL > 100.000 kopij/ml	27,6%
Izhodiščno število CD4+ (celic/mm ³)	Srednje (min – maks)	330 (12 – 593)
	% ≤ 200	27,6%
Izhodiščni% celic CD4+	Srednji (min – maks)	18,5% (3,1% – 37,4%)
Prejšnji ADI*	% s kategorijo C	29,2%
Anamneza zdravljenja	% s katerimkoli ARV	96,6%
	Srednje število prejšnjih NRTI	5
	Srednje število prejšnjih NNRTI	1
	Srednje število prejšnjih PI	3

* bolezen, ki opredeljuje AIDS

Ključni izsledki o učinkovitosti po 48 tednih za bolnike od 12 do 18 let, zdravljene s kapsulami

Opazovani dogodek	Rezultat
Število bolnikov	29
Primarni opazovani dogodek za oceno učinkovitosti:% z VL < 400	31,0%
Srednja sprememba log ₁₀ HIV-1 RNA (kopij/ml) glede na izhodišče	-0,79
Srednja sprememba števila celic CD4+ (celic/mm ³) glede na izhodišče	39
Srednja sprememba% celic CD4+ glede na izhodišče	3%

Analize odpornosti proti tipranavirju pri bolnikih, ki so že prejeli več režimov zdravljenja

V raziskavah RESIST so stopnjo odzivanja na tipranavir ob ritonavirju ocenjevali glede na izhodiščni genotip in fenotip pri tipranavirju. Ocenili so povezave med izhodiščno fenotipsko občutljivostjo za tipranavir, primarnimi mutacijami PI, mutacijami proteaze na kodonih 33, 82, 84 in 90, mutacijami, povezanimi z odpornostjo proti tipranavirju, in odzivom na zdravljenje s tipranavirjem ob ritonavirju.

Pomemben je podatek, da so imeli bolniki v raziskavi RESIST specifičen izhodiščni mutacijski vzorec, in sicer najmanj eno primarno mutacijo gena za proteazo med kodoni 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V ali 90 M in ne več kot dve mutaciji na kodonih 33, 82, 84 ali 90.

Izsledki so bili naslednji:

– *Primarne mutacije PI*

Z analizami so ocenili virološki izid glede na število primarnih mutacij PI (vsaka sprememba na proteaznih kodonih 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 in 90) v izhodiščnem stanju. Stopnja odzivnosti je bila pri bolnikih, ki so jemali tipranavir ob ritonavirju, večja kot pri primerjanem zaviralcu proteaze (PI), okrepljenem z ritonavirjem, in sicer pri bolnikih, ki so prvič prejeli enfuvirtid ali pa le-tega niso prejeli. Toda pri nekaterih bolnikih, ki niso prejeli enfuvirtida, se je protivirusna učinkovitost med 4. in 8. tednom začela manjšati.

– *Mutacije na proteaznih kodonih 33, 82, 84 in 90*

Pri bolnikih z virusnimi sevi z dvema ali več mutacijami na kodonih proteaze HIV 33, 82, 84 ali 90, kateri niso prvič prejeli enfuvirtida, je bil virološki odziv manjši.

– *Mutacije, povezane z odpornostjo proti tipranavirju*

Virološki odziv na tipranavir ob ritonavirju so ocenjevali tako, da so ocenili s tipranavirjem povezane mutacije na podlagi izhodiščnega genotipa pri bolnikih v raziskavah RESIST-1 in RESIST-2. To oceno (štetje 16 aminokislin, ki jih povezujejo z zmanjšano občutljivostjo za tipranavir ali zmanjšanim odzivom virusnega bremena: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D in 84V) so povezali z izhodiščnimi sekvencami virusne proteaze. Odkrili so korelacijo med številom mutacij ob tipranavirju in odzivom na tipranavir ob ritonavirju po 48 tednih zdravljenja.

To oceno so določili pri izbrani populaciji bolnikov iz raziskave RESIST, za katere so veljala posebna vključitvena merila, zato moramo biti previdni pri njeni ekstrapolaciji na širšo populacijo bolnikov.

Po 48 tednih se je na zdravljenje pri skoraj vseh možnih kombinacijah mutacij pri genotipski odpornosti odzivalo več bolnikov, ki so prejeli tipranavir ob ritonavirju, kot tistih, ki so prejeli primerjalni zaviralec proteaze in ritonavir.

Delež bolnikov, ki so se odzivali na zdravljenje po 48 tednih (potrjeno zmanjšanje virusnega bremena za $\geq 1 \log_{10}$ kopij/ml glede na izhodiščno stanje) glede na izhodiščno število s tipranavirjem povezanih mutacij in uporabo enfuvirtida pri bolnikih iz raziskave RESIST

	Prvič ENF	Brez ENF*
Število mutacij TPV**	TPV/r	TPV/r
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
≥ 5	47%	13%
Vsi bolniki	61%	29%

* Vključuje bolnike, ki niso prejeli ENF, in tiste, ki so se predhodno zdravili z ENF in njegovo jemanje nadaljevali.

** Mutacije proteaze HIV na mestih L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D ali I84V

ENF enfuvirtid; TPV/r tipranavir ob ritonavirju

Enakomerno zmanjšanje HIV-1 RNA do 48. tedna so pretežno zasledili pri bolnikih, ki so prejeli tipranavir ob ritonavirju in prvič enfuvirtid. Pri bolnikih, ki poleg tipranavirja ob ritonavirju niso prvič prejeli tudi enfuvirtida, se je odziv na zdravljenje v primerjavi z onimi, ki so prejeli enfuvirtid, 48. teden zmanjšal (glejte preglednico).

Srednje zmanjšanje virusnega bremena od izhodiščnega stanja do 48. tedna glede na izhodiščno število s tipranavirjem povezanih mutacij in uporabo enfuvirtida pri bolnikih iz raziskave RESIST

	Prvič ENF	Brez ENF*
Število mutacij TPV **	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
Vsi bolniki	-2,0	-1,0

* Vključuje bolnike, ki niso prejeli ENF, in tiste, ki so se predhodno zdravili z ENF in njegovo jemanje nadaljevali.

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

– Fenotipska odpornost proti tipranavirju

Naraščajoča izhodiščna fenotipska stopnja razlike občutljivosti na tipranavir v izolatih je v korelaciji z upadanjem virološkega odziva. Izolati z izhodiščno stopnjo razlike občutljivosti > 0 do 3 veljajo za občutljive, izolati s stopnjo razlike > 3 do 10 imajo zmanjšano občutljivost in izolati s stopnjo razlike > 10 so odporni.

Sklepi o pomenu določenih mutacij ali mutacijskih vzorcev se lahko po pridobitvi dodatnih podatkov spremenijo, zato je treba pri analizah rezultatov testiranja odpornosti vedno upoštevati najnovejše sisteme njihove interpretacije.

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Da bi dosegli učinkovite koncentracije tipranavirja v plazmi in ga lahko dajali 2-krat na dan, moramo hkrati s tipranavirjem bolnikom nujno dajati dvakrat na dan tudi majhne odmerke ritonavirja (glejte poglavje 4.2). Ritonavir deluje z zaviranjem jetrnega citokroma P450 CYP3A, črpalke za prehajanje črevesnega glikoproteina P (P-gp) in morebiti tudi črevesnega citokroma P450 CYP3A. Med določanjem razpona odmerka pri 113 HIV-negativnih zdravih prostovoljcih moškega in ženskega spola se je pokazalo, da ritonavir poveča AUC_{0-12h}, C_{max} in C_{min} tipranavirja in zmanjša njegov očistek. Tipranavir 500 mg je ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja (200 mg; dvakrat na dan) povzročil 29-kratno povečanje vrednosti geometrične sredine jutranjih ravnovesnih plazemskih koncentracij v primerjavi s tipranavirjem brez ritonavirja, po 500 mg dvakrat na dan.

Absorpcija

Absorpcija tipranavirja je pri človeku omejena, vendar ni podatkov o njeni absolutni količinski določitvi. Tipranavir je substrat P-gp, šibak zaviralec P-gp in kaže, da tudi močan induktor P-gp. Podatki kažejo, da je neto učinek zdravila Aptivus, ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja, ob priporočenem režimu odmerjanja v ravnovesnem stanju indukcija P-gp, čeprav je ritonavir zaviralec P-gp. Največje plazemske koncentracije doseže 1 do 5 ur po vnosu odmerka, odvisno od uporabljenega odmerjanja. Po večkratnih odmerkih je plazemska koncentracija tipranavirja manjša, kot bi pričakovali po podatkih za enkratni odmerek, kar je verjetno posledica indukcije jetrnih encimov. Ravnovesno stanje se pri večini oseb vzpostavi po 7 dneh. Tipranavir ima ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja v ravnovesnem stanju linearno farmakokinetiko.

Pri dajanju kapsul Aptivus v odmerkih po 500 mg dvakrat na dan hkrati z 200 mg ritonavirja dvakrat na dan 2 do 4 tedne brez omejitev v prehrani je bila približno 3 ure po dajanju srednja največja

koncentracija tipranavirja (C_{max}) $94,8 \pm 22,8 \mu\text{M}$ pri ženskah ($n = 14$) in $77,6 \pm 16,6 \mu\text{M}$ pri moških ($n = 106$). Srednja koncentracija v ravnovesnem stanju ob pojejmanju učinka pred jutranjim odmerkom je bila $41,6 \pm 24,3 \mu\text{M}$ pri ženskah in $35,6 \pm 16,7 \mu\text{M}$ pri moških. Povprečna tipranavirjeva AUC med 12-urnim razmikom med odmerki je bila $851 \pm 309 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ ($CL = 1,15 \text{ l/h}$) pri ženskah in $710 \pm 207 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ ($CL = 1,27 \text{ l/h}$) pri moških. Povprečna razpolovna doba je med 5,5 (ženske) in 6,0 ure (moški).

Vpliv hrane na peroralno absorpcijo

Hrana izboljša prenašanje tipranavirja ob ritonavirju. Zato je treba zdravilo Aptivus, ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja, dajati s hrano.

Antacidi zmanjšajo absorpcijo tipranavirja ob hkratnih majhnih odmerkih ritonavirja (glejte poglavje 4.5).

Porazdelitev

Tipranavir se obsežno veže na beljakovine v plazmi ($> 99,9\%$). Pri kliničnih vzorcih, pridobljenih pri zdravih prostovoljcih in HIV-1-pozitivnih osebah, ki so prejele tipranavir brez ritonavirja, je bil srednji delež na beljakovine v plazmi nevezanega tipranavirja pri obeh populacijah podoben (zdravi prostovoljci $0,015\% \pm 0,006\%$; HIV-pozitivne osebe $0,019\% \pm 0,076\%$). Razpon skupnih koncentracij je bil pri teh vzorcih 9 do $82 \mu\text{M}$. Kazalo je, da je nevezani delež tipranavirja v tem območju koncentracij neodvisen od skupne koncentracije.

O porazdelitvi tipranavirja v cerebrospinalni ali semenski tekočini pri človeku niso izvajali raziskav.

Biotransformacija

Raziskave o presnovi *in vitro*, v katerih so uporabili človeške jetrne mikrosome, so pokazale, da je CYP 3A4 prevladujoča izoforma, ki sodeluje pri presnavljanju tipranavirja.

Peroralni očistek tipranavirja se je po dodatku ritonavirja zmanjšal, kar lahko kaže na zmanjšanje očistka učinkovine med prvim prehodom v prebavilih in tudi jetrih. Dajanje samega tipranavirja v odmerkih po 500 mg 11 dni kaže na avtoindukcijo CYP3A, saj se je povečala presnova eritromicina (merjena z dihalnim preizkusom z eritromicinom) glede na začetne vrednosti.

Tipranavir se v prisotnosti majhnih odmerkov ritonavirja minimalno presnavlja. V preskušanju s ^{14}C -tipranavirjem pri ljudeh (500 mg ^{14}C -tipranavirja ob 200 mg ritonavirja, dvakrat na dan) je prevladoval nespremenjeni tipranavir, ki je sestavljal 98,4% ali več skupne radioaktivnosti v plazmi 3, 8 ali 12 ur po vnosu. V plazmi so odkrili samo nekaj presnovkov, od katerih so bile pri vseh prisotne samo sledi (0,2% ali manj radioaktivnosti v plazmi). V blatu je sestavljal nespremenjeni tipranavir pretežni delež radioaktivnosti (79,9%). Količinsko najpomembnejši presnovek oziroma 4,9% radioaktivnosti v blatu (3,2% odmerka) je zavzemal hidroksilni presnovek tipranavirja. V seču so odkrili sledi nespremenjenega tipranavirja (0,5% radioaktivnosti v seču). Količinsko najpomembnejši presnovek oziroma 11,0% radioaktivnosti v seču (0,5% odmerka) je bil glukuronidni konjugat tipranavirja.

Izločanje

Dajanje ^{14}C -tipranavirja osebam ($n = 8$), ki so prejemale 500 mg tipranavirja ob 200 mg ritonavirja, dvakrat na dan do ravnovesnega stanja, je odkrilo, da se večina radioaktivnosti (srednja vrednost 82,3%) izloči z blatom, s sečem pa se izloči samo do srednje vrednosti 4,4% radioaktivnega odmerka. Poleg tega se je večina radioaktivnosti (56%) izločila med 24 in 96 urami po vnosu odmerka. Efektivna srednja razpolovna doba izločanja tipranavirja ob ritonavirju pri zdravih prostovoljcih ($n = 67$) in s HIV okuženih odraslih ($n = 120$) je bila približno 4,8 in 6,0 ure, v ravnovesnem stanju po dajanju odmerkov po 500 mg/200 mg dvakrat na dan, 1 dan, z lahkim obrokom hrane.

Posebne skupine

Čeprav je v zdajšnji fazi za dokončno analizo na voljo malo podatkov, le-ti kažejo, da se farmakokinetični profil pri starejših osebah ne spremeni in je primerljiv med različnimi rasami.

Nasprotno, pa ocena koncentracij tipranavirja v ravnovesnem stanju pred naslednjim odmerkom, 10-14 ur po dajanju v raziskavah RESIST-1 in RESIST-2 kaže, da so koncentracije tipranavirja pri ženskah na splošno večje kot pri moških. Po štirih tednih zdravljenja s 500 mg zdravila Aptivus ob 200 mg ritonavirja (dvakrat na dan) je bila srednja koncentracija tipranavirja pred naslednjim odmerkom 43,9 µM pri ženskah in 31.1 µM pri moških. Zaradi razlike v koncentraciji odmerka ni treba prilagajati.

Ledvična okvara

Farmakokinetike tipranavirja pri bolnikih z ledvično okvaro niso proučevali. Ker je njegov ledvični očistek neznaten, pri bolnikih z ledvično okvaro ne pričakujemo zmanjšanja skupnega očistka iz telesa.

Jetrna okvara

V raziskavi, v kateri so primerjali 9 bolnikov z blago (stopnje A po Child-Pughovi razvrstitvi) jetrno okvaro z 9 kontrolnimi bolniki, se je farmakokinetična dispozicija tipranavirja in ritonavirja pri bolnikih z jetrno okvaro povečala, toda ostala znotraj območja, o katerem so poročali v kliničnih študijah. Bolnikom z blago jetrno okvaro odmerka ni treba prilagajati, vendar jim morajo skrbno spremljati (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Vpliva zmerno hude (stopnje B po Child-Pughovi razvrstitvi) ali hude jetrne okvare (stopnje C po Child-Pughovi razvrstitvi) na farmakokinetiko tipranavirja ali ritonavirja po večkratnih odmerkih do zdaj niso raziskovali. Tipranavir je kontraindiciran pri zmerni ali hudi jetrni okvari (glejte poglavji 4.2 in 4.3).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Raziskave toksičnosti pri živalih so izvedli s samim tipranavirjem (pri različnih živalskih vrstah) in ob sočasnem dajanju ritonavirja (v razmerju 3,75 : 1) pri podganah in psih. Raziskave, v katerih so uporabili tipranavir ob hkratnem dajanju ritonavirja, niso odkrile dodatnih toksičnih učinkov v primerjavi s tistimi, v katerih so uporabili samo tipranavir.

Pri vseh živalskih vrstah, pri katerih so proučevali toksičnost, so učinke večkratnih odmerkov tipranavirja odkrili pretežno v prebavilih (emeza, mehko blato, driska) in jetrih (hipertrofija). Učinki so bili reverzibilni in so ob koncu zdravljenja minili. Druge spremembe so bile krvavitve pri podganah po dajanju velikih odmerkov (specifične za glodavce). Krvavitve, ki so jih zasledili pri podganah, so bile povezane s podaljšanim protrombinskim časom (PT), aktiviranim delnim tromboplastinskim časom (APTT) in z zmanjšanjem nekaterih od vitamina K odvisnih faktorjev. Pri sočasnem dajanju tipranavirja in vitamina E v obliki TPGS (d-alfa-tokoferol polietilenglikol 1000 sukcinat) so se od odmerka 2,322 i.e./m² pri podganah značilno povečali učinki na parametre strjevanja krvi, primeri krvavitve in pogini. V predkliničnih študijah o tipranavirju pri psih učinka na parametre strjevanja krvi niso zasledili. Sočasnega dajanja tipranavirja in vitamina E pri psih niso raziskovali.

Večina učinkov v študijah toksičnosti po ponovljenih odmerkih se je pojavila pri ravneh, pri katerih je prišlo do sistemske izpostavljenosti, in ki so enake ali celo manjše od ravnih izpostavljenosti, do katere prihaja pri dajanju priporočenih kliničnih odmerkov pri ljudeh.

Tipranavir je v raziskavah *in vitro* zaviral agregacijo človeških trombocitov (glejte poglavje 4.4), v celičnem modelu *in vitro* pa vezavo tromboksana A₂ v koncentracijah, ki ustrezajo izpostavljenosti pri bolnikih med prejetjem zdravila Aptivus ob ritonavirju. Klinični pomen teh izsledkov ni znan.

V študiji pri podganah, v kateri je raven tipranavirja povzročila sistemske izpostavljenosti (AUC), ki je bila enaka izpostavljenosti pri človeku po dajanju priporočenega kliničnega odmerka, niso zasledili neželenih učinkov na parjenje ali plodnost. Pri odmerkih, ki so bili toksični za samice in so povzročili sistemske izpostavljenosti, podobno kot ali manjšo kot po dajanju priporočenega kliničnega odmerka, tipranavir ni imel teratogenih učinkov. Pri podganah je imela izpostavljenost tipranavirju, ki je bila 0,8-krat večja od izpostavljenosti po kliničnem odmerku za človeka, toksične učinke na plod

(zmanjšanje osifikacije sternerbe in telesne mase). V študijah o vplivu tipranavirja na razvoj pred porodom in po njem pri podganah so po dajanju za samice toksičnih odmerkov, ki so bili približno 0,8-krat večji od izpostavljenosti pri človeku, zasledili zaviranje rasti mladičev.

Raziskave o kancerogenosti tipranavirja so pri miših in podganah odkrile za obe živalski vrsti specifično tumorogeno delovanje, ki pa velja za klinično nepomembno. V nizu testov *in vitro* ter *in vivo* niso zasledili znakov genske toksičnosti tipranavirja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Vsebina kapsule

makroglicerol ricinolat
etanol
mono/digliceridi kaprilske/kapronske kisline
propilenglikol
prečiščena voda
trometamol
propilgalat

Ovoj kapsule

želatina
rdeč železov oksid (E172)
propilenglikol
prečiščena voda
'mešanica posebnega sorbitola in glicerola' (d-sorbitol, 1,4 sorbitan, manitol in glicerol)
titanov dioksid (E171)

Črno barvilo za tisk

propilenglikol
črn železov oksid (E172)
polivinilacetat ftalat
makrogol
amonijev hidroksid

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

Shranjevanje med uporabo: 60 dni (do 25°C) po prvem odprtju steklenice. Priporočljivo je, da bolnik na nalepko ali škatlo ali obe napiše datum, ko je steklenico odprl.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2°C do 8°C).

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Steklenica iz polietilena visoke gostote (HDPE) z dvodelno za otroke varno zaporko (zunanji in notranji del iz polipropilena, z vložkom iz stisnjene lepenke/aluminija).Ena steklenica vsebuje 120

mehkih kapsul.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/05/315/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 25. oktober 2005
Datum zadnjega podaljšanja: 19. junij 2015

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu/>.

PRILOGA II

- A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

A. PROIZVAJALEC, ODGOVOREN ZA SPROŠČANJE SERIJ

Ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov proizvajalca, odgovornega za sprostitev zadevne serije.

B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA

- **Načrt za obvladovanje tveganj (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.

Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

PRILOGA III
OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO

A. OZNAČEVANJE

PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI**ŠKATLA/ZUNANJA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Aptivus 250 mg mehke kapsule
tipranavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena mehka kapsula vsebuje 250 mg tipranavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje makroglicerol ricinolat, sorbitol in etanol (za podrobnejše informacije
glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

120 mehkih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Shranjevanje med uporabo: 60 dni (do 25°C) po prvem odprtju steklenice.
Datum prvega odprtja steklenice:

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/315/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

Aptivus 250 mg

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

PC
SN
NN

PODATKI NA PRIMARNI OVOJNINI**STEKLENICA/STIČNA OVOJNINA****1. IME ZDRAVILA**

Aptivus 250 mg mehke kapsule
tipranavir

2. NAVEDBA ENE ALI VEČ UČINKOVIN

Ena mehka kapsula vsebuje 250 mg tipranavirja.

3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI

Vsebuje makrogolglicerol ricinolat, sorbitol in etanol (za podrobnejše informacije
glejte navodilo za uporabo).

4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA

120 mehkih kapsul

5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!
peroralna uporaba

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN
POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

7. DRUGA POSEBNA OPOZORILA, ČE SO POTREBNA**8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE

Shranjujte v hladilniku.
Shranjevanje med uporabo: 60 dni (do 25°C) po prvem odprtju steklenice.
Datum prvega odprtja steklenice:

10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI

11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

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

12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA(DOVLJENJ) ZA PROMET

EU/1/05/315/001

13. ŠTEVILKA SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA

15. NAVODILA ZA UPORABO

16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI

17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA

18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI

B. NAVODILO ZA UPORABO

Navodilo za uporabo

Aptivus 250 mg mehke kapsule tipranavir

Pred začetkom jemanja zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.
- Zdravilo je bilo predpisano vam osebno in ga ne smete dajati drugim. Njim bi lahko celo škodovalo, čeprav imajo znake bolezni, podobne vašim.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

Kaj vsebuje navodilo

1. Kaj je zdravilo Aptivus in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Aptivus
3. Kako jemati zdravilo Aptivus
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Aptivus
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Če je bilo zdravilo Aptivus predpisano vašemu otroku, se vse informacije v tem navodilu nanašajo na vašega otroka (v tem primeru prosimo berite "vaš otrok" namesto "vi").

1. Kaj je zdravilo Aptivus in za kaj ga uporabljamo

Zdravilo Aptivus vsebuje učinkovino tipranavir. Sodi v skupino zaviralcev proteaze, ki ga uporabljamo pri zdravljenju okužbe z virusom humane imunske pomanjkljivosti (HIV). Zavira encim proteazo, ki sodeluje pri razmnoževanju HIV. Če je encim blokiran, se virus ne more normalno razmnoževati, kar upočasni okužbo. Zdravilo Aptivus morate jemati hkrati z:

- majhnimi odmerki ritonavirja (da bi zdravilo Aptivus v krvi lahko dosegel dovolj veliko raven),
- drugimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo skupaj z vami določil, katera druga zdravila morate jemati. To bo na primer odvisno od tega:
 - katera druga zdravila proti virusu HIV ste že jemali,
 - proti katerim zdravilom je HIV pri vas odporen. Če je odporen proti nekaterim zdravilom, ta zdravila ne bodo tako dobro učinkovala ali sploh ne bodo delovala.

Zdravilo Aptivus uporabljamo specifično pri HIV, ki je odporen proti večini drugih zaviralcev proteaze. Zdravnik bo pred začetkom zdravljenja naročil vzorce krvi za preizkus odpornosti virusa HIV, s katerim ste okuženi. Preizkus bo potrdil, da je HIV v vaši krvi odporen proti večini drugih zaviralcev proteaze. Zdravljenje z zdravilom Aptivus je zato primerno za vas. Zdravila Aptivus ne smete uporabljati, če se še nikoli niste zdravili s protiretrovirusnimi zdravili ali imate na voljo druge oblike protiretrovirusnega zdravljenja.

Z zdravilom Aptivus mehke kapsule zdravimo:

- mladostnike, stare 12 let in več, s telesno površino (BSA – body surface area) $\geq 1,3$ m² ali telesno maso ≥ 36 kg,
- odrasle.

2. Kaj morate vedeti, preden boste vzeli zdravilo Aptivus

Zdravilo Aptivus morate jemati v kombinaciji z majhnimi odmerki ritonavirja in drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Zato je pomembno, da poznate tudi ta zdravila. Natančno preberite navodila za uporabo ritonavirja in vaših drugih protiretrovirusnih zdravil. Če imate dodatna vprašanja o ritonavirju ali drugih predpisanih zdravilih, vprašajte izbranega zdravnika ali farmacevta.

Ne jemljite zdravila Aptivus:

- če ste alergični na tipranavir ali katero koli sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6);
- če imate zmerne do hude jetrne težave. Zdravnik bo vzel krvni vzorec za preizkus delovanja vaših jeter (jetrne funkcije). Od tega, kakšna bo vaša jetrna funkcija, bo odvisno, ali boste morali zdravljenje z zdravilom Aptivus odložiti ali z njim prenehati;
- če jemljete pripravke, ki vsebujejo:
 - rifampicin (za zdravljenje tuberkuloze),
 - cisaprid (za zdravljenje želodčnih težav),
 - pimozid ali sertindol (za zdravljenje shizofrenije),
 - kvetiapin (za zdravljenje shizofrenije, bipolarni motnje in velikih depresij),
 - lurasidon (za zdravljenje shizofrenije),
 - triazolam ali peroralni midazolam (ki ga jemljete skozi usta). Ta zdravila so za zdravljenje anksioznosti ali motenj spanja;
 - derivate rženih rožičkov (za zdravljenje glavobola),
 - astemizol ali terfenadin (za zdravljenje alergij ali senenega nahoda),
 - simvastatin ali lovastatin (za znižanje ravnih holesterola v krvi),
 - amiodaron, bepridil, flekainid, propafenon ali kinidin (za zdravljenje srčnih obolenj),
 - metoprolol (za zdravljenje srčnega popuščanja),
 - alfuzosin in sildenafil (kadar ga jemljete za zdravljenje redke bolezni žil, pri kateri je povečan tlak v pljučni arteriji),
 - kolhicin (pri zdravljenju napadov protina pri bolnikih z ledvično ali jetrno boleznijo).

Ne jemljite pripravkov, ki vsebujejo šentjanževko (zdravilo rastlinskega izvora za depresijo). Lahko moti pravilno delovanje zdravila Aptivus.

Opozorila in previdnostni ukrepi

Pred začetkom jemanja zdravila Aptivus se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

Obvestite zdravnika, če imate:

- hemofilijo tipa A ali B,
- sladkorno bolezen,
- jetrno bolezen.

Če imate:

- povečane vrednosti jetrnega delovanja,
 - okužbo z virusom hepatitisa B ali C,
- je med jemanjem zdravila Aptivus, povečana nevarnost hude jetrne okvare, ki je lahko tudi usodna. Vaš zdravnik bo spremljal delovanja jeter s krvnimi preiskavami pred zdravljenjem z zdravilom Aptivus in med njim. Če imate jetrno bolezen ali hepatitis, bo zdravnik presodil o potrebi po dodatnih preiskavah. Čim prej obvestite izbranega zdravnika, če opazite znake ali simptome hepatitisa, kot so:
- vročina,
 - splošno slabo počutje,
 - siljenje na bruhanje (razdražen želodec),
 - bruhanje,
 - trebušna bolečina,
 - utrujenost,
 - zlatenica (porumenelost kože in zrkla).

Izpuščaj:

O blagem do zmernem izpuščaju, ki vključuje:

- koprivnico,
- izpuščaj s ploskimi ali privzdignjenimi majhnimi rdečimi lisami,
- občutljivost na sonce,

so poročali pri približno 1 od 10 bolnikov, ki so jemali zdravilo Aptivus. Pri nekaterih bolnikih z izpuščajem so se pojavili tudi:

- bolečina ali togost sklepov,
- stiskanje v vratu,
- srbenje po vsem telesu.

Pri nekaterih bolnikih z napredovalo okužbo s HIV (aidsom) in oportunističnimi okužbami se lahko kmalu po začetku zdravljenja okužbe s HIV pojavijo znaki in simptomi vnetja, ki so jih povzročale prejšnje okužbe. Menijo, da so ti simptomi posledica izboljšanja telesnega imunskega odziva, zaradi katerega se organizem brani pred okužbami, katere do tedaj niso povzročale očitnih simptomov. Če opazite kakršnekoli simptome okužbe (na primer vročino, povečanje limfnih vozlov), nemudoma obvestite svojega zdravnika.

Poleg oportunističnih okužb se lahko po začetku jemanja zdravil za zdravljenje okužbe s HIV pojavijo tudi avtoimunske motnje (stanja, do katerih pride, ko imunski sistem napade zdravo tkivo). Avtoimunske motnje se lahko pojavijo več mesecev po začetku zdravljenja. Če boste opazili kakršnekoli znake okužbe ali druge simptome, na primer mišično oslabelost ali oslabelost, ki se najprej pojavi v dlaneh in stopalih in nato širi proti trupu, palpitacije, tremor ali hiperaktivnost, zaradi potrebnega zdravljenja nemudoma obvestite zdravnika.

Zdravniku povejte, če se pojavita omedlevica ali občutek nenormalnega bitja srca. Zdravilo Aptivus lahko v kombinaciji z majhnimi odmerki ritonavirja povzroči spremembo srčnega ritma in električne aktivnosti srca. Spremembe so vidne na EKG (elektrokardiogramu).

Težave s kostmi: Pri nekaterih bolnikih, ki jemljejo kombinirano protiretrovirusno zdravljenje, se lahko pojavi bolezen kosti, imenovana osteonekroza (odmiranje kostnega tkiva zaradi nezadostne prekrvavitve kosti). Nekateri od številnih dejavnikov tveganja za pojav te bolezni so lahko trajanje kombiniranega protiretrovirusnega zdravljenja, uporaba kortikosteroidov, uživanje alkohola, hudo zmanjšanje imunskega odziva in višji indeks telesne mase. Znaki osteonekroze so togost sklepa, bolečine (zlasti v kolku, kolenu in rami) in težave z gibljivostjo. Če opazite katerega od teh simptomov, morate obvestiti zdravnika.

Otroci

Aptivus mehke kapsule ne smejo jemati otroci, ki so mlajši od 12 let.

Starejše osebe

Če ste starejši od 65 let, bo zdravnik pri predpisovanju zdravila Aptivus mehke kapsule previden in bo vaše zdravljenje natančno spremljal. Tipranavir so uporabili pri majhnem številu bolnikov, starih 65 let in starejših.

Druga zdravila in zdravilo Aptivus

Obvestite zdravnika ali farmacevta, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo, tudi če ste ga dobili brez recepta.

To je **zelo pomembno**. Sočasno jemanje drugih zdravil z zdravilom Aptivus in ritonavirjem okrepi ali oslabi učinek zdravil. Te učinke imenujemo interakcije in lahko povzročijo resne neželene učinke ali preprečijo ustrezen nadzor vaših drugih bolezni.

Interakcije z drugimi zdravili proti HIV:

- Etravirin spada v skupino zdravil za zdravljenje okužbe s HIV, ki se imenujejo nenukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NNRTI). Jemanja zdravila Aptivus hkrati z etravirinom se ne

priporoča.

- Abakavir in zidovudin. Obe zdravili sta iz skupine zdravil proti HIV, ki jih imenujemo nukleozidni zaviralci reverzne transkriptaze (NRTI). Zdravnik vam bo predpisal abakavir in zidovudin le, če ne boste mogli jemati drugih NRTI.
- Didanozin: Če jemljete didanozin v obliki gastrorezistentnih tablet, jih morate vzeti najmanj dve uri pred zdravilom Aptivus ali po njem.
- Emtricitabin. Če jemljete emtricitabin, je treba opraviti preiskavo delovanja ledvic, preden boste začeli jemati zdravilo Aptivus.
- Rilpivirin: Če jemljete rilpivirin, bo vaš zdravnik zdravljenje natančno spremljal.
- Zaviralci proteaze (PI): Med jemanjem zdravila Aptivus se lahko močno znižajo ravni drugih zaviralcev proteaze HIV v krvi. Zniža se na primer raven zaviralcev proteaze amprenavirja, atazanavirja, lopinavirja in sakvinavirja. Pri jemanju zdravila Aptivus z atazanavirjem se lahko močno zviša raven zdravila Aptivus in ritonavirja v krvi. Zdravnik bo skrbno presodil, ali naj vas zdravi s kombinacijami zdravila Aptivus in zaviralcev proteaze.

Druga zdravila, s katerimi lahko ima zdravilo Aptivus interakcije:

- peroralni kontraceptivi ali zdravila za hormonsko nadomestno zdravljenje: Če jemljete kontracepcijske tabletko za preprečitev zanositve, morate uporabljati dodatno kontracepcijo ali drugo vrsto kontracepcije (npr. kondome). Na splošno ne priporočajo hkratnega jemanja zdravila Aptivus z ritonavirjem in peroralnih kontraceptivov ali zdravil za hormonsko nadomestno zdravljenje. V primeru, da želite nadaljevati z jemanjem oralnih kontraceptivov ali hormonskim nadomestnim zdravljenjem, se morate posvetovati s svojim zdravnikom. Če boste uporabljali peroralne kontraceptive ali zdravila za hormonsko nadomestno zdravljenje, se bo med jemanjem zdravila Aptivus povečala verjetnost razvoja kožnega izpuščaja. Izpuščaj je običajno blag do zmeren. Pogovoriti se boste morali z zdravnikom, ker boste morali začasno prenehati jemati zdravilo Aptivus ali peroralni kontraceptiv ali zdravilo za hormonsko nadomestno zdravljenje;
- karbamazepin, fenobarbital in fenitoin (zdravila za zdravljenje epilepsije) lahko zmanjšajo učinkovitost zdravila Aptivus;
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (zdravila za vzburjanje in vzdrževanje erekcije): Sildenafilovi in vardenafilovi učinki se lahko pri hkratnem jemanju zdravila Aptivus povečajo. Tadalafil vam ne smejo predpisati, dokler ne boste zdravila Aptivus jemali 7 dni ali več;
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (zaviralci protonske črpalke za zmanjšanje izločanja želodčne kisline),
- metronidazol (za zdravljenje okužb),
- disulfiram (za zdravljenje odvisnosti od alkohola),
- buprenorfin/ nalokson (za zdravljenje hude bolečine),
- ciklosporin, takrolimus, sirolimus (za preprečevanje zavrnitve organa (zavre imunski sistem));
- varfarin (za preprečevanje tromboze),
- digoksin (za zdravljenje srčne aritmije in odpovedi srca),
- zdravila za zdravljenje gljivičnih okužb vključno s flukonazolom, itrakonazolom, ketokonazolom ali vorikonazolom.

Naslednjih zdravil ne priporočajo:

- flutikazona (za zdravljenje astme),
- atorvastatina (za znižanje ravni holesterola v krvi),
- salmeterola (zdravilo za dolgotrajno zdravljenje astme in preprečevanje bronhospazma pri kronični obstruktivni pljučni bolezni – KOPB),
- bosentana (zdravilo za zdravljenje pljučne arterijske hipertenzije),

- halofantrin ali lumefantrin (za zdravljenje malarije),
- tolterodin (za zdravljenje prekomerno aktivnega sečnega mehurja (z znaki pogostostega uriniranja, nujnosti in ne zadrževanja urina)),
- kobicistat in zdravila, ki vsebujejo kobicistat (zdravila za zvečanje učinkovitosti zdravil za zdravljenje okužbe s HIV).

Zdravilo Aptivus lahko povzroči neučinkovitost nekaterih zdravil, kot sta:

- metadon, meperidin (petidin), ki ju uporabljajo za nadomeščanje morfina.

Zdravnik bo morda povečal ali zmanjšal odmerke drugih zdravil, ki jih jemljete hkrati z zdravilom Aptivus. Na primer:

- rifabutina in klaritromicina (antibiotika),
- teofilina (za zdravljenje astme),
- desipramina, trazodona in bupropiona (za zdravljenje depresije; bupropion uporabljajo tudi za odvajanje od kajenja),
- midazolama (v injekcijah), ki je sedativ za zdravljenje anksioznosti in uspavalo;
- rosuvastatina ali pravastatina (za zniževanje holesterola v krvi),
- kolhicin (za zdravljenje napadov protina pri bolnikih z normalnim ledvičnim in jetrnim delovanjem),
- raltegravir (za zdravljenje okužbe s HIV),
- dolutegravir (za zdravljenje okužbe s HIV).

Če jemljete antacide na osnovi aluminija ali magnezija (za zdravljenje dispepsije/ gastroezofagealnega refluksa) mora biti časovni interval med zdravilom Aptivus in antacidom vsaj dve uri.

Obvestite svojega zdravnika, če prejemate zdravila, kot so zdravila za redčenje krvi ali jemljete vitamin E. Zdravnik bo v tem primeru presodil ali so potrebni določeni previdnostni ukrepi.

Nosečnost, dojenje in plodnost

Če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči ali načrtujete nosečnost, se posvetujte s svojim zdravnikom ali farmacevtom, preden vzamete to zdravilo. Ni znano, ali je uporaba zdravila Aptivus med nosečnostjo varna.

Dojenje **ni priporočljivo** pri ženskah, ki so okužene z virusom HIV, ker se lahko okužba z virusom HIV z materinim mlekom prenese na dojenčka.

Če dojite ali razmišljate o tem, da bi dojili, **se glede tega čim prej pogovorite** z zdravnikom. Glejte tudi poglavje 2: "Peroralni kontraceptivi ali hormonsko nadomestno zdravljenje".

Zdravilo Aptivus vsebuje zelo majhne količine alkohola (glejte *Zdravilo Aptivus kapsule vsebuje etanol*).

Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev

Nekateri neželeni učinki zdravila Aptivus lahko zmanjšajo sposobnost za vožnjo avtomobila ali upravljanje strojev (npr. omotica in zaspanost). Če se pojavita, ne smete voziti ali upravljati strojev.

Zdravilo Aptivus kapsule vsebuje etanol, makrogolglicerol ricinolat in sorbitol (E420)

Zdravilo Aptivus vsebuje 100 mg alkohola (etanola) v eni kapsuli. Količina v 250 mg zdravila (tj. ena kapsula) ustreza manj kot 3 ml piva oziroma 1 ml vina. Majhna količina alkohola v zdravilu ne bo imela nobenih opaznih učinkov.

Zdravilo Aptivus vsebuje še makrogolglicerol ricinolat, ki lahko povzroči želodčne težave in drisko.

To zdravilo vsebuje 12,6 mg sorbitola v eni kapsuli.

3. Kako jemati zdravilo Aptivus

Pri jemanju tega zdravila natančno upoštevajte navodila zdravnika. Če ste negotovi, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Zdravilo Aptivus morate jemati skupaj z ritonavirjem.

Priporočeni odmerek za odraslega ali mladostnika, starega 12 let ali več, s telesno površino (BSA) $\geq 1,3 \text{ m}^2$ ali telesno maso $\geq 36 \text{ kg}$ je:

- 500 mg (dve kapsuli po 250 mg) zdravila Aptivus, skupaj z
- 200 mg (dve kapsuli po 100 mg) ritonavirja, dvakrat na dan s hrano.

Peroralna uporaba.

Zdravilo Aptivus kapsule je treba jemati skupaj s hrano; kapsule je treba pogoltniti cele in jih ne smete odpirati ali žvečiti.

To zdravilo vedno jemljite v kombinaciji z drugimi protiretrovirusnimi zdravili. Upoštevati morate navodila, priložena tem zdravilom.

Zdravilo Aptivus morate jemati tako dolgo, kot vam je predpisal zdravnik.

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Aptivus, kot bi smeli

Če ste vzeli večji odmerek zdravila Aptivus od predpisanega, čim prej obvestite zdravnika.

Če ste pozabili vzeti zdravilo Aptivus

Če ste pozabili vzeti odmerek zdravila Aptivus ali ritonavirja in je minilo več kot 5 ur, počakajte in vzemite naslednji odmerek obeh zdravil ob običajnem času. Če ste pozabili vzeti zdravilo Aptivus ali ritonavir in je minilo manj kot 5 ur, pozabljeni odmerek vzemite takoj. Naslednji odmerek zdravila Aptivus in ritonavirja vzemite ob običajnem času.

Ne vzemite dvojnega odmerka, če ste pozabili vzeti prejšnji odmerek.

Če ste prenehali uporabljati zdravilo Aptivus

Pokazalo se je, da se ob jemanju vseh odmerkov ob ustreznem času:

- močno poveča učinkovitost kombinacije protiretrovirusnih zdravil, ki jih jemljete,
- zmanjša možnost, da bi HIV postal odporen proti vašim protiretrovirusnim zdravilom.

Zato je pomembno, da nadaljujete z jemanjem zdravila Aptivus pravilno, kot je opisano v teh navodilih. NE prenehajte jemati zdravila Aptivus, razen, če vam tako naroči zdravnik.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom.

4. Možni neželeni učinki

Med zdravljenjem okužbe z virusom HIV se lahko poveča telesna masa ter zviša koncentracija lipidov in glukoze v krvi. To je delno povezano z izboljšanjem zdravja in načinom življenja, v primeru lipidov v krvi pa včasih tudi s samimi zdravili proti virusu HIV. Zdravnik bo opravil preiskave glede teh sprememb.

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

Včasih je težko razločevati med:

- neželenimi učinki zdravila Aptivus,
- neželenimi učinki, ki jih povzročajo druga zdravila, ki jih jemljete,
- zapleti okužbe s HIV.

Zato je zelo pomembno, da zdravnika obvestite o vseh spremembah svojega zdravja.

Resni, z zdravilom Aptivus povezani neželeni učinki:

- Nenormalno jetrno delovanje
 - hepatitis in zamaščena jetra,
 - jetrna odpoved. Lahko je usodna.
 - povečana raven bilirubina v krvi (presnovka hemoglobina),Obvestite zdravnika, če:
 - se vam zmanjša tek,
 - vas sili na bruhanje (imate razdražen želodec),
 - bruha ali imate zlatenico,ki so lahko simptomi jetrnih motenj.
- Krvavitev:
 - *krvavitev v možganih. Lahko povzroči trajno invalidnost ali smrt, ki so jo zasledili v kliničnih raziskavah pri nekaterih bolnikih, zdravljenih z zdravilom Aptivus. Pri večini teh bolnikov so lahko prisotni drugi vzroki krvavitve. Imeli so na primer druge bolezni ali so prejeli druga zdravila, ki bi lahko povzročila krvavitev.

Možni neželeni učinki:

Zelo pogosti: pojavijo se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov

- driska,
- siljenje na bruhanje (razdražen želodec).

Pogosti: pojavijo se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov

- bruhanje,
- abdominalna bolečina (trebušna bolečina),
- napenjanje (pogosti vetrovi),
- utrujenost,
- glavobol,
- blag izpuščaj, npr. s koprivnico ali ploskimi ali privzdignjenimi rdečimi lisami,
- povečanja lipidov (maščob) v krvi,
- dispepsija.

Občasni: pojavijo se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov

- zmanjšano število rdečih in belih krvničk,
- zmanjšano število trombocitov,
- alergijske (preobčutljivostne) reakcije,
- manjši tek,
- sladkorna bolezen,
- zvišana raven krvnega sladkorja,
- zvišana raven holesterola v krvi,
- nespečnost in druge motnje spanja
- zaspanost,
- omotica,
- odrevenelost ali mravljinčenje ali bolečina v stopalih ali dlaneh,
- težave z dihanjem,
- zgaga,
- vnetje trebušne slinavke,
- kožno vnetje,
- srbenje,
- mišični krč,
- mišična bolečina,
- ledvična bolezen,
- gripozni simptomi (slabo počutje),
- vročina,

- zmanjšanje telesne mase,
- povečana raven encima trebušne slinavke amilaze v krvi,
- povečana aktivnost jetrnih encimov,
- hepatitis z okvaro jetrnih celic zaradi delovanja toksina.

Redki: pojavijo se lahko pri največ 1 od 1.000 bolnikov

- jetrna odpoved (tudi s smrtnim izidom),
- hepatitis,
- zamaščena jetra,
- povečana raven bilirubina v krvi (razpadni produkt hemoglobina),
- dehidracija (premajhna količina vode v telesu),
- hujšanje v obraz,
- možganska krvavitev* (glejte zgoraj),
- povečana raven encima trebušne slinavke lipaze v krvi.

Drugi podatki o možnih neželenih učinkih, ki se lahko pojavijo pri kombiniranem protiretrovirusnem zdravljenju:

- Krvavitev
 - povečane krvavitve. Če imate hemofilijo tipa A in B, se lahko pri vas povečajo krvavitve. Pojavljajo se lahko v koži ali sklepih. Če se povečajo krvavitve, se morate nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Mišične motnje

V poročilih navajajo mišično bolečino, občutljivost za dotik ali šibkost. Pojavljajo se predvsem ob hkratnem jemanju zdravila Aptivus ali drugih zaviralcev proteaze in nukleozidnih analogov. Mišične motnje so bile le redko resne (rabdomioliza).

Dodatni neželeni učinki pri otrocih in mladostnikih

Najpogostejši neželeni učinki so bili večinoma podobni kot pri odraslih. Bruhaje, izpuščaj in vročina so bili pri otrocih pogostejši kot pri odraslih.

Poročanje o neželenih učinkih

Če opazite katerega koli izmed neželenih učinkov, se posvetujte z zdravnikom ali farmacevtom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na [nacionalni center za poročanje](#), ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

5. Shranjevanje zdravila Aptivus

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na steklenici poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

Shranjujte v hladilniku (2°C do 8°C). Po prvem odprtju steklenice vsebino uporabite v 60 dneh (shranjujte pri temperaturi do 25°C). Na nalepko ali zunanjo ovojnino napišite datum, ko ste steklenico odprli.

Zdravila ne smete odvreči v odpadne vode ali med gospodinjske odpadke. O načinu odstranjevanja zdravila, ki ga ne uporabljate več, se posvetujte s farmacevtom. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

Kaj vsebuje zdravilo Aptivus

- Učinkovina je tipranavir. Ena kapsula vsebuje 250 mg tipranavirja.
- Druge sestavine zdravila so makrogolglicerol ricinolat, etanol (alkohol), mono/digliceridi kaprilske/kapranske kisline, propilenglikol, prečiščena voda, trometamol in propilgalat. Ovoj kapsule vsebuje želatino, rdeči železov oksid, propilenglikol, prečiščeno vodo, 'mešanico posebnega sorbitola in glicerola' (d-sorbitol, 1,4 sorbitan, manitol in glicerol) in titanov dioksid. Črno barvilo za tisk vsebuje propilenglikol, črni železov oksid, polivinilacetat ftalat, makrogol in amonijev hidroksid.

Izgled zdravila Aptivus in vsebina pakiranja

Aptivus mehke kapsule so rožnato obarvane, mehke želatinaste kapsule z vtisnjeno črno oznako 'TPV 250'. Ena kapsula zdravila Aptivus vsebuje 250 mg učinkovine tipranavirja. Zdravilo Aptivus je na voljo v steklenicah po 120 kapsul.

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom

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

Proizvajalec

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

ali

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavnštvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom.

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Navodilo je bilo nazadnje revidirano dne {MM/LLLL}

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila
<http://www.ema.europa.eu>.