

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

Aptivus 100 mg/ml perorální roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jeden ml perorálního roztoku obsahuje tipranavirum 100 mg.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Perorální roztok.

Čirá žlutá viskózní kapalina.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Aptivus podávaný spolu s ritonavirem v nízké dávce je indikován ke kombinované antiretrovirové léčbě infekce virem HIV-1 u již dříve vysoce léčených dětí ve věku 2 až 12 let, u nichž je virus odolný proti četným inhibitorům proteázy. Aptivus musí být podáván pouze jako součást účinné kombinace antiretrovirového režimu pacientům, u kterých není jiná terapeutická volba (viz body 4.4 a 5.1).

Při rozhodování o zahájení léčby s přípravkem Aptivus podávaným spolu s ritonavirem v nízké dávce je třeba individuálně pečlivě zvážit anamnézu dosavadní léčby a typy mutací provázející různé látky. Genotypové nebo fenotypové testování (je-li dostupné) a anamnéza léčby mají usměrňovat použití přípravku Aptivus. Na počátku léčby mají být vzaty do úvahy kombinace mutací, které mohou negativně ovlivnit virologickou odpověď na podávání přípravku Aptivus společně s nízkou dávkou ritonaviru (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Aptivus musí být vždy podáván spolu s ritonavirem v nízké dávce pro zlepšení farmakokinetiky a v kombinaci s dalšími antiretrovirovými léčivými přípravky. Souhrn údajů o přípravku pro ritonavir musí být proto prostudován před zahájením léčby s přípravkem Aptivus (zvláště pokud jde o body týkající se kontraindikací, upozornění a nežádoucích účinků).

Aptivus musí být předepisován lékaři se zkušenostmi s léčbou infekce virem HIV-1.

Aptivus s ritonavirem nesmí být užíván u dosud neléčených pacientů.

Dávkování

Doporučená dávka pro děti (ve věku 2 až 12 let) je 375 mg/m² přípravku Aptivus podávaného dvakrát denně spolu s dávkou 150 mg/m² ritonaviru. Dávkování v pediatrii nesmí přesáhnout dávku 500 mg/200 mg.

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

Dávky ritonaviru nižší než 200 mg dvakrát denně pro dospělé a nižší než 150 mg/m² dvakrát denně pro děti nesmí být užívány, protože mohou měnit profil účinnosti kombinace.

Aptivus je také k dispozici jako měkké tobolky pro dospělé a dospívající ve věku od 12 let (další podrobnosti naleznete v příslušném SPC). Pacienti léčení přípravkem Aptivus, kteří dosáhli věku 12 let, by měli být převedeni na formu tobolek (viz body 4.4 a 5.1).

Opomenutá dávka

Pacienti musí být informováni o nutnosti užívat přípravek Aptivus a ritonavir každý den tak, jak je předepsáno. Pokud dojde k opomenutí užití dávky po dobu delší než 5 hodin, pacient musí vyčkat, a poté užít až následující dávku přípravku Aptivus a ritonaviru v čase jejího pravidelného užívání. Pokud dojde k opomenutí užití dávky na dobu kratší než 5 hodin, pacient musí užít opomenutou dávku ihned, a poté užít následující dávku přípravku Aptivus a ritonaviru v čase jejího pravidelného užívání.

Porucha funkce jater

Tipranavir je metabolizován jaterním systémem. Porucha funkce jater by mohla proto mít za následek zvýšení expozice tipranaviru a zhoršení jeho bezpečnostního profilu. Aptivus musí být proto podáván s opatrností a se zvýšenou frekvencí monitorování pacientům s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A). Aptivus je kontraindikován u pacientů se středně závažnou nebo závažnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída B nebo C) (viz body 4.3, 4.4 a 5.2).

Porucha funkce ledvin

Žádná úprava dávkování není vyžadována u pacientů s poruchou funkce ledvin (viz body 4.4 a 5.2).

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku Aptivus u dětí ve věku do 2 let nebyla stanovena. Nejsou dostupné žádné údaje.

Způsob podání

Perorální podání

Aptivus perorální roztok podávaný spolu s perorálním roztokem ritonaviru v nízké dávce je nutno užívat s jídlem (viz bod 5.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Pacienti se středně těžkou nebo těžkou (Child-Pugh B nebo C) poruchou funkce jater.

Současné podávání rifampicinu s přípravkem Aptivus a ritonavirem v nízké dávce je kontraindikováno (viz bod 4.5).

Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou (*Hypericum perforatum*) z důvodu rizika poklesu plazmatických koncentrací a snížení klinických účinků tipranaviru (viz bod 4.5).

Současné podávání přípravku Aptivus s ritonavirem v nízké dávce spolu s léčivými látkami, jejichž clearance je vysoce závislá na cytochromu CYP3A a jejichž zvýšené plazmatické koncentrace jsou spojeny se závažnými a/nebo život ohrožujícími důsledky. Mezi tyto léčivé látky patří antiarytmika (jako je amiodaron, bepridil, chinidin), antihistaminika (jako je astemizol, terfenadin), námelové deriváty (jako je dihydroergotamin, ergonovin, ergotamin, methylergonovin), přípravky ovlivňující gastrointestinální motilitu (jako je cisaprid), antipsychotika (jako je pimozid, sertindol, kvetiapin, lurasidon), sedativa/hypnotika (jako je perorálně podávaný midazolam a triazolam) a inhibitory HMG-CoA reductázy (jako je simvastatin a lovastatin) (viz bod 4.5). Také užívání antagonistů alfa-1-adrenoreceptoru alfuzosinu a sildenafilu, pokud jsou užívány k léčbě plicní arteriální hypertenze. Současné podávání přípravku Aptivus s ritonavirem v nízké dávce a léčivých přípravků, jejichž clearance je vysoce závislá na cytochromu CYP2D6, jako jsou antiarytmika flekainid, propafenon a metoprolol podávaný při srdečním selhání (viz bod 4.5).

Současné podávání kolchicinu s přípravkem Aptivus s ritonavirem u pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater je (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

K zajištění svého terapeutického účinku musí být Aptivus podáván spolu s ritonavirem v nízké dávce (viz bod 4.2). Zanedbání řádného současného podávání tipranaviru s ritonavirem vede k poklesu plazmatických hladin tipranaviru, které pak mohou být pro dosažení požadovaného antivirového účinku nedostatečné. Pacienti je nutno adekvátním způsobem poučit.

Léčba s přípravkem Aptivus nevede k vyléčení infekce virem HIV-1 nebo AIDS. Pacienti užívající Aptivus nebo jakoukoli jinou antiretrovirovou léčbu mohou i nadále trpět oportunními infekcemi nebo dalšími komplikacemi infekce virem HIV-1.

Přestože se prokázalo, že efektivní virová suprese antiretrovirovou léčbou významně snižuje riziko sexuálního přenosu, nelze vyloučit reziduální riziko. Je nutno dodržet opatření k zabránění přenosu v souladu s národními doporučeními.

Přechod z přípravku Aptivus tobolek na perorální roztok

Aptivus tobolek nejsou vzájemně zaměnitelné s perorálním roztokem. Ve srovnání s tobočkami je biologická dostupnost tipranaviru vyšší, když je podáván ve stejné dávce ve formě perorálního roztoku. Složení perorálního roztoku je také odlišné od tobolek, zvláště s ohledem na vysoký obsah vitamínu E. Oba tyto faktory mohou přispívat ke zvýšenému riziku nežádoucích účinků (typ,

frekvence a/nebo závažnost). Proto nemají být pacienti převáděni z přípravku Aptivus tobolky na Aptivus perorální roztok (viz body 5.1 a 5.2).

Přechod z přípravku Aptivus perorální roztok na tobolky

Aptivus perorální roztok není vzájemně zaměnitelný s tobolkami. Ve srovnání s perorálním roztokem je biologická dostupnost tipranaviru nižší, když je podáván ve stejné dávce ve formě tobolek. Nicméně děti, které byly dříve léčeny přípravkem Aptivus perorální roztok, mají být ve věku 12 let převedeny na tobolky, zejména pro příznivější bezpečnostní profil tobolek. Je třeba upozornit, že přechod z perorálního roztoku na tobolky přípravku Aptivus by mohl být spojen se snížením biologické dostupnosti. Z toho důvodu se doporučuje, aby pacienti ve věku 12 let při přechodu z přípravku Aptivus perorální roztok na tobolky byli pečlivě monitorováni z hlediska virologické odpovědi jejich antiretrovirového režimu (viz body 5.1 a 5.2).

Jaterní onemocnění

Aptivus je kontraindikován u pacientů se středně těžkou nebo těžkou (Child-Pugh třída B nebo C) jaterní insuficiencí. V současné době jsou k dispozici omezené údaje o použití přípravku Aptivus spolu s ritonavirem v nízké dávce u pacientů souběžně infikovaných virem hepatitidy B nebo C. U pacientů s chronickou hepatitidou B nebo C léčených kombinovanou antiretrovirovou terapií existuje zvýšené riziko vzniku těžkých a potenciálně fatálních jaterních nežádoucích účinků. Aptivus má být používán v této populaci pacientů jen, pokud potenciální prospěch převáží potenciální riziko a při zvýšeném klinickém a laboratorním monitorování. V případě současné antivirové léčby hepatitidy B nebo C se u těchto přípravků rovněž podívejte do příslušných souhrnů údajů o přípravku.

Pacienti s mírnou poruchou funkce jater (Child-Pugh třída A) musí být pečlivě monitorováni.

Pacienti s již dříve existující poruchou funkce jater, včetně chronické aktivní hepatitidy, trpí v průběhu kombinované terapie zvýšeným výskytem abnormalit jaterní funkce a mají být kontrolováni dle standardní praxe. Podávání přípravku Aptivus s ritonavirem musí být přerušeno, jakmile se objeví známky zhoršení jaterní funkce u pacientů s již existujícím jaterním onemocněním.

Podávání přípravku Aptivus spolu s ritonavirem v nízké dávce bylo u některých pacientů spojeno s hlášenými o klinické hepatitidě a jaterní dekompenzaci, včetně několika úmrtí. K tomu došlo obecně u pacientů s pokročilým onemocněním virem HIV, kteří užívali řadu doprovodných léčivých přípravků. Opatrnost musí být při podávání přípravku Aptivus pacientům s abnormalitami jaterních enzymů nebo s hepatitidou v anamnéze. U těchto pacientů musí být zváženo zvýšené monitorování hodnot ALT/AST.

Léčba přípravkem Aptivus nemá být zahájena u pacientů s hladinami AST nebo ALT při předcházející terapii 5krát vyššími než horní hranice normy (ULN), dokud se výchozí AST/ALT nestabilizuje na méně než 5x ULN, ledaže by potenciální prospěch ospravedlnil potenciální riziko.

Léčba přípravkem Aptivus musí být ukončena u pacientů, u nichž zvýšení hladin AST nebo ALT bylo větší než 10x ULN nebo u nichž došlo k rozvoji známek nebo příznaků klinické hepatitidy během léčby. Jestliže je identifikována jiná příčina (např. akutní virová hepatitida A, B nebo C, onemocnění žlučníku, jiné léčivé přípravky), pak má být zváženo opětovné nasazení přípravku Aptivus, pokud se AST/ALT u pacienta vrátí na počáteční úroveň.

Jaterní monitorování

Monitorování jaterních testů musí být provedeno před zahájením léčby, po dvou, čtyřech a potom každé čtyři týdny do 24 týdnů, a potom každých osm až dvanáct týdnů. Zvýšený monitoring (tj. před začátkem léčby, každé dva týdny během prvních třech měsíců, potom měsíčně do 48 týdnů, a dále každých osm až dvanáct týdnů) je oprávněný, když je Aptivus spolu s ritonavirem v nízké dávce podáván pacientům se zvýšenými hladinami AST a ALT, lehkou poruchou funkce jater, chronickou hepatitidou B nebo C nebo jiným základním jaterním onemocněním.

Pacienti dosud neléčení

Ve studii u dospělých pacientů dosud neléčených antiretrovirotiky byl tipranavir 500 mg spolu s ritonavirem 200 mg dvakrát denně srovnáván s lopinavirem/ritonavirem. Podávání kombinace tipranavir/ritonavir bylo spojeno s vyšší mírou výskytu významných zvýšení aminotransferáz (stupeň 3 a 4) bez přínosu ve vztahu k účinnosti (sklon k nižší účinnosti). Tato studie byla předčasně ukončena po 60 týdnech. Proto nesmí být ritonavir užíván u dosud neléčených pacientů (viz bod 4.2).

Porucha funkce ledvin

Vzhledem k tomu, že renální clearance tipranaviru je zanedbatelná, u pacientů s poruchou funkce ledvin nelze očekávat zvýšené koncentrace tipranaviru.

Hemofilie

Objevila se hlášení o zvýšeném krvácení včetně spontánního vzniku kožních hematomů a hemartrózy u pacientů s hemofilií typu A a B léčených inhibitory proteázy. U některých pacientů byl podán dodatečně faktor VIII. Ve více než polovině hlášených případů léčba inhibitory proteázy pokračovala nebo byla znovu zavedena v případě jejího přerušení. Nabízela se příčinná souvislost, i když mechanismus účinku nebyl objasněn. Pacienti s hemofilií si proto musí být vědomi možnosti zvýšeného krvácení.

Krvácení

Pacienti zapojení do studie RESIST užívající Aptivus s ritonavirem měli tendenci ke zvýšenému riziku krvácení; po 24 týdnech relativní riziko bylo 1,98 (95% CI=1,03; 3,80). Relativní riziko pokleslo po 48 týdnech na 1,27 (95% CI=0,76; 2,12). U případů krvácení nebyly zjištěny žádné společné znaky a žádný rozdíl v koagulačních parametrech mezi léčenými skupinami. Významnost těchto nálezů je dále monitorována.

U pacientů léčených přípravkem Aptivus byl hlášen výskyt fatálních i nefatálních nitrolebních krvácení. Mnoho z těchto pacientů mělo jiná přidružená onemocnění nebo užívalo současně další léčivé přípravky, které mohly tyto příhody způsobit nebo k nim mohly přispět. V některých případech však vliv přípravku Aptivus nelze vyloučit. U pacientů nebyl pozorován žádný typ abnormálních hematologických nebo koagulačních parametrů obecně nebo v době před vývojem nitrolebního krvácení. Proto není v současné době indikováno rutinní vyšetřování koagulačních parametrů během péče o pacienty, kteří jsou léčeni přípravkem Aptivus.

U pacientů s pokročilým onemocněním HIV/AIDS bylo již dříve pozorováno zvýšené riziko nitrolebního krvácení, podobně jako u pacientů léčených přípravkem Aptivus v klinických studiích.

V experimentech *in vitro* byla pozorována inhibice agregace trombocytů tipranavirem při hladinách odpovídajících expozici pozorované u pacientů léčených přípravkem Aptivus s ritonavirem.

Současné podání s vitamínem E zvýšilo u potkanů krvácivé projevy tipranaviru (viz bod 5.3).

Aptivus podávaný spolu s ritonavirem v nízké dávce je nutno užívat opatrně u pacientů, u kterých může nastat riziko zvýšeného krvácení po poranění, po operaci nebo při dalších onemocněních, nebo u pacientů, kteří užívají léčivé přípravky zvyšující riziko krvácení, jako jsou antitrombotické léky a antikoagulantia nebo užívají k suplementaci vitamín E. Pacienti léčení přípravkem Aptivus perorální roztok musí být poučeni, aby neužívali žádný vitamín E k suplementaci.

Tělesná hmotnost a metabolické parametry

V průběhu antiretrovirové léčby se může vyskytnout zvýšení tělesné hmotnosti a hladin lipidů a glukózy v krvi. Tyto změny mohou být částečně spojeny s kontrolou onemocnění a životním stylem. U lipidů existuje v některých případech důkaz účinku léčby, zatímco u přírůstku tělesné hmotnosti

není významný průkaz spojení s touto léčbou. V klinických studiích bylo pozorováno vyšší zvýšení hladiny lipidů u kombinace tipranavir/ritonavir než u jiných inhibitorů proteázy. Při monitorování lipidů a glukózy v krvi je třeba sledovat zavedené pokyny pro léčbu HIV. Poruchy lipidů je třeba léčit podle klinické potřeby.

Syndrom imunitní reaktivace

Při zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) se u pacientů infikovaných HIV s těžkou imunodeficiencí může vyskytnout zánětlivá reakce na asymptomatické nebo reziduální oportunní patogeny, která může způsobit klinicky závažné stavy nebo zhoršení příznaků onemocnění. Takové reakce byly nejčastěji pozorovány během několika prvních týdnů či měsíců po zahájení CART. Jedná se například o cytomegalovirovou retinitidu, generalizované a/nebo fokální mykobakteriální infekce a pneumocystovou pneumonii. Jakékoli příznaky zánětu mají být vyhodnoceny a v případě potřeby má být zahájena příslušná léčba. Kromě toho byla pozorována reaktivace herpes simplex a herpes zoster v klinických studiích s přípravkem Aptivus podávaným spolu s ritonavirem v nízké dávce.

Při imunitní reaktivaci byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova nemoc a autoimunitní hepatitida); avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby.

Kožní vyrážka

Mírné až středně závažné vyrážky včetně urtikariální vyrážky, makulopapulózní vyrážky a fotosenzitivity byly hlášeny u jedinců užívajících Aptivus spolu s ritonavirem v nízké dávce. Ve studiích fáze III byla pozorována po 48 týdnech vyrážka různých typů u 15,5 % mužů a 20,5 % žen užívajících Aptivus podávaný s nízkými dávkami ritonaviru. Navíc v jedné studii interakcí u zdravých dobrovolníků-žen, kterým byla podána jednotlivá dávka ethinylestradiolu následovaná přípravkem Aptivus s ritonavirem v nízké dávce, se u 33 % žen rozvinula vyrážka. Vyrážka doprovázená bolestí kloubů nebo ztuhnutím, stažením hrdla nebo generalizovaným svěděním byla hlášena jak u mužů, tak u žen užívajících Aptivus spolu s ritonavirem v nízké dávce. V klinické studii provedené u dětských pacientů byla frekvence kožní vyrážky (všech stupňů, všech příčin) během 48 týdnů léčby vyšší než u dospělých pacientů.

Osteonekróza

Ačkoli je etiologie považována za multifaktoriální (zahrnující používání kortikosteroidů, konzumaci alkoholu, těžkou imunosupresi a vyšší index tělesné hmotnosti), byly případy osteonekrózy hlášeny především u pacientů s pokročilým onemocněním HIV a/nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Pacienti mají být poučeni, aby vyhledali lékařskou pomoc, pokud zaznamenají bolesti kloubů, ztuhlost kloubů nebo pokud mají pohybové potíže.

Interakce

Profil interakcí tipranaviru podávaného spolu s ritonavirem v nízké dávce je složitý. Mechanismy a potenciální mechanismy přispívající k profilu interakcí tipranaviru jsou popsány (viz bod 4.5).

Abakavir a zidovudin

Současné užívání přípravku Aptivus, podávaného s ritonavirem v nízké dávce, se zidovudinem nebo abakavirem, vede k významnému poklesu plazmatické koncentrace těchto nukleosidových inhibitorů reverzní transkriptázy (NRTI). Proto není současné užívání zidovudinu nebo abakaviru s přípravkem Aptivus podávaným s ritonavirem v nízké dávce doporučeno, ledaže by jiné dostupné NRTI nebyly pro léčení pacienta vhodné (viz bod 4.5).

Inhibitory proteázy

Současné podávání přípravku Aptivus s ritonavirem v nízké dávce spolu s inhibitory proteázy amprenavirem, lopinavirem nebo sachinavirem (každý z nich podávaný současně s ritonavirem v nízké dávce), v dvojité zesíleném režimu, má za následek významné snížení plazmatických koncentrací

těchto inhibitorů proteázy. Významné snížení plazmatické koncentrace atazanaviru a zřetelné zvýšení koncentrace tipranaviru a ritonaviru bylo pozorováno při současném podání přípravku Aptivus s ritonavirem v nízké dávce, pokud byl podán s atazanavirem (viz bod 4.5). V současné době nejsou k dispozici žádné údaje o interakcích tipranaviru podávaného spolu s ritonavirem v nízké dávce s jinými inhibitory proteázy než uvedenými výše. Proto současné užívání tipranaviru podávaného s ritonavirem v nízké dávce s inhibitory proteázy není doporučeno.

Perorální antikoncepce a estrogeny

Protože hladiny ethinylestradiolu jsou sníženy, nedoporučuje se jejich současné užívání při léčbě přípravkem Aptivus s ritonavirem v nízké dávce. V případě, že jsou užívána perorální kontraceptiva založená na estrogenech při současné léčbě přípravkem Aptivus s ritonavirem v nízké dávce, doporučují se alternativní nebo přídatná antikoncepční opatření (viz bod 4.5). Pacienti užívající estrogeny jako hormonální substituční terapii by měli být klinicky monitorováni pro příznaky nedostatku estrogenů. U žen užívajících estrogeny se může zvýšit riziko nezávažné kožní vyrážky.

Antikonvulziva

Při podávání karbamazepinu, fenobarbitalu a fenytoinu je nutná opatrnost. Aptivus může mít nižší účinnost vzhledem ke snížené plazmatické koncentraci tipranaviru u pacientů současně užívajících tyto léky (viz bod 4.5).

Halofantrin, lumefantrin

Není doporučeno podávat současně halofantrin a lumefantrin s přípravkem Aptivus podávaným současně s ritonavirem v nízké dávce kvůli jejich metabolickému profilu a skrytému riziku vyvolání torsades de pointes (viz bod 4.5).

Flutikason

Současné užívání tipranaviru podávaného s ritonavirem v nízké dávce a flutikasonu nebo jiných glukokortikoidů, které jsou metabolizovány prostřednictvím CYP3A4, není doporučeno, ledaže by potenciální prospěch převážil riziko systémových kortikosteroidních účinků, včetně Cushingova syndromu a adrenální suprese (viz bod 4.5).

Atorvastatin

Tipranavir podávaný s ritonavirem v nízké dávce zvyšuje plazmatické koncentrace atorvastatinu (viz bod 4.5). Kombinace není doporučena. Jiné inhibitory HMG-CoA reduktázy jako pravastatin, fluvastatin nebo rosuvastatin mohou být vzaty v úvahu (viz bod 4.5). Nicméně, je-li atorvastatin zvláště vyžadován pro léčbu pacienta, musí se začít s nejnižší dávkou a je nezbytné pečlivé monitorování.

Omeprazol a jiné inhibitory protonové pumpy

Podávání kombinace Aptivus/ritonavir s omeprazolem, esomeprazolem nebo jinými inhibitory protonové pumpy se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Kolchicin

Při současném podávání se u pacientů s normální funkcí ledvin a jater doporučuje snížení dávky kolchicinu nebo přerušení léčby kolchicinem (viz bod 4.5).

Salmeterol

Současné užívání salmeterolu a přípravku Aptivus podávaným současně s ritonavirem v nízké dávce se nedoporučuje (viz bod 4.5).

Bosentan

Vzhledem k výrazné hepatotoxicitě bosentanu a možnému zvýšení jaterní toxicity spojené s přípravkem Aptivus podávaným současně s ritonavirem v nízké dávce, se tato kombinace nedoporučuje.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Profil interakcí přípravku Aptivus podávaného s ritonavirem v nízké dávce je složitý a vyžaduje zvláštní pozornost zvláště v kombinaci s jinými antiretrovirovými látkami.

Studie interakcí byly provedeny pouze u dospělých.

Metabolický profil tipranaviru

Tipranavir je substrát, induktor a inhibitor cytochromu P450 CYP3A. Pokud je podáván spolu s ritonavirem v doporučeném dávkování (viz bod 4.2), dochází k čisté inhibici P450 CYP3A. Současné podávání přípravku Aptivus a ritonaviru v nízké dávce s přípravky primárně metabolizovanými CYP3A může vést ke změně plazmatických koncentrací tipranaviru nebo jiných látek, což může měnit jejich terapeutické i nežádoucí účinky (viz seznam a podrobnosti k uvažovaným látkám níže). Látky, jejichž podávání je kontraindikováno specificky z důvodu předpokládaného rozsahu interakce a potenciálního vzniku závažných nežádoucích účinků, jsou podrobně popsány v tomto bodě a vyjmenovány v bodě 4.3.

U 16 zdravých dobrovolníků byla provedena koktejlová studie s podáváním kombinace tipranavir 500 mg a ritonavir 200 mg dvakrát denně v tobolkách po dobu 10 dní. Byl hodnocen celkový vliv na aktivitu jaterního cytochromu CYP 1A2 (kofein), 2C9 (warfarin), 2D6 (dextromethorfan), střevního a jaterního cytochromu CYP 3A4 (midazolam) a glykoproteinu P (P-gp) (digoxin). V rovnovážném stavu došlo k významné indukci CYP 1A2 a mírné indukci CYP 2C9. Byla pozorována silná inhibice aktivity CYP 2D6 a aktivity jaterního i střevního CYP 3A4. Aktivita P-gp je významně inhibována po podání první dávky, ale v rovnovážném stavu dochází k její mírné indukci. Praktická doporučení vyvozená z této studie jsou uvedena níže. Tato studie byla provedena s kombinací přípravku Aptivus perorální roztok 500 mg s ritonavirem 200 mg a ukázala stejné interakce CYP P450 a P-gp jako kombinace přípravku Aptivus tobolky 500 mg s ritonavirem 200 mg. Na základě výsledků této studie je možné očekávat, že Aptivus perorální roztok má podobný profil interakcí jako tobolky.

Ve studiích s lidskými jaterními mikrosomy se tipranavir jevil jako inhibitor of CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 a CYP 2D6. Potenciálním celkovým účinkem tipranaviru s ritonavirem na CYP 2D6 je inhibice, protože ritonavir je také CYP 2D6 inhibitor. Celkový účinek tipranaviru s ritonavirem na CYP 1A2, CYP 2C9 a CYP 2C19 *in vivo* není znám, ukazuje v předběžné studii indukční potenciál kombinace tipranavir/ritonavir na CYP1A2, a v menší míře na CYP2C9 a P-gp po několika dnech podávání. Nejsou k dispozici údaje ukazující, zda tipranavir inhibuje nebo indukuje glukuronosylové transferázy.

In vitro studie naznačují, že tipranavir je substrátem a také inhibitorem P-gp.

Je obtížné předpovědět celkový účinek přípravku Aptivus podávaného s ritonavirem v nízké dávce na perorální biologickou dostupnost a plazmatické koncentrace látek, které jsou duálními substráty pro CYP3A a P-gp. Celkový účinek bude kolísat v závislosti na poměrně afinitě současně podávané látky pro CYP3A a P-gp a stupni střevního first-pass metabolismu/efluxu.

Současné podávání přípravku Aptivus a látek, které indukují CYP3A a/nebo P-gp může snižovat koncentrace tipranaviru a snižovat jeho terapeutický účinek (viz níže podrobnosti o uvažovaných látkách). Současné podávání přípravku Aptivus a přípravků, které inhibují P-gp, může zvyšovat plazmatické koncentrace tipranaviru.

Znamé a teoretické interakce s vybranými léčivými přípravky ze skupiny antiretrovirotik a non-antiretrovirotik jsou uvedeny v tabulce níže.

Tabulka interakcí

Interakce mezi přípravkem Aptivus a současně podávanými léčivými přípravky jsou uvedeny v tabulce níže (nárůst je označen jako “↑”, pokles jako “↓”, žádná změna jako “↔”, jednou denně jako “1xD”, dvakrát denně jako “2xD”, koncentrace na konci dávkovacího intervalu jako „C_t“).

Pokud není uvedeno jinak, studie popisované níže byly provedeny s doporučeným dávkováním přípravku Aptivus/r (t. j. 500/200 mg 2xD). Některé farmakokinetické interakční studie však s tímto doporučeným dávkováním provedeny nebyly. Výsledky mnoha těchto interakčních studií lze přesto extrapolovat na doporučené dávkování, protože použité dávky (například TPV/r 500/100 mg, TPV/r 750/200 mg) představovaly extrémní indukce a inhibice jaterních enzymů a rámovaly doporučené dávky přípravku Aptivus/r.

| Léky podle terapeutické oblasti | Interakce Změna geometrického průměru (%) | Doporučení týkající se společného podávání |
|---|---|--|
| Antiinfektiva | | |
| Antiretrovirotika | | |
| Nukleosidové a nukleotidové inhibitory reverzní transkriptázy (NRTI) | | |
| Vzhledem k tomu, že neexistuje žádný významný vliv nukleosidových a nukleotidových analogů na enzymatický systém P450, není třeba žádných úprav dávkování přípravku Aptivus při současném podávání s těmito léky. | | |
| Abakavir 300 mg 2xD (TPV/r 750/100 mg 2xD) | Abakavir: C _{max} ↓ 46% Abakavir: AUC ↓ 36% Klinický význam tohoto poklesu nebyl určen, ale může snížit účinnost abakaviru. Mechanismus neznámý | Současné podávání přípravku Aptivus s ritonavirem v nízké dávce spolu s abakavirem se nedoporučuje, je možné jen pokud nejsou žádná jiná dostupná NRTI, vhodná pro léčbu pacienta. V takových případech nelze doporučit žádnou úpravu dávkování abakaviru (viz bod 4.4). |
| Didanosin 200 mg 2xD, ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg 2xD) – 125 mg 2xD, < 60 kg (TPV/r 750/100 mg 2xD) | Didanosin: C _{max} ↓ 43% Didanosin: AUC ↓ 33% Didanosin: C _{max} ↓ 24% Didanosin: AUC ↔ Klinický význam tohoto poklesu koncentrací didanosinu nebyl určen. Mechanismus neznámý | Podávání didanosinu v enterosolventních tobolkách a přípravku Aptivus v měkkých tobolkách spolu s ritonavirem v nízké dávce musí být odděleno nejméně 2 hodinami, aby se předešlo inkompatibilitě lékových forem. |
| Emtricitabin Nebyla provedena žádná studie interakce | Potenciální interakce s renálními přenašeči nemůže být plně vyloučena. | Úprava dávkování u pacientů s normální funkcí ledvin není nutná. V případě současného podávání emtricitabinu a přípravku Aptivus/ritonavir musí být |

| | | |
|---|--|---|
| | | funkce ledvin posouzena před zahájením souběžného podávání. |
| Lamivudin 150 mg 2xD (TPV/r 750/100 mg 2xD) | Není pozorována žádná klinicky významná interakce. | Úprava dávkování není nutná. |
| Stavudin 40 mg 2xD ≥ 60 kg 30 mg 2xD < 60 kg (TPV/r 750/100 mg 2xD) | Není pozorována žádná klinicky významná interakce. | Úprava dávkování není nutná. |
| Zidovudin 300 mg 2xD (TPV/r 750/100 mg 2xD) | Zidovudin: C _{max} ↓ 49% Zidovudin: AUC ↓ 36% Klinický význam tohoto poklesu nebyl určen, ale může snížit účinnost zidovudinu. Mechanismus neznámý | Současné podávání přípravku Aptivus s ritonavirem v nízké dávce spolu se zidovudinem se nedoporučuje, je možné pokud nejsou žádná jiná dostupná NRTI, vhodná pro léčbu pacienta. V takových případech nelze doporučit žádnou úpravu dávkování zidovudinu (viz bod 4.4). |
| Tenofovir 300 mg 1xD (TPV/r 750/200 mg 2xD) | Není pozorována žádná klinicky významná interakce. | Úprava dávkování není nutná. |
| Nenukleosidové inhibitory reverzní transkriptázy (NNRTI) | | |
| Efavirenz 600 mg 1xD | Není pozorována žádná klinicky významná interakce. | Úprava dávkování není nutná. |
| Etravirin | Etravirin C _{max} ↓ 71% Etravirin AUC ↓ 76% Etravirin C _{min} ↓ 82% Současné užívání přípravku Aptivus/ritonavir způsobilo pokles expozice etravirinu, který mohl významně narušit virologickou odpověď na etravirin. | Současné podávání etravirinu a přípravku Aptivus/ritonavir se nedoporučuje. |
| Nevirapin Nebyla provedena žádná studie interakce | Omezené údaje dostupné ze studie fáze IIa u HIV-pozitivních pacientů naznačují, že se neočekává žádná významná interakce mezi nevirapinem a TPV/r. Vedle toho studie s TPV/r a jiným NNRTI (efavirenz) neukázala žádnou klinicky významnou interakci (viz výše). | Úprava dávkování není nutná. |
| Rilpivirin Nebyla provedena žádná studie interakce | Současné užívání rilpivirinu s některými ritonavirem zesílenými inhibitory proteázy prokázalo zvýšení plazmatických koncentrací rilpivirinu. | Doporučuje se pečlivé sledování známek toxicity rilpivirinu a případně také úprava dávkování rilpivirinu při současném podávání přípravku Aptivus/ritonavir. |
| Inhibitory proteázy (PI) | | |
| Podle současných léčebných postupů se duální terapie s inhibitory proteázy obecně nedoporučuje. | | |
| Amprenavir/ritonavir 600/100 mg 2xD | Amprenavir: C _{max} ↓ 39% Amprenavir: AUC ↓ 44% | Současné podávání přípravku Aptivus s ritonavirem v nízké |

| | | |
|--|--|---|
| | <p>Amprenavir: C_{\min} ↓ 55%</p> <p>Klinický význam tohoto poklesu koncentrací amprenaviru nebyl určen.</p> <p>Mechanismus neznámý</p> | <p>dávce spolu s amprenavirem/ritonavirem se nedoporučuje. Pokud je přesto kombinace považována za nezbytnou, důrazně se doporučuje sledovat plazmatické hladiny amprenaviru (viz bod 4.4).</p> |
| <p>Atazanavir/ritonavir 300/100 mg 1xD (TPV/r 500/100 mg 2xD)</p> | <p>Atazanavir: C_{\max} ↓ 57%</p> <p>Atazanavir: AUC ↓ 68%</p> <p>Atazanavir: C_{\min} ↓ 81%</p> <p>Mechanismus neznámý</p> <p>Tipranavir: C_{\max} ↑ 8%</p> <p>Tipranavir: AUC ↑ 20%</p> <p>Tipranavir: C_{\min} ↑ 75%</p> <p>Inhibice CYP 3A4 atazanavirem/ritonavirem a indukce tipranavirem/ritonavirem.</p> | <p>Současné podávání přípravku Aptivus s ritonavirem v nízké dávce spolu s amprenavirem/ritonavirem se nedoporučuje. Pokud je přesto současné podávání považováno za nezbytné, důrazně se doporučuje pečlivě sledovat bezpečnost tipranaviru a monitorovat plazmatické koncentrace atazanaviru (viz bod 4.4).</p> |
| <p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg 2xD</p> | <p>Lopinavir: C_{\max} ↓ 47%</p> <p>Lopinavir: AUC ↓ 55%</p> <p>Lopinavir: C_{\min} ↓ 70%</p> <p>Klinický význam tohoto poklesu koncentrací lopinaviru nebyl určen.</p> <p>Mechanismus neznámý</p> | <p>Současné podávání přípravku Aptivus s ritonavirem v nízké dávce spolu s lopinavirem/ritonavirem se nedoporučuje. Pokud je přesto kombinace považována za nezbytnou, důrazně se doporučuje sledovat plazmatické hladiny lopinaviru (viz bod 4.4).</p> |
| <p>Sachinavir/ritonavir 600/100 mg 1xD</p> | <p>Sachinavir: C_{\max} ↓ 70%</p> <p>Sachinavir: AUC ↓ 76%</p> <p>Sachinavir: C_{\min} ↓ 82%</p> <p>Klinický význam tohoto poklesu koncentrací sachinaviru nebyl určen.</p> <p>Mechanismus neznámý</p> | <p>Současné podávání přípravku Aptivus s ritonavirem v nízké dávce spolu se sachinavirem/ritonavirem se nedoporučuje. Pokud je přesto kombinace považována za nezbytnou, důrazně se doporučuje sledovat plazmatické hladiny sachinaviru (viz bod 4.4).</p> |
| <p>Inhibitory proteázy jiné, než výše uvedené</p> | <p>V současnosti nejsou k dispozici žádné údaje o interakcích tipranaviru podávaného spolu s ritonavirem v nízké dávce a jinými inhibitory proteázy než výše uvedenými.</p> | <p>Kombinace s přípravkem Aptivus podávaným spolu s ritonavirem v nízké dávce se nedoporučuje (viz bod 4.4).</p> |
| <p>Inhibitory fúze</p> | | |
| <p>Enfuvirtid Nebyla provedena žádná studie interakce</p> | <p>Ve studiích, ve kterých byl tipranavir spolu s ritonavirem v nízké dávce podáván spolu s enfuvirtidem nebo bez něj bylo pozorováno, že minimální plazmatické koncentrace</p> | <p>Klinický dopad pozorovaných údajů, zejména pokud jde o bezpečnostní profil tipranaviru s ritonavirem, zůstává neznámý. Přesto klinické údaje dostupné ze studií RESIST nenaznačily žádnou</p> |

| | | |
|--|--|--|
| | <p>tipranaviru v rovnovážném stavu u pacientů léčených enfuvirtidem byly o 45% vyšší v porovnání s pacienty, kteří enfuvirtid nedostávali. Není k dispozici žádná informace, pokud jde o parametry AUC a C_{max}. Farmakokinetická interakce není mechanisticky očekávána a v kontrolované studii interakce nebyla žádná interakce potvrzena.</p> | <p>významnou změnu bezpečnostního profilu tipranaviru s ritonavirem při kombinaci s enfuvirtidem v porovnání s pacienty, kteří byli léčení tipranavirem s ritonavirem bez enfuvirtidu.</p> |
| Inhibitory integrázy | | |
| Raltegravir 400 mg 2xD | <p>Raltegravir: C_{max} ↔ Raltegravir: AUC 0-12 ↔ Raltegravir: C12: ↓ 45%</p> <p>Navzdory téměř polovičnímu snížení C12, dřívější klinické studie s touto kombinací neprokázaly žádný důkaz snížení účinku.</p> <p>Má se za to, že mechanismus účinku je indukce glukuronosyltransferázy tipranavirem/ritonavirem.</p> | <p>Nedoporučuje se žádná zvláštní úprava dávkování, je-li přípravek Aptivus/ritonavir podáván s raltegravirem 400 mg 2xD. U jiných dávek raltegraviru si prostudujte příslušné informace o přípravku obsahujícím raltegravir.</p> |
| Dolutegravir 50 mg 1xD | <p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C_{max} ↓ 47 % C_{τ} ↓ 76 % (indukce enzymů UGT1A1 a CYP3A)</p> | <p>Pediatrickým pacientům má být dávka určená k podání jednou denně stanovena podle tělesné hmotnosti podávána dvakrát denně. V přítomnosti rezistence ke třídě inhibitorů integrázy je třeba se této kombinaci vyhnout (viz souhrn údajů o přípravku obsahujícím dolutegravir).</p> |
| Farmakokinetické posilovače | | |
| Kobicistat a přípravky obsahující kobicistat | <p>Při současném podávání tipranaviru a kobicistatu jsou expozice výrazně nižší ve srovnání s tipranavirem posíleným ritonavirem v nízké dávce.</p> | <p>Přípravek Aptivus/ritonavir se nemá podávat současně s kobicistatem nebo přípravky obsahujícími kobicistat.</p> |
| Anti-HCV látky | | |
| Boceprevir Nebyla provedena žádná studie interakce | <p>Ve farmakokinetické studii se zdravými dobrovolníky boceprevir snížil expozici ritonaviru a některých ritonavirem zesílených inhibitorů proteázy. Expozice bocepreviru byla snížena při současném podávání s ritonavirem zesílenými inhibitory proteázy lopinavirem nebo</p> | <p>Současné podávání bocepreviru s přípravkem Aptivus/ritonavir se nedoporučuje.</p> |

| | | |
|---|---|--|
| | ritonavirem zesíleným darunavirem. Tyto lékové interakce mohou při současném podávání snížit účinnost inhibitorů HIV proteázy a/nebo bocepreviru. | |
| Telaprevir Nebyla provedena žádná studie interakce | Telaprevir je metabolizován v játrech pomocí CYP3A a je substrátem glykoproteinu (P-gp), ale i jiné enzymy se mohou účastnit metabolismu. Pokud je Aptivus/ritonavir podáván současně s telaprevirem, lze očekávat snížení nebo zvýšení expozice telapreviru. Je to heterogenní účinek telapreviru na ritonavirem zesílených inhibitorech proteázy na plazmatické úrovni, závislých na inhibitorech proteáz. Proto nelze vyloučit změnu expozice přípravku Aptivus. | Současné podávání telapreviru s přípravkem Aptivus/ritonavir se nedoporučuje. |
| Antimykotika | | |
| Flukonazol 200 mg 1xD (1. den), poté 100 mg 1xD | Flukonazol: ↔ Tipranavir: C _{max} ↑ 32% Tipranavir: AUC ↑ 50% Tipranavir: C _{min} ↑ 69% Mechanismus neznámý | Nedoporučuje se žádná úprava dávkování. Dávky flukonazolu > 200 mg/den se nedoporučují. |
| Itrakonazol Ketokonazol Nebyla provedena žádná studie interakce | Na základě teoretických úvah se očekává, že tipranavir podávaný spolu s ritonavirem v nízké dávce zvyšuje koncentrace itraconazolu nebo ketokonazolu. Na základě teoretických úvah se mohou zvýšit koncentrace tipranaviru nebo ritonaviru při současném podávání spolu s itraconazolem nebo ketokonazolem. | Itrakonazol nebo ketokonazol je nutno podávat opatrně (dávky > 200 mg/den se nedoporučují). |
| Vorikonazol Nebyla provedena žádná studie interakce | Vzhledem k mnohočetnosti systémů CYP izoenzymů zapojených do metabolismu vorikonazolu je obtížné předvídat interakci s tipranavirem, podávaným spolu s ritonavirem v nízké dávce. | Na základě známé interakce vorikonazolu s ritonavirem v nízké dávce (viz SPC vorikonazolu) je třeba se současnému podávání tipranaviru/ritonaviru a vorikonazolu vyhnout, s výjimkou případů, kdy zhodnocení přínosu/rizika pro pacienta použití vorikonazolu ospravedlňuje. |
| Přípravky proti dně | | |

| | | |
|---|---|--|
| <p>Kolchicin Nebyla provedena žádná studie interakce</p> | <p>Na základě teoretických úvah se mohou zvýšit koncentrace kolchicinu při současném podávání tipranaviru s ritonavirem v nízké dávce vzhledem k inhibici CYP3A a P-gp tipranavirem/ritonavirem. Nicméně pokles koncentrace kolchicinu nemůže být vyloučen, protože expozice tipranaviru i ritonaviru vyvolává potenciál vůči CYP3A a P-gp.</p> <p>Kolchicin je substrátem CYP3A4 a P-gp (transportér intestinálního efluxu).</p> | <p>Snížení dávky kolchicinu nebo přerušeni léčby kolchicinem se doporučuje u pacientů s normální funkcí ledvin nebo jater, pokud je požadována léčba přípravkem Aptivus/ritonavir (viz bod 4.4). U pacientů s poruchou funkce ledvin nebo jater a užívajících Aptivus/ritonavir je současné podávání kolchicinu kontraindikováno (viz bod 4.3).</p> |
| <p>Antibiotika</p> | | |
| <p>Klarithromycin 500 mg 2xD</p> | <p>Klarithromycin: C_{max} ↔ Klarithromycin: AUC ↑ 19% Klarithromycin: C_{min} ↑ 68%</p> <p>14-OH-klarithromycin: C_{max} ↓ 97% 14-OH-klarithromycin: AUC ↓ 97% 14-OH-klarithromycin: C_{min} ↓ 95%</p> <p>Tipranavir: C_{max} ↑ 40% Tipranavir: AUC ↑ 66% Tipranavir: C_{min} ↑ 100%</p> <p>Inhibice CYP 3A4 tipranavirem/ritonavir a P-gp (transportér intestinálního efluxu) inhibice klarithromycinem</p> | <p>Zatímco změny v parametrech klarithromycinu nejsou považovány za klinicky významné, je nutno zvažovat pokles AUC metabolitu 14-OH při léčbě infekcí způsobených <i>Haemophilus influenzae</i>, u kterých je metabolit 14-OH neaktivnější. Nárůst C_{min} tipranaviru může být klinicky významný. Pacienti léčení klarithromycinem v dávkách vyšších než 500 mg 2x denně musí být pečlivě sledováni na známky toxicity klarithromycinu a tipranaviru. U pacientů s poruchou funkce ledvin je nutno zvážit snížení dávkování klarithromycinu (viz údaje o přípravcích s klarithromycinem a ritonavirem).</p> |
| <p>Rifabutin 150 mg 1xD</p> | <p>Rifabutin: C_{max} ↑ 70% Rifabutin: AUC ↑ 190% Rifabutin: C_{min} ↑ 114%</p> <p>25-O-desacetylriřabutin C_{max} ↑ 3,2x 25-O-desacetylriřabutin AUC ↑ 21x 25-O-desacetylriřabutin C_{min} ↑ 7,8x</p> <p>Inhibice CYP 3A4 tipranavirem/ritonavirem</p> <p>Nejsou pozorovány žádné klinicky významné změny parametrů farmakokinetiky tipranaviru.</p> | <p>Doporučuje se snížení dávky riřabutinu nejméně o 75% obvyklé dávky 300 mg/den (t. j. na 150 mg každý druhý den, nebo třikrát týdně). Pacienti léčení riřabutinem a přípravkem Aptivus spolu s ritonavirem v nízké dávce musí být pečlivě sledováni na projevy nežádoucích účinků spojených s léčbou riřabutinem. Může nastat nutnost další redukce dávky.</p> |

| | | |
|---|---|---|
| Rifampicin | Současné podávání inhibitorů proteázy s rifampicinem podstatně snižuje koncentrace inhibitorů proteázy. V případě tipranaviru s ritonavirem v nízké dávce se při současném podávání s rifampicinem očekává, že dojde k suboptimálním hladinám tipranaviru, což může vést ke ztrátě virologické odpovědi a k možné rezistenci vůči tipranaviru. | Současné podávání přípravku Aptivus spolu s ritonavirem v nízké dávce a rifampicinu je kontraindikováno (viz bod 4.3). Je nutno zvážit podávání alternativních antimykobakteriálních přípravků, jako je rifabutin. |
| Antimalarika | | |
| Halofantrin Lumefantrin Nebyla provedena žádná studie interakce | Na základě teoretických úvah se očekává zvýšení koncentrací halofantrinu a lumefantrinu po podání tipranaviru spolu s ritonavirem v nízké dávce. Inhibice CYP 3A4 tipranavirem/ritonavirem | Vzhledem k jejich metabolickému profilu a průvodnímu riziku vzniku torsade de pointes se podání halofantrinu a lumefantrinu s přípravkem Aptivus podávaným s ritonavirem v nízké dávce nedoporučuje (viz bod 4.4). |
| Antikonvulziva | | |
| Karbamazepin 200 mg 2xD | Karbamazepin celkem*: C_{max} ↑ 13% Karbamazepin celkem*: AUC ↑ 16% Karbamazepin celkem*: C_{min} ↑ 23% *Karbamazepin celkem = dohromady karbamazepin a epoxy-karbamazepin (oba jsou farmakologicky aktivní látky). Neočekává se, že zvýšení farmakokinetických parametrů celkového karbamazepinu bude mít klinické důsledky. Tipranavir: C_{min} ↓ 61% (ve srovnání s historickými údaji) Pokles koncentrací tipranaviru může vést k poklesu jeho účinnosti. Karbamazepin indukuje CYP 3A4. | Karbamazepin je nutno podávat opatrně v kombinaci s přípravkem Aptivus s ritonavirem v nízké dávce. Vyšší dávky karbamazepinu (> 200 mg) mohou vést k ještě výraznějšímu poklesu plazmatických koncentrací tipranaviru (viz bod 4.4). |
| Fenobarbital Fenytoin Nebyla provedena žádná studie interakce | Fenobarbital a fenytoin indukují CYP 3A4. | Fenobarbital a fenytoin je nutno podávat opatrně v kombinaci s přípravkem Aptivus, podávaným spolu s ritonavirem v nízké dávce (viz bod 4.4). |
| Spasmolytika | | |
| Tolterodin | Na základě teoretických úvah se očekává zvýšení koncentrace | Současné podávání se nedoporučuje. |

| | | |
|---|--|--|
| Nebyla provedena žádná studie interakce | tolterodinu po podání tipranaviru spolu s ritonavirem v nízké dávce. Inhibice CYP 3A4 a CYP 2D6 tipranavirem/ritonavirem | |
| Antagonisté endotelinového receptoru | | |
| Bosentan | Na základě teoretických úvah se mohou zvýšit koncentrace bosentanu při současném podávání tipranaviru s ritonavirem v nízké dávce. Inhibice CYP 3A4 tipranavirem/ritonavirem. | Současné podávání bosentanu a přípravku Aptivus s ritonavirem v nízké dávce se nedoporučuje (viz bod 4.4). |
| Inhibitory HMG-CoA reductázy | | |
| Atorvastatin 10 mg 1xD | Atorvastatin: C_{max} ↑ 8,6x Atorvastatin: AUC ↑ 9,4x Atorvastatin: C_{min} ↑ 5,2x Tipranavir: ↔ Inhibice CYP 3A4 tipranavirem/ritonavirem | Současné podávání atorvastatinu s přípravkem Aptivus spolu s ritonavirem v nízké dávce se nedoporučuje. Je nutno zvážit podávání jiných inhibitorů HMG-CoA reductázy, jako je pravastatin, fluvastatin nebo rosuvastatin (viz také bod 4.4 a doporučení pro rosuvastatin a pravastatin). V případech, kdy je současné podávání nutné, nesmí být překročena dávka 10 mg atorvastatinu denně. Je doporučeno začít s nejnižší dávkou a je nutné pečlivé klinické sledování (viz bod 4.4). |
| Rosuvastatin 10 mg 1xD | Rosuvastatin: C_{max} ↑ 123% Rosuvastatin: AUC ↑ 37% Rosuvastatin: C_{min} ↑ 6% Tipranavir: ↔ Mechanismus neznámý | Současné podávání přípravku Aptivus spolu s ritonavirem v nízké dávce a rosuvastatinu je nutno zahájit nejnižší možnou dávkou rosuvastatinu (5 mg/den), dávku titrovat podle odpovědi na léčbu a současně pečlivě klinicky sledovat výskyt příznaků spojených s užíváním rosuvastatinu, popsáných v jeho příbalové informaci. |
| Pravastatin Nebyla provedena žádná studie interakce | Na základě podobnosti eliminace pravastatinu a rosuvastatinu by tipranavir/ritonavir mohl zvýšit plazmatické hladiny pravastatinu. Mechanismus neznámý | Současné podávání přípravku Aptivus spolu s ritonavirem v nízké dávce a pravastatinu je nutno zahájit nejnižší možnou dávkou pravastatinu (10 mg/den), dávku titrovat podle odpovědi na léčbu a současně pečlivě klinicky sledovat výskyt příznaků spojených s užíváním pravastatinu, |

| | | |
|---|---|--|
| | | popsaných v jeho příbalové informaci. |
| Simvastatin Lovastatin Nebyla provedena žádná studie interakce | Metabolismus inhibitorů HMG-CoA reduktázy simvastatinu a lovastatinu je vysoce závislý na CYP 3A. | Současné podávání přípravku Aptivus s ritonavirem v nízké dávce spolu se simvastatinem nebo lovastatinem je kontraindikováno vzhledem ke zvýšenému riziku myopatie, včetně rhabdomyolýzy (viz bod 4.3). |
| ROSTLINNÉ PŘÍPRAVKY | | |
| Třezalka tečkovaná <i>(Hypericum perforatum)</i> Nebyla provedena žádná studie interakce | Plazmatické hladiny tipranaviru se mohou snížit současným podáváním rostlinného přípravku s třezalkou tečkovanou (<i>Hypericum perforatum</i>). To je dáno tím, že třezalka indukuje enzymy, které lék metabolizují. | Rostlinné přípravky obsahující třezalku tečkovanou nesmí být kombinovány spolu s přípravkem Aptivus podávaným spolu s ritonavirem v nízké dávce. Očekává se, že současné podávání přípravku Aptivus s ritonavirem spolu s třezalkou tečkovanou podstatně snižuje koncentrace tipranaviru a ritonaviru a může vést k suboptimálním hladinám tipranaviru a následně ke ztrátě virologické odpovědi a k možné rezistenci vůči tipranaviru. |
| Inhalační beta-agonisté | | |
| Salmeterol | Současné podávání tipranaviru s ritonavirem v nízké dávce může vést ke zvýšení rizika kardiovaskulárních nežádoucích příhod spojených se salmeterolem, včetně prodloužení QT, palpitací a sinusové tachykardie. Inhibice CYP 3A4 tipranavirem/ritonavirem. | Současné podávání přípravku Aptivus s ritonavirem v nízké dávce se nedoporučuje. |
| Perorální antikoncepce / estrogeny | | |
| Ethinylestradiol 0,035 mg / Norethisteron 1,0 mg 1xD (TPV/r 750/200 mg 2xD) | Ethinylestradiol: C _{max} ↓ 52% Ethinylestradiol: AUC ↓ 43% Mechanismus neznámý Norethisteron: C _{max} ↔ Norethisteron: AUC ↑ 27% Tipranavir ↔ | Současné podávání spolu s přípravkem Aptivus s ritonavirem v nízké dávce se nedoporučuje. Pokud je spolu s přípravkem Aptivus s ritonavirem v nízké dávce užívána perorální antikoncepce založená na estrogenech, mají být použity alternativní nebo další antikoncepční prostředky. U pacientek užívajících estrogeny jako hormonální substituční terapii musí být klinicky sledovány známky svědčící pro deficit estrogenů (viz body 4.4 a bod 4.6). |

| Inhibitory fosfodiesterázy 5 (PDE5) | | |
|--|---|---|
| <p>Sildenafil Vardenafil Nebyla provedena žádná studie interakce</p> | <p>Očekává se, že současné podávání tipranaviru s ritonavirem v nízké dávce a inhibitorů PDE5 podstatně zvýší koncentrace PDE5, a může vést k nárůstu nežádoucích účinků spojených s inhibicí PDE5 včetně hypotenze, změn zraku a priapismu.</p> <p>Inhibice CYP 3A4 tipranavirem/ritonavirem</p> | <p>Zvláštní opatrnosti je třeba při předepisování inhibitorů fosfodiesterázy (PDE5) sildenafilu nebo vardenafilu u pacientů užívajících přípravek Aptivus s ritonavirem v nízké dávce. Bezpečná a účinná dávka nebyla stanovena, pokud jsou užívány s přípravkem Aptivus s ritonavirem v nízké dávce. Je zvýšené riziko nežádoucích příhod spojených s inhibitory PDE5 (zahrnují poruchy zraku, hypotenzi, prodloužení erekce a synkopu). Současné podávání přípravku Aptivus/ritonavir se sildenafilem během léčby pulmonální arteriální hypertenze je kontraindikováno.</p> |
| <p>Tadalafil 10 mg 1xD</p> | <p>Tadalafil, po první dávce: C_{max} ↓ 22% Tadalafil, po první dávce: AUC ↑ 133%</p> <p>Inhibice a indukce CYP 3A4 tipranavirem/ritonavir</p> <p>Tadalafil, rovnovážný stav: C_{max} ↓ 30% Tadalafil, rovnovážný stav: AUC ↔</p> <p>Nejsou pozorovány žádné klinicky významné změny parametrů farmakokinetiky tipranaviru.</p> | <p>Doporučuje se předepisovat tadalafil nejdříve po 7 dnech užívání přípravku Aptivus s ritonavirem. Bezpečná a účinná dávka nebyla stanovena, pokud je užíván s přípravkem Aptivus s ritonavirem v nízké dávce. Je zvýšené riziko nežádoucích příhod spojených s inhibitory PDE5 (zahrnují poruchy zraku, hypotenzi, prodloužení erekce a synkopu).</p> |
| Narkotická analgetika | | |
| <p>Methadon 5 mg 1xD</p> | <p>Methadon: C_{max} ↓ 55% Methadon: AUC ↓ 53% Methadon: C_{min} ↓ 50%</p> <p>R-methadon: C_{max} ↓ 46% R-methadon: AUC ↓ 48%</p> <p>S-methadon: C_{max} ↓ 62% S-methadon: AUC ↓ 63%</p> <p>Mechanismus neznámý</p> | <p>Pacienty je třeba monitorovat pro možný výskyt opiátového abstinčního syndromu. Může nastat potřeba zvýšit dávkování methadonu.</p> |
| <p>Pethidin Nebyla provedena žádná studie interakce</p> | <p>Očekává se, že podávání tipranaviru s ritonavirem v nízké dávce sníží koncentrace pethidinu</p> | <p>Zvýšené dávkování a dlouhodobé podávání pethidinu s přípravkem Aptivus s ritonavirem v nízké dávce se nedoporučuje vzhledem</p> |

| | | |
|--|---|--|
| | a zvýší koncentrace metabolitu norpethidinu. | ke zvýšeným koncentracím metabolitu norpethidinu, který má jak analgetickou aktivitu, tak i stimulační aktivitu v CNS (například křeče). |
| Buprenorfin/Naloxon | Buprenorfin: ↔ Norbuprenorfin: AUC ↓ 79% Norbuprenorfin: C _{max} ↓ 80% Norbuprenorfin: C _{min} ↓ 80% | Vzhledem ke snížení hladin aktivního metabolitu norbuprenorfinu, současné podání přípravku Aptivus spolu s ritonavirem v nízké dávce a buprenorfinu/naloxonu může vést ke snížené klinické účinnosti buprenorfinu. Proto musí být pacienti sledováni z hlediska syndromu z vysazení opiátů. |
| Imunosupresiva | | |
| Cyklosporin Takrolimus Sirolimus Nebyla provedena žádná studie interakce | Koncentrace cyklosporinu, takrolimu, nebo sirolimu nelze předvídat při současném podávání s tipranavirem s ritonavirem v nízké dávce díky konfliktním účinkům tipranaviru s ritonavirem v nízké dávce na CYP 3A a P-gp. | Doporučuje se častější sledování koncentrace těchto léčivých přípravků, dokud nedojde k ustálení krevních hladin. |
| Antitrombotika | | |
| Warfarin 10 mg 1xD | První dávka tipranaviru/r: S-warfarin: C _{max} ↔ S-warfarin: AUC ↑ 18% Rovnovážný stav tipranavir/r: S-warfarin: C _{max} ↓ 17% S-warfarin: AUC ↓ 12% Inhibice CYP 2C9 první dávkou tipranaviru/r, poté indukce CYP 2C9 při rovnovážném stavu tipranaviru/ritonaviru | Současné podávání přípravku Aptivus s ritonavirem v nízké dávce a warfarinu může být spojeno se změnami hodnot INR (International Normalised Ratio), může ovlivnit antikoagulaci (trombogenní účinky) nebo zvýšit riziko krvácení. Doporučuje se pečlivé klinické a biochemické sledování (měření INR) při podávání kombinace warfarinu a tipranaviru. |
| Antacida | | |
| Antacida obsahující aluminium a magnesium 1xD | Tipranavir: C _{max} ↓ 25% Tipranavir: AUC ↓ 27% Mechanismus neznámý | Podávání přípravku Aptivus s ritonavirem v nízké dávce spolu s antacidou je nutno oddělit časovým intervalem nejméně 2 hodiny. |
| Inhibitory protonové pumpy (IPP) | | |
| Omeprazol 40 mg 1xD | Omeprazol: C _{max} ↓ 73% Omeprazol: AUC ↓ 70% Podobné účinky byly pozorovány u S-enantiomeru esomeprazolu. Indukce CYP 2C19 tipranavirem/ritonavirem | Podávání přípravku Aptivus s ritonavirem v nízké dávce spolu s omeprazolem nebo s esomeprazolem se nedoporučuje (viz bod 4.4). Pokud je to nevyhnutelné, je možno zvážit zvýšení dávky omeprazolu nebo esomeprazolu na základě klinické |

| | | |
|---|---|--|
| | Tipranavir ↔ | odpovědi na léčbu. Nejsou k dispozici žádné údaje svědčící o tom, že úprava dávky omeprazolu nebo esomeprazolu překoná pozorovanou farmakokinetickou interakci. Doporučení týkající se maximálních dávek omeprazolu nebo esomeprazolu lze nalézt v příslušných informacích o těchto přípravcích. Není nutná žádná úprava dávkování tipranaviru/ritonaviru. |
| Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol Nebyla provedena žádná studie interakce | Na základě metabolických profilů tipranaviru/ritonavir a inhibitorů protonové pumpy lze interakci očekávat. V důsledku inhibice CYP 3A4 a indukce CYP 2C19 tipranavirem/ritonavir je obtížné předvídat plazmatické koncentrace lansoprazolu a pantoprazolu. Plazmatické koncentrace rabeprazolu mohou být sníženy v důsledku indukce CYP 2C19 tipranavirem/ritonavirem. | Podávání přípravku Aptivus s ritonavirem v nízké dávce spolu s inhibitory protonové pumpy se nedoporučuje (viz bod 4.4). Jestliže je současné podávání nevyhnutelné, musí být pečlivě klinicky sledováno. |
| Antagonisté H2-receptorů | | |
| Nebyla provedena žádná studie interakce | Nejsou k dispozici žádné údaje o antagonistech H2-receptorů v kombinaci s tipranavirem a ritonavirem v nízké dávce. | Neočekává se, že nárůst žaludečního pH, který může nastat v důsledku léčby antagonisty H2-receptorů, má nějaký dopad na plazmatické koncentrace tipranaviru. |
| Antiarytmika | | |
| Amiodaron Bepidil Chinidin Nebyla provedena žádná studie interakce | Na základě teoretických úvah se očekává po podání tipranaviru s ritonavirem v nízké dávce zvýšení koncentrací amiodaronu, bepidilu a chinidinu. Inhibice CYP 3A4 tipranavirem/ritonavirem | Podávání přípravku Aptivus s ritonavirem v nízké dávce spolu s amiodaronem, bepidilem nebo chinidinem je kontraindikováno vzhledem k potenciálně závažným a/nebo život ohrožujícím příhodám (viz bod 4.3) |
| Flekainid Propafenon Metoprolol (podávaný při srdečním selhávání) Nebyla provedena žádná studie interakce | Na základě teoretických úvah se očekává po podání tipranaviru s ritonavirem v nízké dávce zvýšení koncentrací flekainidu, propafenonu a metoprololu. Inhibice CYP 2D6 tipranavirem/ritonavirem | Podávání přípravku Aptivus s ritonavirem v nízké dávce spolu s flekainidem, propafenonem a metoprololem je kontraindikováno (viz bod 4.3). |
| Antihistaminika | | |
| Astemizol Terfenadin | Na základě teoretických úvah se očekává po podání tipranaviru s ritonavirem v nízké dávce | Podávání přípravku Aptivus spolu s ritonavirem v nízké dávce s astemizolem nebo terfenadinem |

| | | |
|--|--|--|
| Nebyla provedena žádná studie interakce | zvýšení koncentrací astemizolu a terfenadinu. Inhibice CYP 3A4 tipranavirem/ritonavirem | je kontraindikováno vzhledem k potenciálně závažným a/nebo život ohrožujícím příhodám (viz bod 4.3). |
| Deriváty námelových alkaloidů | | |
| Dihydroergotamin Ergometrin Ergotamin Methylergometrin Nebyla provedena žádná studie interakce | Na základě teoretických úvah se očekává po podání tipranaviru s ritonavirem v nízké dávce zvýšení koncentrací dihydroergotaminu, ergometrinu, ergotaminu a methylergometrinu. Inhibice CYP 3A4 tipranavirem/ritonavirem | Podávání přípravku Aptivus spolu s ritonavirem v nízké dávce s dihydroergotaminem, ergometrinem, ergotaminem a methylergometrinem je kontraindikováno vzhledem k potenciálně závažným a/nebo život ohrožujícím příhodám (viz bod 4.3). |
| Látky ovlivňující motilitu gastrointestinálního traktu | | |
| Cisaprid Nebyla provedena žádná studie interakce | Na základě teoretických úvah se očekává po podání tipranaviru s ritonavirem v nízké dávce zvýšení koncentrací cisapridu. Inhibice CYP 3A4 tipranavirem/ritonavirem | Podávání přípravku Aptivus spolu s ritonavirem v nízké dávce s cisapridem je kontraindikováno vzhledem k potenciálně závažným a/nebo život ohrožujícím příhodám (viz bod 4.3). |
| Antipsychotika | | |
| Pimozid Sertindol Kvetiapin Lurasidon Nebyla provedena žádná studie interakce | Na základě teoretických úvah se očekává po podání tipranaviru s ritonavirem v nízké dávce zvýšení koncentrací pimozidu, sertindolu, kvetiapinu a lurasidonu. Inhibice CYP 3A4 tipranavirem/ritonavirem | Podávání přípravku Aptivus spolu s ritonavirem v nízké dávce současně s antipsychotiky, jako je pimozid, sertindol, kvetiapin nebo lurasidon, je kontraindikováno vzhledem k potenciálně závažným a/nebo život ohrožujícím příhodám, včetně kómatu (viz bod 4.3). |
| Sedativa/hypnotika | | |
| Midazolam 2 mg 1xD i.v. Midazolam 5 mg 1xD p.o. | První dávka tipranaviru/ritonaviru: Midazolam: $C_{max} \leftrightarrow$ Midazolam: AUC $\uparrow 5,1x$ Rovnovážený stav tipranavir/ritonavir: Midazolam: $C_{max} \downarrow 13\%$ Midazolam: AUC $\uparrow 181\%$ První dávka tipranavir/ritonavir: Midazolam: $C_{max} \uparrow 5,0x$ Midazolam: AUC $\uparrow 27x$ Rovnovážený stav tipranavir/ritonavir: Midazolam: $C_{max} \uparrow 3,7x$ | Podávání přípravku Aptivus spolu s ritonavirem v nízké dávce současně se sedativy/hypnotiky, jako je perorální midazolam, je kontraindikováno (viz bod 4.3). Jestliže je Aptivus s ritonavirem v nízké dávce podán spolu s parenterálním midazolamem, je nutno zavést pečlivé klinické sledování vzhledem k depresi respirace a/nebo přetrvávající sedaci a musí být zvažena úprava dávkování. |

| | | |
|--|---|--|
| | Midazolam: AUC ↑ 9,8x Ritonavir je mocným inhibitorem CYP 3A4 a proto ovlivňuje léky metabolizované tímto enzymem. | |
| Triazolam Nebyla provedena žádná studie interakce | Na základě teoretických úvah se očekává po podání tipranaviru spolu s ritonavirem v nízké dávce zvýšení koncentrací triazolamu. Inhibice CYP 3A4 tipranavirem/ritonavirem | Podávání přípravku Aptivus spolu s ritonavirem v nízké dávce s triazolamem je kontraindikováno vzhledem k potenciálně závažným a/nebo život ohrožujícím příhodám (viz bod 4.3). |
| Inhibitory nukleosidových analogů DNA polymerázy | | |
| Valaciklovir 500 mg jednotlivá dávka | Současné podávání valacikloviru a tipranaviru s ritonavirem v nízké dávce nebylo spojeno s klinicky významnými farmakokinetickými účinky. Tipranavir: ↔ Valaciklovir: ↔ | Valaciklovir a přípravek Aptivus s ritonavirem v nízké dávce mohou být podávány současně bez úpravy dávkování. |
| Antagonisté alfa-1-adrenoreceptoru | | |
| Alfuzosin | Na základě teoretických úvah vede současné podávání alfuzosinu a tipranaviru spolu s ritonavirem v nízké dávce ke zvýšení koncentrací alfuzosinu a může vést k hypotenzi. Inhibice CYP 3A4 tipranavirem/ritonavirem | Současné užívání přípravku Aptivus spolu s ritonavirem v nízké dávce a alfuzosinu je kontraindikováno. |
| Jiné | | |
| Theofylin Nebyla provedena žádná studie interakce | Na základě údajů z koktejlové studie, ve které poklesla AUC kofeinu (substrát CYP 1A2) o 43%, se očekává, že tipranavir s ritonavirem sníží koncentraci theofylinu. Indukce CYP 1A2 tipranavirem/ritonavirem | Je třeba monitorovat plazmatické koncentrace theofylinu během prvních dvou týdnů společného podávání s přípravkem Aptivus spolu s ritonavirem v nízké dávce, a dávku theofylinu je nutno zvýšit podle potřeby. |
| Desipramin Nebyla provedena žádná studie interakce | Očekává se, že podávání tipranaviru s ritonavirem v nízké dávce zvýší koncentrace desipraminu. Inhibice CYP 2D6 tipranavirem/ritonavirem | Doporučuje se snížit dávku a monitorovat koncentrace desipraminu. |
| Digoxin 0,25 mg 1xD i.v. | První dávka tipranaviru/ritonaviru: Digoxin: C _{max} ↔ Digoxin: AUC ↔ | Doporučuje se monitorovat sérové koncentrace digoxinu až do dosažení rovnovážného stavu. |

| | | |
|---|---|--|
| <p>Digoxin 0,25 mg 1xD p.o.</p> | <p>Rovnovážený stav tipranavir/ritonavir: Digoxin: C_{max} ↓ 20% Digoxin: AUC ↔</p> <p>První dávka tipranaviru/ritonaviru: Digoxin: C_{max} ↑ 93% Digoxin: AUC ↑ 91%</p> <p>Přechodná inhibice P-gp tipranavirem/ritonavir, následovaná indukci P-gp tipranavirem/ritonavirem v rovnovážném stavu.</p> <p>Rovnovážený stav tipranavir/ritonavir: Digoxin: C_{max} ↓ 38% Digoxin: AUC ↔</p> | |
| <p>Trazodon Studie interakce provedena pouze s ritonavirem</p> | <p>Ve farmakokinetické studii provedené u zdravých dobrovolníků vedlo současné podávání ritonaviru v nízké dávce (200 mg dvakrát denně) s jednou dávku trazodonu ke zvýšení plazmatické koncentrace trazodonu (AUC vzrostla 2,4x). Po současné podání trazodonu a ritonaviru byly v této studii pozorovány nežádoucí účinky - nauzea, závrať, hypotenze a synkopa. Není však známo, zda kombinace tipranavir/ritonavir může vést k většímu zvýšení expozice vůči trazodonu.</p> | <p>Kombinaci je nutno podávat opatrně a je třeba zvážit nižší dávku trazodonu.</p> |
| <p>Bupropion 150 mg 2xD</p> | <p>Bupropion: C_{max} ↓ 51% Bupropion: AUC ↓ 56%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Snížení plazmatických hladin bupropionu je pravděpodobné díky indukci CYP 2B6 a UGT aktivitě ritonaviru.</p> | <p>Pokud je současné podávání bupropionu považováno za nevyhnutelné, je navzdory pozorované indukci nutné pečlivě klinické sledování účinnosti bupropionu, bez překročení doporučeného dávkování.</p> |
| <p>Loperamid 16 mg 1xD</p> | <p>Loperamid: C_{max} ↓ 61% Loperamid: AUC ↓ 51%</p> <p>Mechanismus neznámý</p> <p>Tipranavir: C_{max} ↔ Tipranavir: AUC ↔ Tipranavir: C_{min} ↓ 26%</p> | <p>Farmakodynamická studie interakce u zdravých dobrovolníků ukázala, že podávání loperamidu a přípravku Aptivus s ritonavirem v nízké dávce nevede k žádným klinicky významným změnám respirační odezvy na oxid uhličitý. Klinický význam snížené</p> |

| | | |
|---|--|--|
| | | plazmatické koncentrace loperamidu není znám. |
| Flutikason-propionát Studie interakce provedena pouze s ritonavirem | V klinické studii, ve které byly podávány tobolky ritonaviru 100 mg dvakrát denně spolu s 50 µg flutikason-propionátu intranasálně (4x denně) po dobu 7 dní u zdravých dobrovolníků, se významně zvýšily plazmatické hladiny flutikason-propionátu, zatímco hladiny vnitřního kortizolu poklesly přibližně o 86% (90% interval spolehlivosti 82-89%). Výraznější účinky lze očekávat, když je flutikason-propionát inhalován. Systémové účinky kortikosteroidů včetně Cushingova syndromu a suprese nadledvin byly hlášeny u pacientů užívajících ritonavir a inhalačně nebo intranasálně podávaný flutikason-propionát; k tomu by mohlo dojít také u jiných kortikosteroidů metabolizovaných cestou P450 3A, například u budesonidu. Není známo, zda kombinace tipranavir/ritonavir může způsobit větší zvýšení expozice flutikazonu. | Současné podávání přípravku Aptivus s ritonavirem v nízké dávce a těchto glukokortikoidů se nedoporučuje, kromě situace, kdy potenciální přínos léčby převažuje riziko systémových účinků kortikosteroidů (viz bod 4.4). Je třeba zvážit snížení dávky glukokortikoidů a pečlivou monitoraci jejich místních a systémových účinků nebo přejít na glukokortikoid, který není substrátem CYP3A4 (například beklomethason). Mimoto v případě vysazení glukokortikoidů může být nutné postupné snižování jejich dávek po delší časové období. Účinky vysoké systémové expozice flutikasonu na plazmatické hladiny ritonaviru jsou doposud neznámé. |

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Antikoncepce u mužů a žen

U tipranaviru dochází k nepříznivé interakci s perorální antikoncepcí. Proto má být během léčby užívána nějaká alternativní, účinná a bezpečná metoda antikoncepce (viz bod 4.5).

Těhotenství

Nejsou k dispozici žádné adekvátní údaje o použití tipranaviru u těhotných žen. Studie u zvířat prokázaly jeho reprodukční toxicitu (viz bod 5.3). Potenciální riziko u lidí je neznámé. Tipranavir má být užíván během těhotenství pouze tehdy, pokud potenciální přínos ospravedlňuje potenciální riziko pro plod.

Kojení

V souladu s doporučením, že matky infikované virem HIV nesmí k zamezení rizika postnatálního přenosu viru HIV své děti za žádných okolností kojit, musí matky, pokud užívají Aptivus, kojení přerušit.

Fertilita

Klinické údaje vztahující se k fertilitě nejsou pro tipranavir k dispozici. Předklinické studie provedené s tipranavirem neprokázaly žádné nežádoucí účinky na fertilitu (viz bod 5.3).

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

U některých pacientů byla hlášena závrať, ospalost a únava. Proto se doporučuje opatrnost při řízení automobilu nebo obsluze strojů. Pokud pacienti pocítují únavu, závrať nebo ospalost, mají se vyvarovat potenciálně nebezpečných úkonů, jako je řízení nebo obsluha strojů.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Mezi nejčastěji hlášenými nežádoucími účinky u přípravku Aptivus byly gastrointestinální poruchy jako je průjem a nauzea, stejně tak i hyperlipidemie. Nejzávažnější nežádoucí účinky zahrnovaly poruchu funkce jater a jaterní toxicitu. Intrakraniální krvácení bylo pozorováno pouze při sledování po uvedení přípravku na trh (viz bod 4.4).

Aptivus podávaný společně s ritonavirem v nízké dávce byl spojován se zprávami o významné jaterní toxicitě. Ve studiích RESIST fáze III byla frekvence zvýšení aminotransferáz významně zvýšena v rameni tipranavir/ritonavir ve srovnání se srovnávacím ramenem. Pečlivé monitorování je proto potřebné u pacientů léčených přípravkem Aptivus podávaným s ritonavirem v nízké dávce (viz bod 4.4).

V současnosti jsou k dispozici omezené údaje o používání přípravku Aptivus podávaného s ritonavirem v nízké dávce u pacientů současně infikovaných hepatitidou B nebo C. Aptivus musí být proto používán s opatrností u pacientů infikovaných hepatitidou B nebo C. Aptivus by měl být používán u těchto pacientů pouze tehdy, když potenciální prospěch převažuje potenciální riziko a se zvýšeným klinickým a laboratorním monitorováním.

Tabulkový přehled nežádoucích účinků

Zhodnocení nežádoucích účinků z dat HIV-1 klinické studie je založeno na zkušenosti ze všech studií fáze II a III u dospělých pacientů léčených dávkou 500 mg tipranaviru spolu s 200 mg ritonaviru dvakrát denně (n=1397). Nežádoucí účinky jsou zařazeny níže podle tříd orgánových systémů a frekvence do následujících skupin:

velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $<1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $<1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $<1/1\ 000$)

Tabulkový přehled nežádoucích účinků spojených s přípravkem Aptivus na základě klinických studií a sledování po uvedení přípravku na trh:

| | |
|--|---|
| Poruchy krve a lymfatického systému | |
| Méně časté | neutropenie, anemie, trombocytopenie |
| Poruchy imunitního systému | |
| Méně časté | hypersenzitivita |
| Poruchy metabolismu a výživy | |
| Časté | hypertriacylglycerolemie, hyperlipidemie |
| Méně časté | anorexie, snížená chuť k jídlu, úbytek tělesné hmotnosti, hyperamylazemie, hypercholesterolemie, diabetes mellitus, hyperglykemie |
| Vzácné | dehydratace |
| Psychiatrické poruchy | |
| Méně časté | insomnie, poruchy spánku |
| Poruchy nervového systému | |
| Časté | bolest hlavy |
| Méně časté | závrať, periferní neuropatie, somnolence |

| | |
|---|---|
| Vzácné | intrakraniální hemoragie* |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | |
| Méně časté | dyspnoe |
| Gastrointestinální poruchy | |
| Velmi časté | průjem, nauzea |
| Časté | zvracení, flatulence, bolest břicha, distenze v břiše, dyspepsie |
| Méně časté | gastroezofageální refluxní choroba, pankreatitida |
| Vzácné | zvýšená lipáza |
| Poruchy jater a žlučových cest | |
| Méně časté | zvýšené jaterní enzymy (ALT, AST), cytolytická hepatitida, abnormální testy jaterní funkce (ALT, AST), toxická hepatitida |
| Vzácné | jaterní selhání (včetně fatálního konce), hepatitida, steatóza jater, hyperbilirubinemie |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | |
| Časté | vyrážka |
| Méně časté | pruritus, exantém |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | |
| Méně časté | myalgie, svalové křeče |
| Poruchy ledvin a močových cest | |
| Méně časté | renální selhání |
| <u>Celkové poruchy a reakce v místě aplikace</u> | |
| Časté | únava |
| Méně časté | pyrexie, onemocnění podobné chřipce, malátnost |

*více informací viz bod Popis vybraných nežádoucích účinků „Krvácení“.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Následující charakteristiky klinické bezpečnosti (hepatotoxicita, hyperlipidemie, případy krvácení, vyrážka) byly pozorovány ve vyšší frekvenci u pacientů léčených tipranavirem s ritonavirem v nízké dávce ve srovnání se srovnávacím ramenem pacientů léčených ve studiích RESIST nebo s těmi, které byly pozorovány při podávání tipranaviru s ritonavirem v nízké dávce. Klinická významnost těchto pozorování nebyla plně prozkoumána.

Hepatotoxicita

Po 48 týdnech pokračování byla frekvence abnormalit ALT a/nebo AST stupně 3 nebo 4 vyšší u pacientů léčených tipranavirem s ritonavirem ve srovnání s pacienty srovnávacího ramene (10%, resp. 3,4%). Multivariační analýzy ukázaly, že výchozí hodnoty ALT nebo AST nad DAIDS stupně 1 a současné infikování hepatitidou B nebo C byly rizikovými faktory pro tato zvýšení. U většiny pacientů bylo možno pokračovat v léčbě tipranavirem s ritonavirem.

Metabolické parametry

Během antiretrovirové léčby může dojít ke zvýšení tělesné hmotnosti a hladiny lipidů a glukózy v krvi (viz bod 4.4).

Hyperlipidemie

Zvýšení triacylglycerolů stupně 3 nebo 4 se objevilo mnohem častěji u ramene tipranavir/ritonavir ve srovnání se srovnávacím ramenem. Po 48 týdnech tyto podíly byly 25,2% u pacientů v rameni tipranavir/ritonavir a 15,6% ve srovnávacím rameni.

Krvácení

Tento nežádoucí účinek byl zjištěn během postmarketingového sledování a nebyl pozorován v randomizovaných kontrolovaných klinických studiích. (n=6300).

Pacienti zapojení do RESIST užívající tipranavir/ritonavir měli tendenci ke zvýšenému riziku krvácení; po 24 týdnech relativní riziko bylo 1,98 (95% CI=1,03; 3,80). Relativní riziko pokleslo po 48 týdnech na 1,27 (95% CI=0,76; 2,12). Nebyl žádný profil pro případy krvácení a žádný rozdíl v koagulačních parametrech mezi léčebnými skupinami. Významnost těchto nálezů je dále monitorována.

U pacientů léčených tipranavirem byl hlášen výskyt fatálního i nefatálního nitrolebního krvácení. Mnoho z těchto pacientů mělo jiná přidružená onemocnění nebo užívalo současně další léčivé přípravky, které mohly tyto příhody způsobit nebo k nim mohly přispět. V některých případech však vliv tipranaviru nelze vyloučit. U pacientů nebyl pozorován žádný typ abnormálních hematologických nebo koagulačních parametrů obecně nebo v době před vývojem nitrolebního krvácení. Proto není v současné době indikováno rutinní vyšetřování koagulačních parametrů během péče o pacienty, kteří jsou léčeni přípravkem Aptivus.

U pacientů s pokročilým onemocněním HIV/AIDS bylo již dříve pozorováno zvýšené riziko nitrolebního krvácení, podobně jako u pacientů léčených přípravkem Aptivus v klinických studiích.

Vyrážka

Studie interakcí u žen mezi tipranavirem podávaným s ritonavirem v nízké dávce a ethinylestradiolem/norethisteronem ukázala vysokou frekvenci nezávažných vyrážek. Ve studiích RESIST bylo riziko vyrážky podobné u ramene tipranavir/ritonavir a srovnávacího ramene (16,3% resp. 12,5%; viz bod 4.4). Nebyly hlášeny žádné případy Stevens-Johnsonova syndromu nebo toxické epidermální nekrolýzy v klinickém vývojovém programu pro tipranavir.

Laboratorní abnormality

Frekvence významných laboratorních abnormalit (stupeň 3 nebo 4) hlášených u nejméně 2% pacientů v rameni tipranavir/ritonavir v klinických studiích fáze III (RESIST-1 a RESIST-2) po 48 týdnech byla zvýšená hodnota AST (6,1%), zvýšená hodnota ALT (9,7%), zvýšená amyláza (6,0%), zvýšený cholesterol (4,2%), zvýšené triacylglyceroly (24,9%) a snížený počet leukocytů (5,7%).

Při podávání inhibitorů proteázy, zejména v kombinaci s nukleosidovými inhibitory reverzní transkriptázy, bylo hlášeno zvýšení CPK, myalgie, myositida a vzácně rhabdomyolýza.

U pacientů infikovaných HIV s těžkým imunodeficitem v době zahájení kombinované antiretrovirové terapie (CART) může dojít k zánětlivé reakci vůči dosud asymptomatickým nebo reziduálním oportunním patogenům. Byl také hlášen výskyt autoimunitních onemocnění (jako je Gravesova nemoc a autoimunitní hepatitida); avšak hlášená doba do jejich nástupu byla velmi různá. Tyto stavy se mohou objevit mnoho měsíců po zahájení léčby (viz bod 4.4). Ve studiích RESIST byla pozorována reaktivace infekcí virem herpes simplex a herpes zoster.

Byly hlášeny případy osteonekrózy, a to především u pacientů s obecně známými rizikovými faktory, s pokročilým onemocněním HIV nebo při dlouhodobé expozici kombinované antiretrovirové terapii (CART). Jejich frekvence není známa (viz bod 4.4).

Pediatrická populace

V otevřené studii tipranaviru s ritonavirem, při které byla hledána dávka (Studie 1182.14), bylo 62 dětí ve věku 2 - 12 let, které dostávaly přípravek Aptivus ve formě perorálního roztoku. Nežádoucí účinky byly obecně podobné těm, které jsou pozorovány u dospělých pacientů, s výjimkou zvracení, kožní vyrážky a pyrexie, které byly hlášeny častěji u dětí, než u dospělých. Nejčastěji hlášené středně závažné až závažné nežádoucí účinky z analýz po 48 týdnech jsou uvedeny níže.

Nejčastěji hlášené středně závažné až závažné nežádoucí účinky u dětských pacientů ve věku 2 až 12 let (hlášené u 2 nebo více dětí, Studie 1182.14, analýzy po 48 týdnech, celkový analyzovaný soubor).

| Celkem léčených pacientů (N) | 62 |
|-------------------------------------|-----------|
| Nežádoucí účinky [n (%)] | |
| Průjem | 4 (6,5) |
| Zvracení | 3 (4,8) |
| Nauzea | 3 (4,8) |
| Bolesti břicha ¹ | 3 (4,8) |
| Horečnatý stav | 4 (6,5) |
| Kožní vyrážka ² | 4 (6,5) |
| Zvýšení GMT | 4 (6,5) |
| Zvýšení ALT | 2 (3,2) |
| Anemie | 2 (3,2) |

¹ Zahnuje bolest břicha (n=1), dysfagii (n=1) a dyskomfort v epigastriu (n=1).

² Kožní vyrážka se skládá z jednoho nebo více upřednostňovaných termínů pro vyrážku, polékový exantém, makulózní exantém, papulózní exantém, erytém, makulopapulózní exantém, vyrážku s pruritem, a kopřivku (urtikárii)

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky na adresu:

Státní ústav pro kontrolu léčiv

Šrobárova 48

100 41 Praha 10

Webové stránky: www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek

4.9 Předávkování

Zkušenosti s předávkováním tipranaviru u člověka jsou velmi omezené. Nejsou známy žádné specifické známky a příznaky předávkování. Obecně zvýšená frekvence a vyšší závažnost nežádoucích účinků může vycházet z předávkování.

Neexistuje žádné známé antidotum při předávkování tipranavirem. Léčba předávkování se musí skládat z obecných podpůrných opatření včetně monitorace vitálních funkcí a sledování klinického stavu pacienta. Pokud je to indikováno, je třeba docílit eliminace dosud nevstřebaného tipranaviru vyvoláním zvracení nebo laváží žaludku. K podpoře odstranění nevstřebané látky lze také podat aktivní uhlí. Vzhledem k tomu, že tipranavir je ve vysoké míře vázán na proteiny, je nepravděpodobné, že by při odstraňování tohoto léku měla významný přínos dialýza.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: antivirotika pro systémovou aplikaci, inhibitory proteáz, ATC kód: J05AE09

Mechanismus účinku

Virus lidské imunodeficiency (HIV-1) kóduje aspartyllovou proteázu, která je základním předpokladem štěpení a maturace prekurzorů virových proteinů. Tipranavir je nepeptidový inhibitor HIV-1 proteázy, který inhibuje replikaci viru díky prevenci maturace virových částic.

Antivirová aktivita *in vitro*

Tipranavir inhibuje replikaci laboratorních kmenů HIV-1 a klinických izolátů v akutních modelech infekce T-buněk, přičemž 50% a 90% efektivních koncentrací (EC_{50} a EC_{90}) se pohybuje od 0,03 do 0,07 μmol (18 - 42 ng/ml) a od 0,07 do 0,18 μmol (42-108 ng/ml).

Tipranavir prokazuje *in vitro* antivirovou aktivitu proti širokému spektru izolátů non B subtypů skupiny M viru HIV-1 (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Skupina O a HIV-2 izoláty snížily příslušně citlivost k tipranaviru *in vitro* v hodnotách EC_{50} v rozmezí od 0,164-1 μmol a 0,233-0,522 μmol . Studie vazby proteinů ukázaly, že antivirová aktivita tipranaviru klesá průměrně 3,75krát za přítomnosti lidského séra.

Rezistence

Vývoj rezistence k tipranaviru *in vitro* je pomalý a komplexní. V jednom specifickém experimentu rezistence *in vitro* byl po 9 měsících selektován HIV-1 izolát s 87násobnou rezistencí vůči tipranaviru, který obsahoval 10 mutací v proteáze: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V, stejně jako mutaci v místě štěpení gag polyproteinu CA/P2. Reverzní genetické experimenty ukázaly, že k prokázání >10násobné rezistence vůči tipranaviru byla nutná přítomnost šesti mutací v proteáze (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V), zatímco genotyp plně 10násobně mutovaný vedl k 69násobné rezistenci vůči tipranaviru. *In vitro* existuje inverzní korelace mezi stupněm rezistence vůči tipranaviru a replikační kapacitou virů. Rekombinantní viry, vykazující ≥ 3 násobnou rezistenci vůči tipranaviru, rostou tempem nižším než je 1 % tempa zjištěného pro divoký typ viru HIV-1 za stejných podmínek. Viry rezistentní vůči tipranaviru, které vznikají z divokého typu viru HIV-1 *in vitro*, vykazují sníženou citlivost na inhibitory proteázy amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir a ritonavir, ale zůstávají citlivé vůči sachinaviru.

Během řady mnohočetných postupných regresních analýz výchozích genotypů a genotypů z průběhu léčby ve všech klinických studiích bylo 16 aminokyselin uvedeno ve spojitost se snížením citlivosti vůči tipranaviru a/nebo se sníženou odpovědí virové nálože za 48 týdnů: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D a 84V. Klinické izoláty, které vykazovaly ≥ 10 násobný pokles citlivosti vůči tipranaviru, obsahovaly 8 nebo více mutací spojených s tipranavirem. V klinických studiích fáze II a III ukázaly genotypy z průběhu léčby u 276 pacientů, že převládajícími mutacemi, vznikajícími při léčbě tipranavirem, jsou L33F/I/V, V82T/L a I84V. Ke snížení citlivosti je obvykle nutná kombinace všech těchto tří mutací. Mutace na pozici 82 se objevují dvěma cestami: jednak z preexistující mutace 82A selekcí k 82T, jednak z divokého typu 82V selekcí k 82L.

Zkřížená rezistence

Tipranavir si udržuje významnou antivirovou aktivitu (< 4násobek rezistence) proti většině klinických izolátů viru HIV-1, vykazujících po léčbě sníženou citlivost vůči v současnosti schváleným inhibitorům proteázy: amprenaviru, atazanaviru, indinaviru, lopinaviru, ritonaviru, nelfinaviru a sachinaviru. U virů získaných od pacientů s anamnézou bohaté léčby, kteří užívali více peptidových

inhibitorů proteázy, je vyšší než 10násobná rezistence vůči tipranaviru neobvyklá (< 2,5% testovaných izolátů).

Vyhodnocení EKG

Účinek tipranaviru s ritonavirem v nízké dávce na QTcF interval byl měřen ve studii s 81 zdravými dobrovolníky, kteří dostávali následující léčbu dvakrát denně po dobu 2,5 dne: tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir ve vyšší dávce než je terapeutická (750/200 mg) a placebo/ritonavir (-/200 mg). Po úpravě podle výchozích hodnot a placebo, byla maximální průměrná změna QTcF 3,2 ms (jednostranný 95% horní interval spolehlivosti: 5,6 ms) u dávky 500/200 mg a 8,3 ms (jednostranný 95% horní interval spolehlivosti: 10,8 ms) u supratherapeutické dávky 750/200 mg. Z toho vyplývá, že tipranavir v terapeutické dávce s ritonavirem v nízké dávce neprodloužil QTc interval, ale k prodloužení může dojít u supratherapeutické dávky.

Klinické farmakodynamické údaje

Tato indikace je založena na výsledcích jedné studie fáze II zkoumající farmakokinetiku, bezpečnost a účinnost přípravku Aptivus perorální roztok u již léčených dětských pacientů ve věku 2 – 12 let.

Následující klinické údaje jsou odvozeny z analýz dat po 48 týdnech u probíhajících studií (RESIST-1 a RESIST-2) hodnotících účinek na plazmatické hladiny HIV RNA a na počet CD4 buněk. RESIST-1 a RESIST-2 jsou probíhající randomizované otevřené multicentrické studie u HIV pozitivních pacientů s terapeutickou zkušeností s léky třech tříd, hodnotící léčbu tipranavirem 500 mg s ritonavirem v nízké dávce 200 mg (2x denně) plus optimalizovaným základním režimem (OBR), definovaným individuálně pro každého pacienta na základě testování genotypické rezistence a pacientovy anamnézy. Srovnávací režim zahrnoval ritonavirem posílený inhibitor proteázy (PI, také individuálně definovaný) plus OBR. Ritonavirem zesílený PI byl vybrán mezi sachinavirem, amprenavirem, indinavirem nebo lopinavirem/ritonavirem.

Všichni pacienti byli v minulosti léčeni nejméně dvěma antiretrovirovými režimy založenými na inhibitech proteázy a v době vstupu do studie léčebný režim založený na inhibitech proteázy selhával. Ve výchozím stavu musela být přítomna nejméně jedna mutace primárního proteázového genu z 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V nebo 90M, a ne více než dvě mutace v kodonech 33, 82, 84 nebo 90.

Po 8. týdnu měli pacienti ve srovnávacím rameni, kteří vyhověli kritériím definovaným v protokolu pro počáteční selhání virologické odpovědi, možnost ukončení léčby a zařazení do oddělené roll-over studie tipranavir/ritonavir.

1483 pacientů zahrnutých do primární předběžné analýzy mělo medián věku 43 let (rozsah 17 – 80), byli z 86% muži, ze 75% běloši, ze 13% černoši a z 1% Asiaté. Medián výchozího počtu CD4 buněk byl v rameni tipranaviru 158 a 166 buněk/mm³, resp.(rozsah 1 – 1893 a 1 - 1184 buněk/mm³); medián výchozí plazmatické HIV RNA byl 4,79 a 4,80 log₁₀ kopií/ml (rozsah 2,34 - 6,52 log₁₀ kopií/ml), respektive 4,82 log₁₀ kopií/ml (rozsah 2,01 - 6,76 log₁₀ kopií/ml).

Medián předcházející léčby u pacientů byl 6 NRTI, 1 NNRTI a 4 PI. V obou studiích bylo celkově 67% virů pacientů rezistentních a 22% bylo pravděpodobně rezistentních k předem vybranému srovnávacímu PI. 10% pacientů užívalo dříve enfuvirtid. Pacienti měli výchozí HIV-1 izoláty s mediánem 16 HIV-1 genových mutací proteázy, včetně mediánu 3 primárních genových mutací proteázy D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V a L90M. Pokud se týče mutací na kodonech 33, 82, 84 a 90 přibližně 4% neměla žádnou mutaci, 24% mělo mutace na kodonech 82 (méně než 1% pacientů mělo mutaci V82L) a 90, 18% mělo mutace na kodonech 84 a 90 a 53% mělo nejméně jednu klíčovou mutaci na kodonu 90. Jeden pacient v rameni tipranaviru měl čtyři mutace. K tomu většina účastníků měla mutace spojené s rezistencí k NRTI i NNRTI. Výchozí fenotypová citlivost byla hodnocena ve 454 výchozích vzorcích pacientů. Průměrný pokles byl

2násobný u divokého typu (WT) pro tipranavir, 12násobný u WT pro amprenavir, 55násobný u WT pro atazanavir, 41násobný u WT pro indinavir, 87násobný u WT pro lopinavir, 41násobný u WT pro nelfinavir, 195násobný u WT pro ritonavir a 20násobný u WT pro sachinavir.

Odpověď na kombinovanou 48týdenní léčbu (složený cílový parametr definovaný jako pacienti s potvrzeným poklesem RNA o ≥ 1 log z výchozích hodnot a bez průkazu selhání léčby) pro obě studie byla 34% v rameni tipranavir/ritonavir a 15% ve srovnávacím rameni. Odpověď na léčbu je prezentována pro celkovou populaci (zobrazeno použití enfuvirtidu) a s podrobným rozvrstvením PI pro podskupinu pacientů s genotypicky rezistentními kmeny v tabulce níže.

Odpověď na léčbu* ve 48. týdnu (souhrn studií RESIST-1 and RESIST-2 u dříve léčených pacientů)

| Studie RESIST | Tipranavir/RTV | | CPI/RTV** | | p-hodnota |
|--------------------------------|----------------|-----|------------|-----|-----------|
| | n (%) | N | n (%) | N | |
| Celková populace | | | | | |
| FAS | 255 (34,2) | 746 | 114 (15,5) | 737 | <0,0001 |
| PP | 171 (37,7) | 454 | 74 (17,1) | 432 | <0,0001 |
| - s ENF (FAS) | 85 (50,0) | 170 | 28 (20,7) | 135 | <0,0001 |
| - bez ENF (FAS) | 170 (29,5) | 576 | 86 (14,3) | 602 | <0,0001 |
| Genotypicky rezistentní | | | | | |
| 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 |

* Složený cílový parametr definovaný jako pacient s potvrzeným poklesem RNA o 1 log od výchozích hodnot a bez průkazu selhání léčby

** Srovnávací PI/RTV: LPV/r 400 mg/100 mg 2x denně (n = 358), IDV/r 800 mg/100 mg 2x denně (n = 23), SQV/r 1000 mg/100 mg 2x denně nebo 800 mg/200 mg 2x denně (n = 162), APV/r 600 mg/100 mg 2x denně (n = 194)

ENF enfuvirtid; FAS (Full Analysis Set) celkový analyzovaný soubor; PP na protokol; APV/rtv amprenavir/ritonavir; IDV/rtv indinavir/ritonavir; LPV/rtv lopinavir/ritonavir; SQV/rtv sachinavir/ritonavir

Kombinovaný 48týdenní medián času selhání léčby pro obě studie byl 115 dní v rameni tipranavir/ritonavir a 0 dní ve srovnávacím rameni (v čase 0 nebyla připsána žádná odpověď).

Během 48 týdnů léčby byl v rameni tipranavir/ritonavir ve srovnání k rameni srovnávací PI/ritonavir podíl pacientů s HIV-1 RNA < 400 kopií/ml 30%, resp. 14%, a s HIV-1 RNA < 50 kopií/ml 23%, resp. 10%. U všech randomizovaných a léčených pacientů byl medián změny z výchozí hodnoty HIV-1 RNA při posledním měření do 48. týdne -0,64 log₁₀ kopií/ml u pacientů užívajících tipranavir/ritonavir oproti -0,22 log₁₀ kopií/ml v rameni srovnávací PI/ritonavir.

U všech randomizovaných a léčených pacientů byl medián změny z výchozí hodnoty počtu buněk CD4+ při posledním měření do 48. týdne +23 buněk/mm³ u pacientů užívajících tipranavir/ritonavir (N=740) oproti +4 buňky/mm³ v rameni srovnávací PI/ritonavir (N=727).

Převaha tipranaviru podávaného současně s ritonavirem v nízké dávce nad ramenem srovnávacího inhibitoru proteázy podávaného s ritonavirem byla pozorována ve všech parametrech účinnosti ve 48. týdnu. Neukázalo se, že tipranavir je nadřazen k těmto zesíleným srovnávacím inhibitorům proteázy u pacientů s kmeny citlivými k těmto inhibitorům proteázy. RESIST data také dokazují, že tipranavir podávaný současně s ritonavirem v nízké dávce prokazuje lepší terapeutickou odpověď po 48 týdnech, když OBR obsahuje genotypicky vhodnou antiretrovirovou látku (např. enfuvirtid).

V současnosti nejsou k dispozici žádné výsledky z kontrolovaných studií hodnotících účinek tipranaviru na klinickou progresi HIV.

Pediatrická populace

HIV-pozitivní pediatričtí pacienti ve věku 2 až 18 let byli sledováni v randomizované, otevřené, multicentrické studii (Studie 1182.14). Pacienti, u kterých byla podmínkou výchozí koncentrace HIV-1 RNA nejméně 1500 kopií/ml, byli stratifikováni podle věku (2 až < 6 let, 6 až < 12 let a 12 až 18 let) a byli randomizováni k užívání jednoho ze dvou dávkovacích režimů kombinace tipranavir/ritonavir: dávka 375 mg/m²/150 mg/m² se srovnávala s dávkou 290 mg/m²/115 mg/m². Vedle toho u pacientů probíhala základní léčba, a to nejméně dvěma antiretrovirovými léčivými přípravky jiného typu než inhibitory proteázy, která byla optimalizována pomocí výchozího testování genotypové rezistence. Všichni pacienti zpočátku dostávali perorální roztok přípravku Aptivus. Pediatričtí pacienti, kteří byli ve věku 12 let nebo starší a dostávali maximální dávku 500 mg/200 mg dvakrát denně, mohli přejít na tablety přípravku Aptivus 28. den studie. Studie hodnotila farmakokinetiku, bezpečnost a snášenlivost, stejně jako virologické a imunologické odpovědi v průběhu 48 týdnů.

Dostupné klinické údaje nepodporují užívání přípravku Aptivus perorální roztok u dospívajících a dospělých pacientů. Ve srovnání s tabletami, biologická dostupnost tipranaviru je vyšší, pokud je podáván ve stejné dávce ve formě perorálního roztoku (viz bod 5.2) Vzhledem k tomu a k vysokému obsahu vitamínu E v perorálním roztoku může být riziko nežádoucích účinků (typ, frekvence a/nebo závažnost) vyšší než u přípravku ve formě tabletek. U pacientů mladších 12 let je perorální roztok jedinou dostupnou možností léčby tipranavirem, protože pro děti mladší 12 let nejsou dostupné žádné údaje o účinnosti a bezpečnosti přípravku Aptivus tablety. Protože Aptivus tablety a perorální roztok nejsou bioekvivalentní, výsledky získané s perorálním roztokem nemohou být extrapolovány na tablety (viz také bod 5.2). U pacientů s povrchem těla menším než 1,33 m² nemůže být navíc dosaženo pomocí tabletek vhodné dávkování. Tyto faktory vedou k závěru, že výhody přípravku Aptivus perorální roztok převáží rizika jen u dětí ve věku 2 až 12 let, u kterých není jiná terapeutická volba (viz bod 4.1).

Výchozí charakteristiky a klíčové výsledky účinnosti po 48 týdnech u dětských pacientů užívajících Aptivus perorální roztok jsou uvedeny v následujících tabulkách.

Výchozí charakteristiky pacientů ve věku 2 – 12 let, kteří užívali Aptivus perorální roztok

| Proměnná | | Hodnota |
|-------------------|-----------|----------------|
| Počet pacientů | | 62 |
| Věk-medián (roky) | | 8,1 |
| Pohlaví | % Muži | 59,7% |
| Rasa | % Bílá | 71,0% |
| | % Černá | 25,8% |
| | % Asijská | 3,2% |

| | | |
|---|------------------------------|-------------------------|
| Výchozí HIV-1 RNA (log ₁₀ kopií/ml) | Medián (Min - Max) | 4,8 (3,3 - 6,0) |
| | % s VH > 100 000 kopií/ml | 37,1% |
| Výchozí počet CD4+ (buněk/mm ³) | Medián (Min - Max) | 600 (24 - 2578) |
| | % ≤ 200 | 15,5% |
| Výchozí % CD4+ buněk | Medián (Min - Max) | 21,9% (1,5% - 44,0%) |
| Předchozí ADI* | % kategorie C | 48,4% |
| Anamnéza léčby | % s jakýmkoliv ARV | 96,8% |
| | Medián # předchozí NRTI | 4 |
| | Medián # předchozí NNRTI | 1 |
| | Medián # předchozí PI | 1 |

* AIDS potvrzené onemocnění

Klíčové výsledky účinnosti za 48 týdnů u pacientů ve věku 2 – 12 let, kteří užívali Aptivus perorální roztok

| Cílový parametr | Výsledek |
|--|----------|
| Počet pacientů | 62 |
| Primární cílový parametr účinnosti: % s VH < 400 | 50,0% |
| Medián změny od výchozího stavu v log ₁₀ HIV-1 RNA (kopií/ml) | -2,06 |
| Medián změny od výchozího stavu v počtu buněk CD4+ (buněk/mm ³) | 167 |
| Medián změny od výchozího stavu v % CD4+ buněk | 5% |

Analýzy rezistence vůči tipranaviru u již léčených pacientů

Frekvence odpovědi na kombinaci tipranavir/ritonavir byly ve studiích RESIST hodnoceny podle výchozí genotypické a fenotypické citlivosti na tipranavir. Byly hodnoceny vztahy mezi výchozí fenotypovou citlivostí na tipranavir, primárními PI mutacemi, mutacemi proteázy v kodonech 33, 82, 84 a 90, mutacemi spojenými s rezistencí na tipranavir a odpovědi na terapii tipranavir/ritonavir.

Je nutno poznamenat, že pacienti ve studiích RESIST měli na počátku specifickou sestavu mutací s nejméně jednou primární mutací genu proteázy v kodonech 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V nebo 90M a současně s ne více než dvěma mutacemi v kodonech 33, 82, 84 nebo 90.

Byla zjištěna následující pozorování:

- *Primární PI mutace*

Byly provedeny analýzy ke stanovení virologického výsledku podle počtu primárních PI mutací (jakákoli změna v kodonech proteázy 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 a 90) přítomných na počátku. Frekvence odpovědi byly vyšší u pacientů léčených kombinací tipranavir/ritonavir oproti srovnávanému inhibitoru proteázy (PI) posílenému ritonavirem u pacientů s nově nasazeným enfuvirtidem nebo bez něj. Bez nově nasazeného enfuvirtidu se však u některých pacientů začala antivirová aktivita vytrácet mezi 4. a 8. týdnem.

- *Mutace v kodonech proteázy 33, 82, 84 a 90*

Byla pozorována snížená virologická odpověď u pacientů, jejichž virové kmeny nesly dvě nebo více mutací v kodonech HIV proteázy 33, 82, 84 nebo 90 a kteří přitom nedostávali nově enfuvirtid.

- *Mutace sdružené s rezistencí na tipranavir*

Virologická odpověď na terapii tipranavir/ritonavir byla hodnocena pomocí skóre mutací spojených s rezistencí na tipranavir, které bylo založeno na výchozím genotypu u pacientů ve studii RESIST-1 a RESIST-2. Toto skóre (zahrnující 16 aminokyselin, které byly sdruženy se sníženou citlivostí na tipranavir a/nebo sníženou odpovědí virové nálože: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D a 84V) bylo aplikováno na výchozí sekvence virové proteázy. Byl zjištěn vztah mezi skóre mutací spojených s rezistencí na tipranavir a odpovědí na terapii kombinací tipranavir/ritonavir ve 48. týdnu.

Toto skóre bylo zjištěno u vybrané skupiny pacientů ve studii RESIST se specifickými mutacemi splňujícími kritéria pro zařazení, a proto extrapolace na širší populaci vyžaduje opatrnost.

Ve 48. týdnu dosáhl léčebné odezvy větší podíl pacientů léčených kombinací tipranavir/ritonavir v porovnání s pacienty léčenými kombinací srovnávaného inhibitoru proteázy/ritonavirem pro téměř všechny možné kombinace genotypových mutací spojených s rezistencí (viz tabulka níže).

Podíl pacientů, kteří dosáhli léčebné odezvy ve 48. týdnu (potvrzeno poklesem virové nálože v porovnání s výchozím stavem o $\geq 1 \log_{10}$ kopií/ml), podle výchozího skóre mutací pro tipranavir a podle podávání enfuvirtidu u pacientů ve studii RESIST

| | Nový ENF | Bez nového ENF* |
|----------------------------|----------|-----------------|
| Počet mutací v TPV skóre** | TPV/r | TPV/r |
| 0,1 | 73% | 53% |
| 2 | 61% | 33% |
| 3 | 75% | 27% |
| 4 | 59% | 23% |
| ≥ 5 | 47% | 13% |
| Všichni pacienti | 61% | 29% |

* Zahrnuje pacienty, kteří nežívali ENF a také pacienty, kteří byli již dříve léčeni a pokračovali v léčení ENF

** Mutace HIV proteázy na pozici L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D nebo I84V
ENF Enfuvirtid; TPV/r Tipranavir/ritonavir

Setrvalé poklesy HIV-1 RNA až do 48. týdne byly pozorovány zejména u pacientů, kteří dostávali tipranavir/ritonavir a nově nasazený enfuvirtid. Jestliže pacienti nedostávali tipranavir/ritonavir s nově nasazeným enfuvirtidem, byl ve 48. týdnu pozorován pokles léčebné odpovědi ve srovnání s nově nasazeným enfuvirtidem (viz tabulka níže).

Průměrný pokles virové nálože z výchozího stavu do 48. týdne podle výchozího skóre mutací pro tipranavir a podle podávání enfuvirtidu u pacientů ve studii RESIST

| | Nový ENF | Bez nového ENF* |
|----------------------------|----------|-----------------|
| Počet mutací v TPV skóre** | 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 |
| Všichni pacienti | -2,0 | -1,0 |

* Zahrnuje pacienty, kteří neužívali ENF a také pacienty, kteří byli již dříve léčeni a pokračovali v léčení ENF

**Mutace HIV proteázy na pozici L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D nebo I84V
ENF Enfuvirtid; TPV/r Tipranavir/ritonavir

- Fenotypová rezistence na tipranavir

Narůstající násobek změny od výchozího stavu ve fenotypu izolátů při tipranaviru koreluje s poklesem virologické odpovědi. Izoláty s násobkem změny od výchozího stavu >0 až 3 jsou považovány za citlivé; izoláty s >3 až 10násobkem změn mají sníženou citlivost; izoláty s >10násobkem změn jsou rezistentní.

Závěry týkající se významu určitých mutací nebo sestav mutací podléhají s přibývajícím údaji změnám a k analýze výsledků testů rezistence se vždy doporučuje konzultovat nejnovější systémy jejich interpretace.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Společné podávání tipranaviru a ritonaviru v nízké dávce je nezbytné k dosažení efektivních plazmatických koncentrací tipranaviru při dávkovacím režimu dvakrát denně (viz bod 4.2). Ritonavir způsobuje inhibici jaterního cytochromu P450 CYP3A, intestinální P-glykoproteinové (P-gp) efluxní pumpy a zřejmě také intestinálního cytochromu P450 CYP3A. Ritonavir zvyšuje AUC_{0-12h}, C_{max} a C_{min} tipranaviru a snižuje clearanci tipranaviru, což bylo prokázáno hodnocením rozsahu dávek u 113 HIV negativních zdravých dobrovolníků mužského a ženského pohlaví. Podávání 500 mg tipranaviru společně s ritonavirem v nízké dávce (200 mg; dvakrát denně) bylo spojeno s 29násobným nárůstem geometrického průměru ranních minimálních plazmatických koncentrací tipranaviru za ustáleného stavu oproti podávání tipranaviru v dávce 500 mg 2x denně bez ritonaviru.

Absorpce

Absorpce tipranaviru je u lidí omezená, ačkoli není k dispozici žádná absolutní kvantifikace absorpce. Tipranavir je substrát P-gp, slabý inhibitor P-gp a zdá se, že je také potenciálním induktorem P-gp. Data naznačují, že ačkoli je ritonavir inhibitor P-gp, celkový účinek přípravku Aptivus podávaného s ritonavirem v nízké dávce při navrhovaném dávkovacím režimu v rovnovážném stavu je indukce P-gp. Vrcholové plazmatické koncentrace jsou dosaženy během 1 až 5 hodin po podání dávky v závislosti na použitém dávkování. Při opakovaném podávání jsou plazmatické koncentrace tipranaviru nižší než koncentrace předpovídané z údajů po podání jednotlivé dávky, pravděpodobně díky indukci jaterního enzymu. Ustáleného stavu je dosaženo u většiny subjektů po 7 dnech

dávkování. Tipranavir podávaný spolu s ritonavirem v nízké dávce vykazuje v ustáleném stavu lineární farmakokinetiku.

Při dávkování přípravku Aptivus tobolky 500 mg 2x denně současně s 200 mg ritonaviru 2x denně po 2 až 4 týdny a bez omezení jídla byly průměrné vrcholové plazmatické koncentrace tipranaviru (C_{max}) $94,8 \pm 22,8 \mu\text{mol}$ pro ženy ($n=14$) a $77,6 \pm 16,6 \mu\text{mol}$ pro muže ($n=106$) přibližně 3 hodiny po podání. Střední rovnovážný stav vyjádřený koncentrací před ranní dávkou byl $41,6 \pm 24,3 \mu\text{mol}$ pro ženy a $35,6 \pm 16,7 \mu\text{mol}$ pro muže. AUC tipranaviru po 12hodinovém intervalu dávkování činila v průměru $851 \pm 309 \mu\text{mol}\cdot\text{h}$ ($CL=1,15 \text{ l/h}$) pro ženy a $710 \pm 207 \mu\text{mol}\cdot\text{h}$ ($CL=1,27 \text{ l/h}$) pro muže. Střední poločas byl 5,5 (ženy) nebo 6,0 hodin (muži).

Účinek potravy na perorální vstřebávání

Potrava zlepšuje snášenlivost tipranaviru s ritonavirem. Proto by měl být Aptivus podáván s ritonavirem v nízké dávce užíván s jídlem.

Absorpce tipranaviru podávaného spolu s ritonavirem v nízké dávce se snižuje za přítomnosti antacid (viz bod 4.5).

Distribuce

Tipranavir je značně vázán na plazmatické proteiny ($> 99,9\%$). V klinických vzorcích od zdravých dobrovolníků a HIV-1 pozitivní jedinců, kteří dostali tipranavir bez ritonaviru, byla průměrná frakce nevázaného tipranaviru v plazmě podobná u obou populací (zdraví dobrovolníci $0,015\% \pm 0,006\%$; HIV-pozitivní jedinci $0,019\% \pm 0,076\%$). Celkové plazmatické koncentrace tipranaviru v těchto vzorcích sahaly od 9 do 82 μmol . Nevázaná frakce tipranaviru se jevila jako nezávislá na celkové koncentraci v tomto rozsahu koncentrací.

Nebyly provedeny žádné studie k určení distribuce tipranaviru do lidského cerebrospinálního moku nebo spermatu.

Biotransformace

Studie metabolismu *in vitro* s lidskými jaterními mikrozomy ukázaly, že CYP3A4 je převládající izoforma CYP, spojená s metabolismem tipranaviru.

Perorální clearance tipranaviru se po přidání ritonaviru snížila, což může představovat snížení clearance látky při prvním průchodu gastrointestinálním traktem stejně jako játry.

Metabolismus tipranaviru v přítomnosti ritonaviru v nízké dávce je minimální. Ve studii u lidí se ^{14}C -tipranavirem (500 mg ^{14}C -tipranaviru s 200 mg ritonaviru dvakrát denně) nezměněný tipranavir převládá a představoval 98,4 % nebo více z celkové plazmatické radioaktivity v oběhu za 3, 8 nebo 12 hodin po podání dávky. V plazmě bylo nalezeno jen několik málo metabolitů a všechny ve stopovém množství (0,2 % nebo méně plazmatické radioaktivity). Ve stolici představoval většinu fekální radioaktivity nezměněný tipranavir (79,9 % fekální radioaktivity). Nejhojnějším metabolitem ve stolici byl hydroxylovaný metabolit tipranaviru se 4,9 % fekální radioaktivity (3,2 % dávky). V moči byl nalezen nezměněný tipranavir ve stopovém množství (0,5 % močové radioaktivity). Nejhojnějším močovým metabolitem byl glukuronidový konjugát tipranaviru s 11,0 % radioaktivity moče (0,5 % dávky).

Eliminace

Podání ^{14}C -tipranaviru jedincům ($n = 8$), kteří dostávali 500 mg tipranaviru s 200 mg ritonaviru dvakrát denně do dosažení rovnovážného stavu ukázalo, že většina radioaktivity (medián 82,3 %) se vylučovala stolicí, zatímco v moči byl zjištěn pouze medián 4,4 % z podané radioaktivní dávky. Navíc byla většina radioaktivity (56 %) vyloučena mezi 24 a 96 hodinami po podání dávky. Efektivní průměrný poločas eliminace tipranaviru s ritonavirem u zdravých dobrovolníků ($n = 67$) respektive

dospělých pacientů infikovaných virem HIV (n = 120) byl přibližně 4,8, respektive 6,0 hodin v rovnovážném stavu při dávce 500 mg/200 mg dvakrát denně s lehkým jídlem.

Zvláštní populace

Ačkoli údaje dostupné v tomto stádiu jsou omezené k tomu, aby umožnily konečnou analýzu, nasvědčují tomu, že farmakokinetický profil je nezměněn u starších pacientů a je srovnatelný mezi rasami. Naproti tomu hodnocení průměrných minimálních plazmatických koncentrací v ustáleném stavu na konci dávkovacího intervalu (trough concentration) po 10 až 14 hodinách po dávce ze studií RESIST-1 a RESIST-2 ukazují, že obecně ženy měly vyšší koncentrace tipranaviru než muži. Po čtyřech týdnech užívání přípravku Aptivus 500 mg s 200 mg ritonaviru (dvakrát denně) medián průměrných minimálních plazmatických koncentrací v ustáleném stavu na konci dávkovacího intervalu (trough concentration) tipranaviru byl 43,9 μmol pro ženy a 31,1 μmol pro muže. Tento rozdíl v koncentracích není opodstatněným pro úpravu dávek.

Porucha funkce ledvin

Farmakokinetika tipranaviru nebyla u pacientů s poruchou funkce ledvin studována. Avšak vzhledem k tomu, že renální clearance tipranaviru je zanedbatelná, nelze u pacientů s poruchou funkce ledvin očekávat pokles celkové tělesné clearance.

Porucha funkce jater

Ve studii srovnávající 9 pacientů s mírnou jaterní poruchou (Child-Pugh A) oproti 9 kontrolám byla farmakokinetická dispozice tipranaviru a ritonaviru po jednotlivé dávce i po opakovaných dávkách zvýšena u pacientů s poruchou funkce jater, ale ještě v rozsahu pozorovaném v klinických studiích. U pacientů s mírnou poruchou funkce jater není nutná žádná úprava dávkování, ale pacienti musí být pečlivě sledováni (viz body 4.2 a 4.4).

Vliv středně závažné (Child-Pugh B) nebo závažné (Child-Pugh C) poruchy funkce jater na farmakokinetiku tipranaviru nebo ritonaviru při opakovaných dávkách nebyl dosud hodnocen. Tipranavir je kontraindikován u středně závažné nebo závažné poruchy funkce jater (viz body 4.2 a 4.3).

Pediatrická populace

Bylo zjištěno, že perorální roztok má vyšší biologickou dostupnost než léková forma měkké tobolky.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxikologické studie na zvířatech byly provedeny u myší, potkanů a psů se samotným tipranavirem a při podávání tipranaviru spolu s ritonavirem (poměr hmotnosti 3,75 : 1) u potkanů a psů. Ve studiích s podáváním tipranaviru a ritonaviru nebyly odhaleny žádné přídatné toxikologické účinky v porovnání s účinky, které byly pozorovány v toxikologických studiích se samotným tipranavirem.

Převládajícími účinky při opakovaném podávání tipranaviru u všech toxikologicky testovaných druhů zvířat byly účinky na gastrointestinální trakt (zvracení, měkká stolice, průjem) a játra (hypertrofie). Účinky byly reverzibilní po ukončení podávání. Další změny zahrnovaly krvácení u potkanů při vysokých dávkách (specifické pro hlodavce). Krvácení pozorované u potkanů bylo spojeno s prodlouženým protrombinovým časem (PT), aktivovaným parciálním tromboplastinovým časem (APTT) a snížením některých faktorů závislých na vitamínu K. Současné podání tipranaviru s vitamínem E ve formě TPGS (tokofersolanu 1000) od 2322 IU/m² a výše vedlo u potkanů k významnému zvýšení účinků na koagulační parametry, výskytu krvácivých příhod a smrti. V předklinických studiích tipranaviru u psů nebyl pozorován účinek na koagulační parametry. Současné podání tipranaviru a vitamínu E nebylo studováno u psů.

Většina těchto účinků ve studiích toxicity při opakovaných dávkách se vyskytovala při hladinách systémové expozice, které jsou ekvivalentní nebo dokonce nižší než hladiny lidské expozice při doporučené klinické dávce.

V *in vitro* studiích za použití *in vitro* buněčného modelu s lidskými trombocyty bylo zjištěno, že tipranavir inhibuje vazbu tromboxanu A₂ a agregaci trombocytů (viz bod 4.4.), a to při hladinách odpovídajících expozici, která je pozorována u pacientů léčených kombinací Aptivus s ritonavirem. Klinický dopad těchto zjištění není znám.

Ve studii prováděné u potkanů s tipranavirem při hladinách systémové expozice (AUC) ekvivalentních lidské expozici při doporučené klinické dávce nebyly pozorovány žádné nežádoucí účinky na páření nebo fertilitu. U matek při dávkách vedoucích k hladinám systémové expozice podobným nebo nižším než po doporučené klinické dávce tipranavir neměl teratogenní účinky. U potkanů při expozicích tipranaviru při 0,8násobku lidské expozice při klinické dávce byla pozorována fetální toxicita (snížená osifikace hrudní kosti a tělesná hmotnost). Ve studiích pre- a postnatálního vývoje s tipranavirem u potkanů byla pozorována inhibice růstu mláďat při mateřských toxických dávkách blížících se 0,8násobku lidské expozice.

Studie kancerogenity tipranaviru na myších a potkanech odhalily tumorogenní potenciál specifický pro tyto druhy, který není považován za klinicky významný. Tipranavir však nevedl k žádnému projevu genetické toxicity v řadě *in vitro* a *in vivo* testů.

V perorálním roztoku Aptivus mohou být přítomny nečistoty vzniklé při degradaci (5-trifluoro-2-methylpyridinol, 5-TFMP). Vysoce purifikovaný 5-TFMP byl testován *in vitro* za použití Amesova testu reverzní mutace bakteriálních buněk a vykázal pozitivní výsledky. Proto je 5-TFMP považován za mutagen s neznámým karcinogenním potenciálem. Vzhledem k omezenému trvání léčby perorálním roztokem je klinická významnost nejistá.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Makrogol
Tokofersolan
Čištěná voda
Propylenglykol
Nasycené mono- a diacylglyceroly se středním řetězcem
Sukralosa
Máslovomátové aroma
Aroma máslového bonbónu
Kyselina askorbová

6.2 Inkompatibility

Neuplatňuje se.

6.3 Doba použitelnosti

18 měsíců.

Uchovávání během užívání: 60 dní po prvním otevření lahvičky. Je vhodné, aby si pacient zapsal datum otevření lahvičky na její štítek a/nebo krabičku.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte při teplotě 15 °C - 25 °C. Chraňte před chladem nebo mrazem.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Lahvička ze skla jantarové barvy s dvoudílným plastovým dětským bezpečnostním uzávěrem (vnější část je z polyethylenu s vysokou hustotou (HDPE), vnitřní část z polypropylenové pryskyřice s vložkou potaženou polyethylenem.

Jedno balení obsahuje 1 lahvičku s 95 ml perorálního roztoku, dále je přiložena průhledná polypropylenová 5 ml perorální stříkačka s krytem z polyethylenu o vysoké hustotě (HDPE) a průhledným adaptérem z polyethylenu o nízké hustotě (LDPE).

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Před užitím přípravku Aptivus je třeba zkontrolovat, zda je perorální roztok čirý, a zda jsou na dně lahvičky přítomny krystaly nebo jiné částičky. V lahvičce lze pozorovat malé množství krystalů. Jejich přítomnost neovlivňuje sílu nebo bezpečnost přípravku. Pokud jsou krystaly viditelné, obvykle vytváří tenkou vrstvu u dna, pokud je lahvička uchovávána ve vertikální poloze. Dávkování pomocí odměrné stříkačky zůstává přesné i v případě viditelné přítomnosti krystalů. Pokud množství krystalů tvoří více než tenkou vrstvu u dna lahvičky, nebo v případě nejistoty o množství pozorovaných krystalů, je nutno lahvičku co nejdříve vrátit k výměně. Dokud lahvička není vyměněna, musí pacient i nadále pokračovat v užívání obvyklých dávek perorálního roztoku. Pacienti musí být poučeni o pečlivém sledování výskytu krystalů.

Přesnou dávku je třeba odměřit za pomoci přiložené odměrné stříkačky a adaptéru následujícím způsobem:

1. Otevřete lahvičku stlačením uzávěru směrem dolů a jeho pootočením proti směru hodinových ručiček.
2. Sejměte kryt chránící vrchol perorální stříkačky (kryt nebude připevněn, pokud je perorální stříkačka použita poprvé), a zasuňte perorální stříkačku do adaptéru v hrdle lahvičky. Ujistěte se, že stříkačka je zasunuta pevně.
3. Obráťte lahvičku dnem vzhůru a jemně do stříkačky natáhněte požadované množství perorálního roztoku Aptivus.
4. Perorální roztok Aptivus použijte ihned. Maximální objem, který lze najednou natáhnout, je 5 ml (ekvivalent k 500 mg tipranaviru), což je maximální jednotlivá dávka pro dítě s tělesným povrchem > 1,33 m².
5. Po použití perorální stříkačky opět nasad'te kryt chránící vrchol stříkačky.

Žádné zvláštní požadavky na likvidaci.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/05/315/002

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. října 2005

Datum posledního prodloužení registrace: 19. června 2015

10. DATUM REVIZE TEXTU

07/2020

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu/>.