

ANEXA I

REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aptivus 250 mg capsule moi

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare capsulă moale conține 250 mg tipranavir

Excipient(ți) cu efect cunoscut (pe capsulă): fiecare capsulă moale conține etanol 100,0 mg, ricinoleat de macrogolglicerol 455,0 mg și sorbitol 12,6 mg. Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Capsulă moale.

Capsule gelatinoase moi, de culoare roz, alungite, inscripționate cu „TPV 250” în culoarea neagră.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, este indicat pentru terapia combinată antiretrovirală a infecției HIV-1 la adulți și adolescenți cu vârsta de minim 12 ani, cu aria suprafeței corporale (ASC) $\geq 1,3 \text{ m}^2$ sau greutatea $\geq 36 \text{ kg}$ și cu virus rezistent la multipli inhibitori de protează, tratați intensiv anterior. Aptivus trebuie utilizat numai ca parte dintr-o schemă de tratament ce are la bază o asociere de medicamente antiretrovirale, la pacienți fără alte alternative terapeutice.

Când se decide inițierea tratamentului cu Aptivus, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir, trebuie să se analizeze cu precauție tratamentul individual anterior și caracteristicile mutațiilor asociate cu diferite medicamente. Utilizarea Aptivus trebuie să țină cont de testarea genotipică sau fenotipică (atunci când este posibil) și de tratamentul anterior. Când se inițiază tratamentul cu Aptivus, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir, trebuie să se țină cont de combinațiile de mutații care pot influența negativ răspunsul virusologic la Aptivus (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

Aptivus trebuie administrat întotdeauna cu o doză mică de ritonavir ca amplificator farmacocinetic, și în asociere cu alte medicamente antiretrovirale. De aceea, înaintea inițierii tratamentului cu Aptivus trebuie citit Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru ritonavir (în special punctele despre contraindicații, atenționări și reacții adverse).

Aptivus trebuie prescris de către medici cu experiență în tratarea infecției HIV-1.

Doze

Adulți și adolescenți (cu vârsta de la 12 până la 18 ani care au ASC $\geq 1,3 \text{ m}^2$ sau greutatea $\geq 36 \text{ kg}$)
Doza recomandată de Aptivus este de 500 mg, în asociere cu 200 mg ritonavir (doza mică de ritonavir), de două ori pe zi (vezi pct. 4.4, măsuri de precauție la adolescenți).

Aria suprafeței corporale (ASC) se poate calcula astfel:

$$\text{Formula Mosteller: } ASC(m)^2 = \sqrt{\frac{\text{Înălțimea (cm)} \times \text{Greutatea (kg)}}{3600}}$$

Nu se vor administra doze de ritonavir mai mici de 200 mg, de două ori pe zi, deoarece acestea pot modifica profilul de eficacitate al asocierii.

Deoarece, în prezent, sunt disponibile numai date limitate privind eficacitatea și siguranța administrării la adolescenți (vezi pct. 5.1), este justificată o atentă monitorizare a răspunsului virusologic și al tolerabilității la acest grup de pacienți.

Doze omise

Pacienții trebuie informați cu privire la necesitatea de a lua Aptivus și ritonavir în fiecare zi așa cum a fost prescris. Dacă de la omiterea dozei au trecut mai mult de 5 ore, pacientul trebuie instruit să aștepte și apoi să ia următoarea doză de Aptivus în asociere cu ritonavir la intervalul de timp stabilit. Dacă de la omiterea dozei au trecut mai puțin de 5 ore, pacientul trebuie instruit să ia imediat doza omisă, iar apoi să ia următoarea doză de Aptivus în asociere cu ritonavir la intervalul de timp stabilit.

Vârstnici

Studiile clinice cu Aptivus nu au inclus un număr suficient de subiecți cu vârstă de 65 ani și peste, pentru a determina dacă ei răspund în mod diferit de subiecții mai tineri (vezi pct. 5.2).

În general, administrarea și monitorizarea Aptivus la persoanele în vârstă trebuie făcută cu prudență, aceasta reflectând o frecvență mai mare a scăderii funcției hepatice, renale sau cardiace și a unei boli concomitente sau a unei alte terapii (vezi pct. 4.4).

Insuficiență hepatică

Tipirnavir este metabolizat la nivel hepatic. Astfel, insuficiența hepatică poate conduce la o creștere a expunerii la Aptivus și la modificarea în sens negativ a profilului său de siguranță. De aceea, Aptivus trebuie administrat cu precauție și cu monitorizare frecventă, la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A Child-Pugh). Aptivus este contraindicat la pacienți cu insuficiență hepatică moderată sau severă (Clasa B sau C Child-Pugh) (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu insuficiență renală (vezi pct. 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea Aptivus capsule la copii cu vârsta cuprinsă între 2 și 12 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

În plus, la copiii cu vârstă sub 12 ani nu se poate realiza ajustarea adecvată a dozei cu Aptivus sub formă de capsule.

Aptivus capsule nu trebuie utilizat la pacienții copii și adolescenți cu vârsta sub 12 ani, întrucât nu există date clinice care să susțină utilizarea capsulelor la acest subgrup de copii și adolescenți.

Mod de administrare

Administrare orală

Aptivus capsule moi, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir, trebuie administrat cu alimente (vezi pct. 5.2).

Capsulele moi Aptivus trebuie înghițite întregi și nu trebuie deschise sau mestecate.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (Clasa B sau C Child-Pugh).

Este contraindicată combinația de rifampicină cu Aptivus cu administrarea concomitentă de ritonavir în doză mică (vezi pct. 4.5).

Medicamentele din plante care conțin sunătoare (*Hypericum perforatum*) din cauza riscului de scădere a concentrațiilor plasmatice și de diminuare a efectelor clinice ale tipranavirului (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă de Aptivus cu doză mică de ritonavir, cu substanțe active cu clearance dependent în mare măsură de CYP3A sau ale căror concentrații plasmatice mari se asociază cu evenimente adverse grave și/sau care pun în pericol viața. Aceste substanțe active includ antiaritmice (cum sunt amiodaronă, bepridil, chinidină), antihistaminice (cum sunt astemizol, terfenadină), derivate de ergot (cum sunt dihidreoergotamină, ergonovină, ergotamină, metilergonovină), medicamente care influențează motilitatea gastro-intestinală (cum sunt cisapridă), antipsihotice (cum sunt pimozidă, sertindol, quetiapină, lurasidonă), sedative/hipnotice (cum sunt midazolam și triazolam administrate oral) și inhibitori de HMG-CoA reductază (cum sunt simvastatină și lovastatină) (vezi pct. 4.5).

De asemenea, utilizarea antagonistului receptorilor alfa-1 adrenergici alfuzosină, și sildenafil atunci când este utilizat pentru tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare; în plus, administrarea concomitentă de Aptivus cu doză mică de ritonavir și cu medicamente cu clearance dependent în mare măsură de CYP2D6, precum antiaritmicele flecainidă, propafenonă și metoprolol recomandat în insuficiența cardiacă (vezi pct. 4.5).

Administrarea concomitentă a colchicinei cu Aptivus/ritonavir la pacienții cu insuficiență renală sau hepatică (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Aptivus trebuie administrat cu o doză mică de ritonavir pentru a se asigura efectul terapeutic al acestuia (vezi pct. 4.2). Administrarea incorectă a tipranavirului concomitent cu ritonavir determină concentrații plasmatice reduse pentru tipranavir, care pot fi insuficiente pentru a realiza efectul antiviral dorit. Pacienții trebuie instruiți în consecință.

Aptivus nu vindecă infecția cu HIV sau SIDA. Pacienții cărora li se administrează Aptivus sau oricare altă terapie antiretrovirală pot continua să dezvolte infecții oportuniste și alte complicații ale infecției cu HIV-1.

Boală hepatică

Aptivus este contraindicat la pacienții cu insuficiență hepatică moderată sau severă (Clasa Child-Pugh B sau C). În prezent sunt disponibile date limitate privind utilizarea Aptivus, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir, la pacienții infectați concomitent cu virus hepatitic B sau C. Pacienții cu hepatită cronică B sau C tratați cu terapie antiretrovirală combinată prezintă risc crescut de evenimente adverse hepatice severe și potențial letale. La această categorie de pacienți Aptivus trebuie utilizat numai dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial, și trebuie intensificată monitorizarea clinică și de laborator. În cazul terapiei antivirale concomitente pentru hepatită B sau C, vă rugăm să citiți și Rezumatul Caracteristicilor Produsului pentru aceste medicamente.

Pacienții cu insuficiență hepatică ușoară (Clasa A Child-Pugh) trebuie monitorizați atent.

Pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă, inclusiv hepatită cronică activă prezintă o frecvență crescută a anomaliilor funcției hepatice în timpul terapiei antiretrovirale combinate și trebuie monitorizați în conformitate cu recomandările standard de practică medicală. Administrarea de Aptivus / ritonavir se va întrerupe în momentul apariției semnelor de agravare a bolii hepatice la pacienții cu disfuncție hepatică preexistentă.

Administrarea de Aptivus concomitent cu o doză mică de ritonavir s-a asociat cu raportări de hepatită clinică și decompensare hepatică, inclusiv unele cazuri letale. Acestea au apărut în general la pacienții cu infecție cu HIV în stadiu avansat tratați cu medicații multiple concomitente. Se recomandă precauție când se administrează Aptivus la pacienții cu anomalii ale enzimelor hepatice sau cu antecedente de hepatită. La acești pacienți trebuie luată în considerare intensificarea monitorizării a ALAT/ASAT.

Terapia cu APTIVUS nu trebuie inițiată la pacienții cu valori ASAT/ALAT mai mari de 5 ori Limita Superioară a Normalului (LSN), la începutul tratamentului, până când valoarea inițială a ASAT/ALAT se stabilizează la mai puțin de 5 x LSN, exceptând situația când beneficiul potențial depășește riscul potențial.

Terapia cu Aptivus trebuie oprită la pacienții cu creșteri ale valorilor ASAT sau ALAT mai mari de 10 x LSVN sau care dezvoltă semne sau simptome de hepatită clinică în timpul terapiei. Dacă se identifică o altă cauză (de exemplu hepatită acută cu virus A, B sau C, afecțiuni ale vezicii biliare, administrarea altor medicamente), atunci se va lua în considerare reinițierea administrării de Aptivus în cazul în care valorile ASAT/ALAT au revenit la valorile de bază ale pacientului.

Monitorizare hepatică

Monitorizarea testelor hepatice trebuie efectuată înaintea inițierii terapiei, după două, patru și apoi la fiecare patru săptămâni timp de 24 săptămâni, și apoi la fiecare opt până la douăsprezece săptămâni. Intensificarea monitorizării (adică înainte de inițierea tratamentului, apoi la fiecare două săptămâni în timpul primelor trei luni de tratament și apoi lunar până la 48 săptămâni, și apoi la fiecare opt până la douăsprezece săptămâni) este justificată când Aptivus și doza mică de ritonavir se administrează la pacienți cu valori crescute ale ASAT și ALAT, insuficiență hepatică ușoară, hepatită cronică B sau C sau altă boală hepatică subiacentă.

Tratamentul pacienților netratați anterior

Într-un studiu efectuat la pacienți adulți, netratați anterior cu antiretrovirale, tratamentul cu tipranavir 500 mg și ritonavir 200 mg de două ori pe zi, comparativ cu lopinavir/ritonavir, a fost asociat cu un număr în exces a cazurilor de creștere semnificativă (grad 3 și 4) a concentrațiilor transaminazelor fără a fi asociat cu un beneficiu terapeutic (tendință spre o eficacitate mai redusă). De aceea, acest studiu a fost întrerupt prematur după 60 săptămâni.

De aceea, nu se va administra tipranavir împreună cu ritonavir în tratamentul pacienților netratați anterior (vezi pct. 4.2).

Insuficiență renală

Deoarece clearance-ul renal al tipranavirului este neglijabil, nu sunt de așteptat concentrații plasmatice crescute la pacienți cu insuficiență renală.

Hemofilie

La pacienții cu hemofilie tip A și B tratați cu inhibitori de protează s-a raportat creșterea frecvenței hemoragiilor, inclusiv hematoame cutanate spontane și hemartroze. La unii pacienți s-a administrat suplimentar factor VIII. La peste jumătate din cazurile raportate, în cazul întreruperii prealabile a tratamentului cu inhibitori de protează, acesta a fost continuat sau a fost reluat. S-a stabilit o relație cauzală, deși mecanismul de acțiune nu a fost elucidat. Astfel, pacienții hemofilici trebuie informați despre posibilitatea creșterii frecvenței hemoragiilor.

Hemoragie

Pacienții din studiul RESIST la care s-a administrat Aptivus împreună cu ritonavir au prezentat tendința unui risc crescut de hemoragie; la 24 săptămâni riscul relativ a fost de 1,98 (95% ÎÎ=1,03, 3,80). După 48 săptămâni riscul relativ a scăzut la 1,27 (95% ÎÎ=0,76, 2,12). Nu a existat un model al evenimentelor hemoragice și nici o diferență între grupurile de tratament în ceea ce privește parametrii de coagulare. Semnificația acestor rezultate este monitorizată în continuare.

S-a raportat hemoragie intracraniană (HIC) letală și care nu este letală la pacienți tratați cu Aptivus, marea lor majoritate cu alte afecțiuni sau tratați concomitent cu alte medicamente, care pot determina sau contribui la apariția acestor evenimente. Cu toate acestea, în anumite cazuri, nu poate fi exclus rolul medicamentului Aptivus. În general, nu s-a observat un model anormal al parametrilor hematologici sau ai coagulării sau care preced apariția unei hemoragii intracraniene (HIC). Cu toate acestea, în supravegherea pacienților tratați cu Aptivus nu este indicată în prezent determinarea de rutină a parametrilor coagulării.

La pacienții infectați cu HIV în stadiu avansat/SIDA, cum sunt cei tratați cu Aptivus în studii clinice, s-a observat anterior un risc crescut de apariție a hemoragiei intracraniene.

Experimentele *in-vitro* la om au arătat că Aptivus inhibă agregarea plachetară la concentrații concordante cu expunerea la pacienții tratați cu Aptivus împreună cu ritonavir.

La șobolani, administrarea concomitentă a vitaminei E sporește efectul tipranavirului de sângerare (vezi pct. 5.3 Date preclinice de siguranță).

Tipranavir, administrat concomitent cu ritonavir, trebuie utilizat cu prudență la pacienți cu risc crescut de sângerare după traumatisme, după o intervenție chirurgicală sau din cauza altor afecțiuni sau care sunt tratați cu medicamente cunoscute pentru riscul crescut de sângerare, cum sunt antiagregantele plachetare și anticoagulatele sau care iau suplimentar vitamina E. Pe baza limitelor de expunere disponibile din observațiile în studiile clinice, nu se recomandă administrarea concomitentă la pacienți a mai mult de 1200 UI vitamina E pe zi.

Greutate corporală și parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale, a concentrației lipidelor plasmatice și a glicemiei. Astfel de modificări pot fi parțial asociate cu controlul asupra bolii și cu stilul de viață. În cazul creșterii valorilor de lipide, în unele cazuri există dovezi ale acestui efect ca urmare a administrării tratamentului, în timp ce pentru creșterea greutății corporale nu există dovezi convingătoare cu privire la administrarea unui medicament specific. Monitorizarea lipidelor plasmatice și a glicemiei se realizează în conformitate cu protocoalele terapeutice stabilite pentru tratamentul infecției cu HIV. Tulburările lipidice trebuie tratate adecvat din punct de vedere clinic.

Sindromul reactivării imune

În momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC) la pacienți infectați cu HIV cu deficiență imună severă poate apărea o reacție inflamatorie la agenții patogeni asimptomatici sau oportuniști reziduali, care să determine afecțiuni clinice grave sau agravarea simptomelor. În mod tipic, astfel de reacții s-au observat în primele câteva săptămâni sau luni de la inițierea TARC. Exemple relevante sunt retinita cu citomegalovirus, infecțiile generalizate și/sau de focar cu micobacterii și pneumonie cu pneumocystis. Orice simptome inflamatorii trebuie evaluate și, la nevoie, tratate corespunzător. În plus, în studiile clinice cu Aptivus, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir s-a observat reactivarea herpes simplex și a herpes zoster.

De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului.

Erupție cutanată tranzitorie

S-au raportat erupții cutanate tranzitorii ușoare până la moderate, inclusiv urticarie, erupții maculopapulare și fotosensibilitate la subiecții la care s-a administrat Aptivus concomitent cu o doză mică de ritonavir. În studiile clinice de fază III, la 48 săptămâni s-au observat diferite tipuri de erupții cutanate la 15,5% dintre bărbații și 20,5% dintre femeile la care s-a administrat Aptivus concomitent cu o doză mică de ritonavir. În plus, într-un studiu clinic de interacțiune la femei sănătoase voluntare la care s-a administrat o doză unică de etinil estradiol urmată de administrarea de Aptivus concomitent cu o doză mică de ritonavir, 33% dintre paciente au dezvoltat erupții cutanate. S-au raportat erupții cutanate asociate cu durere sau rigiditate articulară, edem glotic sau prurit generalizat atât la bărbații cât și la femeile la care s-a administrat Aptivus concomitent cu o doză mică de ritonavir. Frecvența cu care s-au raportat erupții cutanate (de toate gradele, din orice cauză) în studii cu durată de 48 săptămâni efectuate la copii și adolescenți, a fost mai mare decât cea raportată la pacienții adulți.

Osteonecroză

Cu toate că etiologia este considerată a fi multifactorială (incluzând utilizarea de corticosteroizi, consumul de alcool, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut), s-au raportat cazuri de osteonecroză mai ales la pacienții cu boală HIV avansată și/sau expunere îndelungată la terapie combinată antiretrovirală (TARC). Pacienții trebuie îndrumați să ceară sfatul medicului în cazul în care prezintă artralgii, redoare articulară sau dificultate la mișcare.

Interacțiuni

Profilul privind interacțiunile tipranavir, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir este complex. Sunt descrise mecanismele și mecanismele potențiale care contribuie la profilul privind interacțiunea tipranavir (vezi pct. 4.5).

Abacavir și zidovudină

Utilizarea Aptivus administrat cu o doză mică de ritonavir, concomitent cu zidovudină sau abacavir determină scăderea semnificativă a concentrațiilor plasmatice ale acestor inhibitori nucleozidici de revers transcriptază (INRT). De aceea, utilizarea concomitentă a zidovudinei sau abacavirului cu Aptivus, administrat cu o doză mică de ritonavir, nu este recomandată decât dacă nu sunt disponibili alți INRT pentru tratarea pacientului (vezi pct. 4.5).

Inhibitori de protează

Utilizarea concomitentă de Aptivus, administrat cu o doză mică de ritonavir, cu inhibitorii de protează amprenavir, lopinavir sau saquinavir (administrați fiecare concomitent cu o doză mică de ritonavir) într-un regim terapeutic dublu-potențat, determină scăderi semnificative ale concentrațiilor plasmatice ale acestor inhibitori de protează. Când Aptivus, administrat cu o doză mică de ritonavir, s-a asociat cu atazanavir, s-a observat o scădere semnificativă a concentrațiilor plasmatice de atazanavir și o creștere importantă a concentrațiilor plasmatice de Aptivus și ritonavir. (vezi pct. 4.5). În prezent nu sunt disponibile date privind interacțiunile tipranavir, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir, cu alți inhibitori de protează, cu excepția celor enumerați. De aceea, nu se recomandă asocierea inhibitorilor de protează cu tipranavir, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir.

Contraceptive orale și estrogeni

Deoarece concentrațiile de etinil estradiol pot fi scăzute, nu se recomandă asocierea acestuia cu Aptivus, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir. Trebuie utilizate măsuri contraceptive alternative sau suplimentare în cazul administrării contraceptivelor orale pe bază pe estrogeni concomitent cu Aptivus administrat cu o doză mică de ritonavir (vezi pct. 4.5). Paciente care utilizează estrogeni ca terapie de substituție hormonală trebuie monitorizate clinic pentru evidențierea deficitului de estrogeni. Femeile care utilizează estrogeni pot prezenta un risc crescut de erupții cutanate mai puțin grave.

Anticonvulsivante

Se va recomanda cu precauție utilizarea de carbamazepină, fenobarbital și fenitoină. Este posibil ca Aptivus să fie mai puțin eficient datorită concentrației plasmatice scăzute de Aptivus în cazul administrării concomitente cu aceste medicamente (vezi pct. 4.5).

Halofantrina, lumefantrina

Din cauza profilului lor metabolic și al riscului inerent de inducere a torsadei vârfulor, nu se recomandă administrarea de halofantrina și lumefantrina cu Aptivus administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir (vezi pct. 4.5).

Disulfiram/metronidazol

Capsulele moi de Aptivus conțin alcool etilic (7% etanol, adică 100 mg pe capsulă sau până la 200 mg pe doză), care poate produce reacții disulfiram când se administrează concomitent cu disulfiramul sau alte medicamente care produc această reacție (de exemplu metronidazol).

Fluticazonă

Nu se recomandă utilizarea concomitentă de tipranavir, administrat cu o doză mică de ritonavir și a fluticazonei sau a altor glucocorticoizi care sunt metabolizați de către CYP3A4, decât dacă beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul apariției efectelor corticosteroide sistemice, inclusiv sindromul Cushing și supresia corticosuprarenalei (vezi pct. 4.5).

Atorvastatină

tipranavir, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir, crește concentrațiile plasmatice ale atorvastatinei (vezi pct. 4.5). Asocierea nu este recomandată. Trebuie avuți în vedere alți inhibitori de HMG-CoA reductază precum pravastatină, fluvastatină sau rosuvastatină (vezi pct. 4.5). Cu toate acestea, dacă atorvastatina este esențială pentru tratamentul pacientului, acesta trebuie să înceapă cu cea mai mică doză și este necesară o monitorizare atentă.

Omeprazol și alți inhibitori de pompă protonică

Administrarea concomitentă a Aptivus împreună cu ritonavir cu omeprazol, esomeprazol sau cu alți inhibitori de pompă protonică nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Colchicină

La pacienții cu funcție renală și hepatică normală, o reducere a dozei de colchicină sau o întrerupere a tratamentului cu colchicină este recomandată în cazul administrării concomitente (vezi pct. 4.5).

Salmeterol

Utilizarea concomitentă de salmeterol și Aptivus, administrate concomitent cu o doză mică de ritonavir, nu este recomandată (vezi pct. 4.5).

Bosentan

Din cauza hepatotoxicității semnificative a bosentan și a potențialului de creștere a toxicității hepatice asociate Aptivus, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir, nu este recomandată această asociere.

Atenționări legate de anumiți excipienți

Aptivus capsule moi conține ricinoleat de macrogolglicerol, care poate produce tulburări gastrice și diaree.

Acest medicament conține 100 mg de alcool (etanol) per fiecare capsulă. Cantitatea per 250 mg din acest medicament (adică o capsulă) este echivalentă cu mai puțin de 3 ml bere sau 1 ml vin. Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va determina vreun efect semnificativ.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Profilul de interacțiune al Aptivus, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir, este complex și necesită atenție specială în asociere cu alte antiretrovirale.

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

Profilul metabolic al tipranavirului

Tipranavirul este un substrat, un inductor și un inhibitor al izoenzimei CYP3A a citocromului P450. Când se administrează concomitent cu ritonavir în doza recomandată (vezi pct. 4.2), există o inhibiție netă a izoenzimei CYP3A a citocromului P450. Administrarea concomitentă de Aptivus cu doză mică de ritonavir și cu medicamente metabolizate în principal prin intermediul CYP3A poate conduce la modificarea concentrațiilor plasmatice ale tipranavirului sau a altor medicamente, putând influența negativ efectele terapeutice și reacțiile adverse (vezi mai jos lista și detaliile cu medicamentele considerate). Medicamentele contraindicate în special din cauza importanței previzibile a interacțiunilor și datorită potențialului de apariție a reacțiilor adverse grave sunt detaliate la acest punct și sunt enumerate la pct. 4.3.

A fost efectuat un studiu cu un amestec de medicamente administrate simultan la 16 voluntari sănătoși care au primit de două ori pe zi tipranavir 500 mg împreună cu ritonavir 200 mg capsule timp de 10 zile pentru a evalua efectul net asupra activității hepatice a CYP1A2 (cafeină), 2C9 (warfarină), 2D6 (dextrometorfan), și pentru CYP3A4 (midazolam) și P-glicoprotein (gp-P) (digoxină) hepato-intestinale. La starea de echilibru, a existat o inducere semnificativă a CYP1A2 și o inducere minoră a CYP2C9. S-a observat inhibarea puternică a activității CYP2D6, și a celor CYP 3A4 hepato-intestinale. Activitatea gp-P este inhibată puternic după administrarea primei doze, însă s-a observat o inducere minoră la starea de echilibru. Recomandările practice care derivă din acest studiu sunt menționate mai jos.

În studiile efectuate pe microzomi hepatici umani s-a evidențiat că tipranavirul este un inhibitor al CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 și CYP 2D6. Efectul potențial net al tipranavirului împreună cu al ritonavirului asupra CYP 2D6 este inhibarea, deoarece ritonavirul este de asemenea un inhibitor al CYP 2D6. Efectul net *in vivo* al tipranavirului împreună cu al ritonavirului asupra CYP 1A2, CYP 2C9 și CYP 2C19 observat într-un studiu preliminar, indică un potențial de inducere al Aptivus /ritonavir asupra CYP1A2, și, într-o mai mică măsură, asupra CYP2C9 și Pgp după câteva zile de tratament. Nu sunt disponibile date care să indice dacă tipranavirul inhibă sau induce glucuronozil transferazele și dacă tipranavirul induce CYP 1A2, CYP 2C9 și CYP 2C19.

Studiile *in vitro* arată că tipranavirul este un substrat și, de asemenea, un inhibitor al gp-P.

Este dificil de prevăzut efectul net al Aptivus administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir asupra biodisponibilității orale și asupra concentrațiilor plasmatice ale medicamentelor care sunt substraturi duble ale CYP 3A și gp-P. Efectul net variază în funcție de afinitatea relativă pentru CYP3A și gp-P a substanței administrate concomitent și de gradul metabolizării intestinale de prim-pasaj/efluxului.

Administrarea concomitentă de Aptivus cu medicamente care induc CYP 3A și/sau gp-P poate scădea concentrațiile de Aptivus și poate reduce efectul terapeutic al acestuia (vezi mai jos lista și detaliile medicamentelor considerate). Administrarea concomitentă de Aptivus cu medicamente care inhibă gp-P poate crește concentrațiile plasmatice ale tipranavirului.

Interacțiunile cunoscute și teoretice între medicamentele antiretrovirale și non-antiretrovirale sunt enumerate în tabelul de mai jos.

Tabelul interacțiunilor

Interacțiunile între Aptivus și medicamentele administrate concomitent sunt enumerate în tabelul de mai jos, după cum urmează: creșterea este indicată prin semnul “↑”, scăderea prin semnul “↓”, nici o modificare prin semnul “↔”, o dată pe zi “QD”, de două ori pe zi “BID”, concentrația la finalul intervalului de dozare “C_τ”).

În cazul în care nu au existat alte indicații, studiile detaliate mai jos s-au desfășurat cu doza recomandată de Aptivus /r (de exemplu 500/200 mg de două ori pe zi). Cu toate acestea, unele studii privind interacțiunea farmacocinetică nu s-au desfășurat cu doza recomandată. Cu toate acestea, rezultatele multora dintre aceste studii de interacțiune pot fi extrapolate la doza recomandată, deoarece dozele administrate (de exemplu TPV/r 500/100 mg, TPV/r 750/200 mg) au reprezentat extreme ale inducției și inhibiției enzimelor hepatice și au fost în jurul dozei recomandate de Aptivus /r.

Medicamente conform Clasei Terapeutice	Interacțiune Modificarea medie geometrică (%)	Recomandări privind administrarea concomitentă
Antiinfecțioase		
Antiretrovirale		
Inhibitori nucleozidici și nucleotidici ai reverstranscriptazei (INRT)		
Deoarece nu există un impact semnificativ al analogilor nucleozidici și nucleotidici asupra sistemului enzimatic P450, nu este necesară modificarea dozei de Aptivus la administrarea concomitentă cu aceste medicamente.		
Abacavir 300 mg de două ori pe zi (TPV/r 750/100 mg de două ori pe zi)	Abacavir C _{max} ↓ 46% Abacavir ASC ↓ 36% Nu a fost stabilită relevanța clinică a acestei scăderi, dar este posibil să scadă eficacitatea abacavirului. Mecanism necunoscut.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, împreună cu abacavir cu excepția cazului în care nu sunt disponibili alți INRT corespunzători schemei terapeutice a pacientului. În astfel de cazuri, nu se recomandă modificarea dozei de abacavir (vezi pct. 4.4).
Didanozină 200 mg de două ori pe zi, ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg de două ori pe zi) – 125 mg de două ori pe zi, < 60 kg (TPV/r 750/100 mg de două ori pe zi)	Didanozină C _{max} ↓ 43% Didanozină ASC ↓ 33% Didanozină C _{max} ↓ 24% Didanozină ASC ↔ Nu a fost stabilită relevanța clinică a acestei scăderi a concentrației didanozinei. Mecanism necunoscut.	Administrarea formulărilor gastrorezistente de didanozină și a capsulelor moi de Aptivus, administrate concomitent cu doze mici de ritonavir, trebuie făcută separat, la cel puțin 2 ore diferență, pentru a evita incompatibilitatea dintre formele farmaceutice.
Emtricitabină Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea.	Posibile interacțiuni cu transportorii renali nu pot fi complet excluse.	Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții cu funcție renală normală. În cazul administrării concomitente de emtricitabină și Aptivus/ritonavir, funcția renală trebuie evaluată înainte de inițierea administrării concomitente.
Lamivudină 150 mg de două ori pe zi (TPV/r 750/100 mg de două ori pe zi)	Nu a fost observată nicio interacțiune clinică semnificativă.	Nu este necesară modificarea dozei.

Stavudină 40 mg de două ori pe zi \geq 60 kg 30 mg de două ori pe zi < 60 kg (TPV/r 750/100 mg de două ori pe zi)	Nu a fost observată nicio interacțiune clinică semnificativă.	Nu este necesară modificarea dozei.
Zidovudină 300 mg de două ori pe zi (TPV/r 750/100 mg de două ori pe zi)	Zidovudină C_{max} \downarrow 49% Zidovudină ASC \downarrow 36% Nu a fost stabilită relevanța clinică a acestei scăderi, dar este posibil să scadă eficacitatea zidovudinei. Mecanism necunoscut.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, împreună cu zidovudină, cu excepția cazului în care nu sunt disponibili alți INRT corespunzători schemei terapeutice a pacientului. În astfel de cazuri, nu se recomandă modificarea dozei de zidovudină (vezi pct. 4.4).
Tenofovir 300 mg o dată pe zi (TPV/r 750/200 mg de două ori pe zi)	Nu a fost observată nicio interacțiune clinică semnificativă.	Nu este necesară modificarea dozei.
Inhibitori non-nucleozidici ai reverstranscriptazei (INNRT)		
Efavirenz 600 mg o dată pe zi	Nu a fost observată nicio interacțiune clinică semnificativă.	Nu este necesară modificarea dozei.
Etravirină	Etravirină C_{max} \downarrow 71% Etravirină ASC \downarrow 76% Etravirină C_{min} \downarrow 82% Utilizarea concomitentă cu Aptivus/ritonavir a determinat o scădere a expunerii la etravirină care poate afecta semnificativ răspunsul virologic la etravirină.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de etravirină și Aptivus/ritonavir.
Nevirapină Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea.	Datele limitate disponibile dintr-un studiu clinic de fază IIa la pacienți infectați cu HIV sugerează că nu este așteptată nicio interacțiune semnificativă între nevirapină și TPV/r. Mai mult, un studiu în care au fost administrate TPV/r și un alt INNRT (efavirenz) nu a arătat nicio interacțiune relevantă clinic (vezi mai sus).	Nu este necesară modificarea dozei.
Rilpivirină Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea.	Utilizarea concomitentă a rilpivirinei cu unii inhibitori de protează potențați cu ritonavir a demonstrat o creștere a concentrațiilor plasmatice de rilpivirină.	Se recomandă monitorizarea atentă a semnelor de toxicitate la rilpivirină și posibila ajustare a dozei de rilpivirină la administrarea concomitentă de Aptivus/ritonavir.

Inhibitori de protează (IP)		
<u>În conformitate cu ghidurile terapeutice actuale, în general, nu se recomandă terapia duală cu inhibitori de protează.</u>		
Amprenavir/ritonavir 600/100 mg de două ori pe zi	<p>Amprenavir C_{\max} ↓ 39% Amprenavir ASC ↓ 44% Amprenavir C_{\min} ↓ 55%</p> <p>Nu a fost stabilită relevanța clinică a acestei scăderi a concentrației de amprenavir.</p> <p>Mecanism necunoscut.</p>	<p>Nu se recomandă administrarea concomitentă de Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, împreună cu amprenavir/ritonavir.</p> <p>Totuși, dacă această combinație este considerată necesară, se recomandă neapărat o monitorizare a concentrațiilor plasmatice de amprenavir (vezi pct. 4.4).</p>
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg o dată pe zi (TPV/r 500/100 mg de două ori pe zi)	<p>Atazanavir C_{\max} ↓ 57% Atazanavir ASC ↓ 68% Atazanavir C_{\min} ↓ 81%</p> <p>Mecanism necunoscut.</p> <p>Tipranavir C_{\max} ↑ 8% Tipranavir ASC ↑ 20% Tipranavir C_{\min} ↑ 75%</p> <p>Activitatea CYP 3A4 este inhibată de atazanavir/ritonavir și indusă de Aptivus /r.</p>	<p>Nu se recomandă administrarea concomitentă de Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, împreună cu atazanavir/ritonavir.</p> <p>Totuși, dacă această combinație este considerată necesară, se recomandă o monitorizare atentă a siguranței tipranavirului și neapărat o monitorizare a concentrațiilor plasmatice de atazanavir vir (vezi pct. 4.4).</p>
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg de două ori pe zi	<p>Lopinavir C_{\max} ↓ 47% Lopinavir ASC ↓ 55% Lopinavir C_{\min} ↓ 70%</p> <p>Nu a fost stabilită relevanța clinică a acestei scăderi a concentrației de lopinavir</p> <p>Mecanism necunoscut.</p>	<p>Nu se recomandă administrarea concomitentă de Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, împreună cu lopinavir/ritonavir.</p> <p>Totuși, dacă această combinație este considerată necesară, se recomandă neapărat o monitorizare a concentrațiilor plasmatice de lopinavir (vezi pct. 4.4).</p>
Saquinavir/ritonavir 600/100 mg o dată pe zi	<p>Saquinavir C_{\max} ↓ 70% Saquinavir ASC ↓ 76% Saquinavir C_{\min} ↓ 82%</p> <p>Nu a fost stabilită relevanța clinică a acestei scăderi a concentrației de saquinavir.</p> <p>Mecanism necunoscut.</p>	<p>Nu se recomandă administrarea concomitentă de Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, împreună cu saquinavir/ritonavir.</p> <p>Totuși, dacă această combinație este considerată necesară, se recomandă neapărat o monitorizare a concentrațiilor plasmatice de saquinavir (vezi pct. 4.4).</p>
Inhibitori de protează, alții decât cei enumerați mai sus	În prezent, nu sunt disponibile date privind interacțiunile dintre tipranavir, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, cu alți inhibitori de	Nu se recomandă asocierea cu Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir (vezi pct. 4.4).

	protează, în afara celor enumerați mai sus.	
Inhibitori de fuziune		
Enfuvirtidă Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea.	În studii în care tipranavir, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, a fost administrat cu sau fără enfuvirtidă, s-a observat că la starea de echilibru concentrațiile plasmatice minime de tipranavir la pacienți cărora li s-a administrat enfuvirtidă au fost cu 45% mai mari, comparativ cu pacienții cărora nu li s-a administrat enfuvirtidă. Nu sunt disponibile informații referitoare la parametrii ASC și C_{max} . Practic, nu se așteaptă apariția unei interacțiuni farmacocinetice și interacțiunea nu a fost confirmată printr-un studiu controlat de interacțiune.	Impactul clinic al datelor observate, în special referitoare la profilul de siguranță al tipranavir împreună cu ritonavir, rămâne necunoscut. Cu toate acestea, datele clinice disponibile din studiul clinic RESIST nu sugerează nicio modificare semnificativă a profilului de siguranță al tipranavir/ritonavir, atunci când se administrează concomitent cu enfuvirtidă, comparativ cu pacienții tratați cu tipranavir/ritonavir fără enfuvirtidă.
Inhibitori ai integraziei de transfer		
Raltegravir 400 mg de două ori pe zi	Raltegravir C_{max} ↔ Raltegravir ASC ₀₋₁₂ ↔ Raltegravir C ₁₂ : ↓ 45% În pofida unei reduceri de aproape jumătate din C ₁₂ , studiile clinice anterioare nu au dovedit afectarea rezultatului. Se presupune că mecanismul de acțiune este inducția glucuronozidtransferazelor de tipranavir/r.	Nu se recomandă, în mod deosebit, o ajustare a dozei atunci când Aptivus/ritonavir se administrează în asociere cu raltegravir 400 mg de două ori pe zi. Pentru alte doze de raltegravir citiți informațiile referitoare la medicament relevante pentru raltegravir.
Dolutegravir 50 mg o dată pe zi	Dolutegravir ↓ ASC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% (inducerea enzimelor UGT1A1 și CYP3A)	Doza recomandată de dolutegravir la adulți este de 50 mg de două ori pe zi, în contextul administrării concomitente cu tipranavir/ritonavir. În prezența rezistenței la clasa inhibitorilor de integrază, această asociere trebuie evitată (vezi RCP-ul dolutegravir).

Potențator farmacocinetic		
Cobicistat și medicamente care conțin cobicistat	Atunci când se administrează concomitent, expunerile la tipranavir și la cobicistat sunt semnificativ mai mici comparativ cu cea a tipranavirului, atunci când este potențat cu o doză mică de ritonavir.	Aptivus/ritonavir nu trebuie administrat concomitent cu cobicistat sau cu medicamente care conțin cobicistat.
Antifungice		
Fluconazol 200 mg o dată pe zi (Ziua 1) apoi 100 mg o dată pe zi	Fluconazol ↔ Tipranavir C_{max} ↑ 32% Tipranavir ASC ↑ 50% Tipranavir C_{min} ↑ 69% Mecanism necunoscut	Nu se recomandă modificarea dozei. Nu se recomandă administrarea de fluconazol în doze >200 mg pe zi.
Itraconazol Ketoconazol Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea.	Pe baza considerațiilor teoretice, este de așteptat ca tipranavir, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, să crească concentrațiile de itraconazol sau de ketoconazol. Pe baza considerațiilor teoretice, concentrațiile de tipranavir sau ritonavir pot crește după administrarea concomitentă cu itraconazol sau ketoconazol.	Itraconazolul sau ketoconazolul trebuie utilizate cu prudență (nu se recomandă doze >200 mg pe zi).
Voriconazol Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea.	Datorită multiplelor sisteme de izoenzime CYP implicate în metabolizarea voriconazolului, este dificil de prezis o interacțiune cu tipranavir, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir.	Pe baza interacțiunii cunoscute dintre voriconazol cu doze mici de ritonavir (vezi RCP-ul voriconazol), trebuie evitată administrarea concomitentă dintre tipranavir/r și voriconazol, cu excepția cazului în care o evaluare a raportului beneficiu/risc pentru pacient justifică utilizarea voriconazolului.

Medicamente utilizate în tratamentul gutei		
Colchicină Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea.	<p>Pe baza considerațiilor teoretice, concentrațiile de colchicină pot crește după administrarea de tipranavir, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir, ca urmare a inhibării CYP3A tipranavir/ritonavir și a inhibării gp-P. Cu toate acestea, o scădere a concentrațiilor de colchicină nu poate fi exclusă, deoarece ambele tipranavir și ritonavir inhibă potențialul de inducere față de CYP3A și P-gp.</p> <p>Colchicina este un substrat al CYP3A4 și al gp-P (un transportor de eflux intestinal).</p>	<p>O reducere a dozei de colchicină sau întreruperea tratamentului cu colchicină este recomandată la pacienții cu funcție renală sau hepatică normală dacă este necesar tratamentul cu Aptivus/ritonavir (vezi pct. 4.4).</p> <p>La pacienții cu insuficiență renală sau hepatică administrarea concomitentă de colchicină la pacienți tratați cu Aptivus/ritonavir este contraindicată (vezi pct. 4.3).</p>
Antibiotice		
Claritromicină 500 mg de două ori pe zi	<p>Claritromicină C_{max} ↔ Claritromicină ASC ↑ 19% Claritromicină C_{min} ↑ 68%</p> <p>14-OH-claritromicină C_{max} ↓ 97% 14-OH- claritromicină ASC ↓ 97% 14-OH- claritromicină C_{min} ↓ 95%</p> <p>Tipranavir C_{max} ↑ 40% Tipranavir ASC ↑ 66% Tipranavir C_{min} ↑ 100%</p> <p>Inhibarea acțiunii CYP 3A4 de către tipranavir /r și a gp-P (un transportor de eflux intestinal) este inhibată de claritromicină.</p>	<p>În timp ce modificările parametrilor claritromicinei nu sunt considerate relevante din punct de vedere clinic, scăderea ASC a metabolitului 14-OH trebuie luată în considerare în tratamentul infecțiilor produse de <i>Haemophilus influenzae</i>, unde cel mai activ este metabolitul 14-OH. Creșterea C_{min} a tipranavirului poate fi relevantă din punct de vedere clinic. Pacienții tratați cu claritromicină în doze mai mari de 500 mg de două ori pe zi, trebuie să fie atenți la monitorizarea privind apariția unor semne de supradoză cu claritromicină și tipranavir. La pacienți cu insuficiență renală, se va lua în considerare reducerea dozei de claritromicină (vezi prospectele cu informații despre medicament pentru claritromicină și ritonavir).</p>
Rifabutină 150 mg o dată pe zi	<p>Rifabutină C_{max} ↑ 70% Rifabutină ASC ↑ 190% Rifabutină C_{min} ↑ 114%</p> <p>25-O-dezacetilrifabutină C_{max} ↑ de 3,2 ori 25-O-dezacetilrifabutină AUC ↑ de 21 ori 25-O-dezacetilrifabutină C_{min} ↑ de 7,8 ori</p> <p>Inhibarea acțiunii CYP 3A4 de către tipranavir/r</p>	<p>Se recomandă scăderea dozei de rifabutină cu cel puțin 75% din doza uzuală de 300 mg pe zi (adică, administrarea în zile alternative a dozelor de 150 mg, sau de trei ori pe săptămână). Pacienții tratați cu rifabutină împreună cu Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, trebuie atenți la monitorizarea, pentru apariția de reacții adverse asociate terapiei cu rifabutină. Poate fi necesară o reducere suplimentară a dozei.</p>

	Nu au fost observate modificări semnificative clinic ale parametrilor farmacocinetici ai tipranavir.	
Rifampicină	Administrarea concomitentă a inhibitorilor de protează cu rifampicină, scade semnificativ concentrațiile inhibitorilor de protează. În cazul administrării de tipranavir, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, împreună cu rifampicină, sunt de așteptat să apară concentrații de tipranavir mai mici decât cele optime, care pot produce o scădere a răspunsului virusologic și o posibilă rezistență la tipranavir.	Este contraindicată administrarea de Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, împreună cu rifampicină (vezi pct. 4.3). Trebuie luată în considerare administrarea unui alt antimicobacterial cum este rifabutina.
Antimalarice		
Halofantrină Lumefantrină Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea.	Pe baza considerațiilor teoretice, se așteaptă ca tipranavir, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, să crească concentrațiile plasmatice de halofantrină și de lumefantrină. Inhibarea acțiunii CYP 3A4 de către tipranavir/r	Datorită profilului lor metabolic și a riscului inerent de inducere a torsadei vârfurilor, nu se recomandă administrarea de halofantrină și lumefantrină împreună cu Aptivus administrat concomitent cu doze mici de ritonavir (vezi pct. 4.4).
Anticonvulsivante		
Carbamazepină 200 mg de două ori pe zi	Carbamazepină totală* C_{max} ↑ 13% Carbamazepină totală* ASC ↑ 16% Carbamazepină totală* C_{min} ↑ 23% *Carbamazepină totală = suma carbamazepinei și a epoxi-carbamazepinei (ambele componente sunt farmacologic active). Nu se așteaptă ca mărirea valorilor parametrilor farmacocinetici totali ai carbamazepinei să aibe consecințe clinice. Tipranavir C_{min} ↓ 61 % (comparativ cu datele anterioare) Scăderea concentrațiilor plasmatice de tipranavir poate determina reducerea eficacității.	Carbamazepina trebuie utilizată cu atenție împreună cu Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir. Doze mai mari de carbamazepină (> 200 mg) pot produce scăderi și mai mari ale concentrațiilor plasmatice de tipranavir (vezi pct. 4.4).

	Carbamazepina are efect inductor enzimatic asupra CYP3A4.	
Fenobarbital Fenitoină Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea.	Fenobarbitalul și fenitoina induc CYP3A4.	Fenobarbitalul și fenitoina trebuie utilizate cu atenție împreună cu Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir (vezi pct. 4.4).
Antispastice		
Tolterodină Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea.	Pe baza considerațiilor teoretice, se așteaptă ca tipranavir, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, să crească concentrațiile plasmatice de tolterodină. Inhibarea acțiunii CYP 3A4 și a CYP 2D6 de către tipranavir/r	Nu se recomandă administrarea concomitentă.
Antagoniști ai receptorilor endotelinei		
Bosentan	Pe baza considerațiilor teoretice, concentrațiile de bosentan pot crește după administrarea concomitentă de tipranavir și o doză mică de ritonavir. Inhibarea activității CYP3A4 și a CYP2D6 de către tipranavir/r.	Nu se recomandă administrarea concomitentă de bosentan și Aptivus în asociere cu o doză mică de ritonavir (vezi pct. 4.4).
Inhibitori ai HMG CoA reductazei		
Atorvastatină 10 mg o dată pe zi	Atorvastatină C_{max} ↑ de 8,6 ori Atorvastatină ASC ↑ de 9,4 ori Atorvastatină C_{min} ↑ de 5,2 ori Tipranavir ↔ Inhibarea acțiunii CYP 3A4 de către tipranavir/r	Nu se recomandă administrarea concomitentă de atorvastatină împreună Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir. Trebuie luați în considerare alți inhibitori ai HMG-CoA reductazei, de exemplu pravastatină, fluvastatină sau rosuvastatină (vezi de asemenea pct. 4.4 și recomandările privind rosuvastatina și pravastatina). În cazurile în care administrarea concomitentă este necesară, nu trebuie depășită doza de 10 mg atorvastatină. Se recomandă să se înceapă cu cea mai mică doză și este necesară o monitorizare clinică atentă (vezi pct. 4.4).
Rosuvastatină 10 mg o dată pe zi	Rosuvastatină C_{max} ↑ 123% Rosuvastatină ASC ↑ 37% Rosuvastatină C_{min} ↑ 6% Tipranavir ↔ Mecanism necunoscut.	Administrarea concomitentă de Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, împreună cu rosuvastatină, trebuie începută cu doza cea mai mică de rosuvastatină (5 mg pe zi), crescută treptat în funcție de răspunsul la tratament și

		fi însoțită de o atentă monitorizare clinică a simptomelor asociate rosuvastatinei, așa cum sunt descrise în prospectul rosuvastatinei.
Pravastatină Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea	Pe baza asemănărilor dintre pravastatină și rosuvastatină, în ceea ce privește eliminarea, combinația TRV/r poate crește concentrațiile plasmatice ale pravastatinei. Mecanism necunoscut.	Administrarea concomitentă de Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, împreună cu pravastatină, trebuie începută cu doza cea mai mică de pravastatină (10 mg pe zi), crescută treptat în funcție de răspunsul la tratament și însoțită de o atentă monitorizare clinică a simptomelor asociate pravastatinei, așa cum sunt descrise în prospectul pravastatinei.
Simvastatină Lovastatină Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea	Metabolizarea inhibitorilor HMG-CoA reductazei, simvastatina și lovastatina, este dependentă într-o foarte mare măsură de CYP3A.	Este contraindicată administrarea concomitentă de Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, împreună cu simvastatină sau lovastatină, datorită unui risc crescut de miopatie, inclusiv rabdomioliză (vezi pct. 4.3).
MEDICAMENTE DIN PLANTE MEDICINALE		
Sunătoarea (<i>Hypericum perforatum</i>) Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea	Concentrațiile plasmatice de tipranavir pot fi reduse prin administrarea concomitentă de medicamente din plante medicinale cu sunătoare (<i>Hypericum perforatum</i>). Aceasta se datorează inducției enzimelor care metabolizează medicamentul, de către sunătoare.	Medicamentele din plante medicinale care conțin sunătoare nu trebuie asociate cu Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir. Este de așteptat ca administrarea concomitentă de Aptivus împreună cu ritonavir, cu sunătoare să scadă semnificativ concentrațiile plasmatice de Aptivus și ritonavir, să determine concentrații de Aptivus mai mici decât cele eficace și să conducă la pierderea răspunsului virusologic și la o posibilă rezistență la tipranavir.
Agoniști ai receptorilor beta-adrenergici cu administrare inhalatorie		
Salmeterol	Administrarea concomitentă de tipranavir și o doză mică de ritonavir, poate avea ca rezultat un risc crescut de apariție a reacțiilor adverse cardiovasculare asociate cu salmeterol, inclusiv prelungirea intervalului QT, palpitații și tahicardie sinusală. Inhibarea activității CYP3A4 de către tipranavir/r.	Nu este recomandată administrarea concomitentă de Aptivus cu doze mici de ritonavir.

Contraceptive orale / Estrogeni		
Etinil estradiol 0,035 mg / Noretindronă 1,0 mg o dată pe zi (TPV/r 750/200 mg de două ori pe zi)	Etinil estradiol C_{max} ↓ 52% Etinil estradiol ASC ↓ 43% Mecanism necunoscut Noretindronă C_{max} ↔ Noretindronă ASC ↑ 27% Tipranavir ↔	Nu se recomandă administrarea concomitentă împreună cu Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir. Măsurile contraceptive alternative sau suplimentare trebuie folosite în situația în care contraceptivele orale pe bază de estrogeni sunt administrare împreună cu Aptivus și doze mici de ritonavir. Pacienții care folosesc estrogeni pentru terapia de substituție hormonală trebuie să fie monitorizați clinic pentru depistarea semnelor de deficiență de estrogeni (vezi pct. 4.4 și pct. 4.6).
Inhibitori de fosfodiesterază 5 (PDE5)		
Sildenafil Vardenafil Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea	Este de așteptat ca administrarea concomitentă de tipranavir cu doze mici de ritonavir și împreună cu inhibitori PDE5 să crească semnificativ concentrațiile plasmatice ale PDE5 și să producă o creștere a reacțiilor adverse asociate inhibitorilor PDE5, inclusiv hipotensiune arterială, modificări de vedere și priapism. Inhibarea activității CYP3A4 de către tipranavir/r.	Se recomandă o deosebită atenție când se prescriu inhibitori de fosfo- diesterază (PDE5) sildenafil sau vardeafil, la pacienți tratați cu Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir. Nu a fost stabilită o doză sigură și eficace atunci când este utilizat cu Aptivus, în asociere cu o doză mică de ritonavir. Există un potențial crescut pentru evenimente adverse asociate inhibitorilor PDE5 (care includ tulburări de vedere, hipotensiune arterială, erecție prelungită și sincopă). Este contraindicată administrarea concomitentă a Aptivus/ritonavir cu sildenafil, atunci când este utilizat pentru a trata hipertensiunea arterială pulmonară.
Tadalafil 10 mg o dată pe zi	Tadalafil C_{max} a primei doze ↓ 22% Tadalafil ASC a primei doze ↑ 133% Activitatea CYP 3A4 este inhibată și indusă de tipranavir/r La starea de echilibru, tadalafil C_{max} ↓ 30% La starea de echilibru, tadalafil ASC ↔	Se recomandă ca tadalafil să fie prescris după cel puțin 7 zile de tratament cu Aptivus împreună cu ritonavir. Nu a fost stabilită o doză sigură și eficace atunci când este utilizat cu Aptivus, în asociere cu o doză mică de ritonavir. Există un potențial crescut pentru evenimente adverse asociate inhibitorilor PDE5 (care includ tulburări de vedere, hipotensiune arterială, erecție prelungită și sincopă).
Analgezice opioide		
Metadonă 5 mg o dată pe zi	Metadonă C_{max} ↓ 55% Metadonă ASC ↓ 53%	Pacienții trebuie monitorizați pentru observarea producerii sindromului

	<p>Metadonă C_{min} ↓ 50%</p> <p>R-metadonă C_{max} ↓ 46%</p> <p>R-metadonă ASC ↓ 48%</p> <p>S-metadonă C_{max} ↓ 62%</p> <p>S-metadonă ASC ↓ 63%</p> <p>Mecanism necunoscut</p>	de abținere la opiacee. Poate fi necesară creșterea dozei de metadonă.
<p>Meperidină</p> <p>Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea</p>	Este de așteptat ca tipranavir, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, să scadă concentrațiile plasmatice de meperidină și să crească concentrațiile plasmatice ale metabolitului normeperidină.	Nu se recomandă creșterea dozei și administrarea pe termen lung a meperidinei împreună cu Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, datorită creșterii concentrațiilor plasmatice ale metabolitului normeperidină, care are dublă activitate, atât analgezică cât și activitate stimulantă a SNC (de exemplu convulsii).
<p>Buprenorfină/Naloxonă</p>	<p>Buprenorfină ↔</p> <p>Norbuprenorfină ASC ↓ 79%</p> <p>Norbuprenorfină C_{max} ↓ 80%</p> <p>Norbuprenorfină C_{min} ↓ 80%</p>	Datorită scăderii concentrațiilor metabolitului activ norbuprenorfină, administrarea concomitentă de Aptivus, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir, cu buprenorfină/naloxonă, poate produce o scădere a eficacității clinice a buprenorfinei. Din această cauză, pacienții trebuie monitorizați pentru observarea producerii sindromului de abținere la opiacee.
Imunosupresoare		
<p>Ciclosporină</p> <p>Tacrolimus</p> <p>Sirolimus</p> <p>Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea</p>	Nu pot fi anticipate concentrațiile de ciclosporină, tacrolimus sau sirolimus, atunci când sunt administrate concomitent cu tipranavir, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, datorită efectului conflictual al tipranavir, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, asupra CYP 3A și gp-P.	Se recomandă o monitorizare mai frecventă a concentrațiilor acestor medicamente, până la stabilizarea concentrațiilor plasmatice.

Antitrombotice		
Warfarină 10 mg o dată pe zi	<p>Prima doză de tipranavir/r: S-warfarină C_{\max} ↔ S-warfarină ASC ↑ 18%</p> <p>Starea de echilibru a tipranavir/r: S-warfarină C_{\max} ↓ 17% S-warfarină ASC ↓ 12%</p> <p>Inhibarea acțiunii CYP 2C9 la administrarea primei doze de tipranavir/r, apoi acțiunea CYP 2C9 este indusă la atingerea stării de echilibru a tipranavir/r</p>	Este posibil ca valorile INR (International Normalised Ratio) să se modifice atunci când Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, se asociază cu warfarină și pot afecta efectul anticoagulant (efect trombogen) sau crește riscul de sângerare. Se recomandă o atentă monitorizare clinică și biologică (determinări ale INR) când se asociază warfarina și tipranavir.
Antacide		
Antiacide pe bază de aluminiu și magneziu o dată pe zi	<p>Tipranavir C_{\max} ↓ 25% Tipranavir ASC ↓ 27%</p> <p>Mecanism necunoscut</p>	Dozele de Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, se vor administra separat de antiacide, la un interval de cel puțin două ore.
Inhibitori ai pompei de protoni (IPP)		
Omeprazol 40 mg o dată pe zi	<p>Omeprazol C_{\max} ↓ 73% Omeprazol ASC ↓ 70%</p> <p>Efecte similare au fost observate pentru S-enantiomerul, esomeprazol.</p> <p>Activitatea CYP 2C19 este indusă de tipranavir/r</p> <p>Tipranavir ↔</p>	Nu se recomandă asocierea de Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, fie cu omeprazol, fie cu esomeprazol (vezi pct. 4.4). În funcție de răspunsul la tratament, este posibil ca să fie necesare creșteri ulterioare ale dozelor de omeprazol sau de esomeprazol, dacă nu se poate evita această asociere. Nu sunt disponibile date care să indice faptul că modificările dozelor de omeprazol sau de esomeprazol vor depăși interacțiunile farmacologice observate. În informațiile despre medicament ale medicamentelor respective se găsesc recomandările privind dozele maxime de omeprazol sau de esomeprazol. Nu sunt necesare modificări ale dozelor de tipranavir/ritonavir.
<u>Lansoprazol</u> <u>Pantoprazol</u> <u>Rabeprazol</u> Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea	Este de așteptat apariția unei interacțiuni, ținând cont de profilele metabolice ale tipranavir/r și ale inhibitorilor pompei de protoni. Drept rezultat al inhibării CYP3A4 și al inducției CYP2C19 de către tipranavir/r, sunt dificil de anticipat valorile concentrațiilor plasmatice ale lansoprazolului și ale pantoprazolului.	Nu se recomandă asocierea Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, cu inhibitori ai pompei de protoni (vezi pct. 4.4). Dacă această asociere este considerată absolut necesară, trebuie atent monitorizată din punct de vedere clinic.

	Concentrațiile plasmatice ale rabeprazolului pot să scadă ca rezultat al inducției CYP2C19 de către tipranavir/r.	
Antagoniști ai receptorilor H₂-		
Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea	Nu sunt disponibile date privind administrarea antagoniștilor receptorilor H ₂ în asociere cu tipranavir, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir.	Nu este de așteptat ca, mărirea pH-ului gastric, datorată administrării de antagoniști ai receptorilor H ₂ , să aibă un impact asupra concentrațiilor plasmatice de tipranavir.
Antiaritmice		
Amiodaronă Bepridil Chinidină Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea	Pe baza considerațiilor teoretice, este de așteptat ca tipranavir, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, să crească concentrațiile plasmatice de amiodaronă, bepridil și de chinidină. Activitatea CYP 3A4 este inhibată de tipranavir/r	Este contraindicată administrarea concomitentă de Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, împreună cu amiodaronă, bepridil sau chinidină, datorită posibilității apariției unor reacții adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol (vezi pct. 4.3).
Flecainidă Propafenonă Metoprolol (administrat în insuficiență cardiacă) Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea	Pe baza considerațiilor teoretice, este de așteptat ca tipranavir, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, să crească concentrațiile plasmatice de flecainidă, propafenonă și de metoprolol. Activitatea CYP 2D6 este inhibată de tipranavir/r	Este contraindicată administrarea concomitentă de Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, împreună cu flecainidă, propafenonă sau metoprolol (vezi pct. 4.3).
Antihistaminice		
Astemizol Terfenadină Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea	Pe baza considerațiilor teoretice, este de așteptat ca tipranavir, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, să crească concentrațiile plasmatice de astemizol și terfenadină. Activitatea CYP 3A4 este inhibată de tipranavir/r	Este contraindicată administrarea concomitentă de Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, împreună cu astemizol sau terfenadină, din cauza posibilității apariției unor reacții adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol (vezi pct. 4.3).
Derivați de ergot		
Dihidroergotamină Ergonovină Ergotamină Metilergonovină Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea	Pe baza considerațiilor teoretice, este de așteptat ca tipranavir, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, să crească concentrațiile plasmatice de dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină și metilergonovină. Activitatea CYP 3A4 este inhibată de tipranavir/r	Este contraindicată administrarea concomitentă de Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, împreună cu dihidroergotamină, ergonovină, ergotamină și metilergonovină, din cauza posibilității apariției unor reacții adverse grave și/sau care pot pune viața în pericol (vezi pct. 4.3).

	<p>P-gp este inhibată transitoriu de tipranavir/r, urmată de inducția activității gp-P de tipranavir/r la starea de echilibru</p> <p>Starea de echilibru a tipranavir/r Digoxină C_{\max} ↓ 38% Digoxină ASC ↔</p>	
<p>Trazodonă Au fost efectuate studii privind interacțiunea numai cu ritonavir</p>	<p>Într-un studiu farmacocinetic efectuat la voluntari sănătoși, administrarea concomitentă de doze mici de ritonavir (200 mg de două ori pe zi) cu o doză unică de trazodonă, a dus la creșterea concentrațiilor plasmatice de trazodonă (ASC a crescut de 2,4 ori). În acest studiu, după administrarea concomitentă de trazodonă și ritonavir, au fost observate reacții adverse precum greață, amețeli, hipotensiune arterială și sincopă. Totuși, nu se știe dacă combinația dintre tipranavir împreună cu ritonavir poate produce o creștere mai mare a expunerii la trazodonă.</p>	<p>Combinația trebuie utilizată cu precauție și trebuie avută în vedere o reducere a dozei de trazodonă.</p>
<p>Bupropionă 150 mg de două ori pe zi</p>	<p>Bupropionă C_{\max} ↓ 51% Bupropionă ASC ↓ 56%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Se pare că scăderea concentrațiilor plasmatice de bupropionă determină inducerea activității CYP2B6 și UGT de către RTV</p>	<p>Dacă administrarea concomitentă este considerată absolut necesară, aceasta trebuie făcută sub strictă monitorizare clinică a eficacității bupropionei, fără a depăși dozele recomandate, în pofida inducției observate.</p>
<p>Loperamidă 16 mg o dată pe zi</p>	<p>Loperamidă C_{\max} ↓ 61% Loperamidă ASC ↓ 51%</p> <p>Mecanism necunoscut</p> <p>Tipranavir C_{\max} ↔ Tipranavir ASC ↔ Tipranavir C_{\min} ↓ 26%</p>	<p>Un studiu privind interacțiunea farmacodinamică la voluntari sănătoși a demonstrat că administrarea de loperamidă și Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, nu a produs nicio modificare relevantă clinic la răspunsul respirator la dioxidul de carbon. Nu se cunoaște relevanța clinică a reducerii concentrațiilor plasmatice de loperamidă.</p>
<p>Propionat de fluticazonă Au fost efectuate studii privind interacțiunea numai cu ritonavir.</p>	<p>Într-un studiu clinic, în care ritonavir capsule 100 mg, administrat de două ori pe zi, a fost administrat concomitent cu propionat de fluticazonă 50 μg administrat intranasal (de 4 ori pe zi), timp de 7 zile la voluntari</p>	<p>Nu se recomandă administrarea concomitentă de Aptivus, administrat concomitent cu doze mici de ritonavir, cu excepția cazului în care beneficiul potențial al tratamentului depășește riscul efectului corticoizilor sistemici (vezi</p>

	<p>sănătoși, concentrațiile plasmatice de propionat de fluticazonă au crescut semnificativ, în timp ce concentrațiile de cortizol endogen au scăzut cu aproximativ 86% (90% interval de confidență 82-89%).</p> <p>La inhalarea de propionat de fluticasonă pot să apară efecte mai mari. Au fost raportate efecte sistemice ale corticoizilor, inclusiv sindrom Cushing și supresie corticosuprarenală la pacienți tratați cu ritonavir și propionat de fluticazonă, administrat prin inhalare sau intranazal; acestea pot să apară și la alți corticosteroizi, metabolizați pe calea P450 3A, de exemplu budesonidă.</p> <p>Nu se știe dacă combinația tipranavir/ritonavir poate produce o creștere mai mare a expunerii la fluticasonă.</p>	<p>pct. 4.4). Trebuie avută în vedere o reducere a dozei de glucocorticoizi și o atentă monitorizare a efectelor locale și sistemice sau schimbarea tratamentului cu un glucocorticoid care nu este un substrat CYP3A4 (de exemplu beclometazonă). În plus, în cazul în care se oprește administrarea de glucocorticoizi, poate fi necesară o reducere progresivă a dozei, pe o durată mai mare de timp. Până în prezent, nu se cunosc efectele expunerii sistemice mari la fluticasonă asupra concentrațiilor plasmatice de ritonavir.</p>
--	---	---

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Contracepția la bărbați și femei

Tipranavir influențează în mod negativ efectul contraceptivelor cu administrare orală. Prin urmare, în timpul tratamentului trebuie utilizată o altă metodă contraceptivă alternativă, eficientă și sigură (vezi pct. 4.5).

Sarcina

Nu există date adecvate privind utilizarea tipranavir la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3). Riscul potențial pentru om nu este cunoscut. Tipranavirul trebuie utilizat în timpul sarcinii numai dacă beneficiul potențial justifică riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Se recomandă ca femeile care sunt în evidență cu HIV să nu își alăpteze copiii pentru a evita transmiterea HIV.

Fertilitatea

Nu sunt disponibile date clinice privind fertilitatea pentru tipranavir. Studiile pre-clinice efectuate cu tipranavir nu au evidențiat reacții adverse privind fertilitatea (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Au fost raportate la unii pacienți amețeli, somnolență și oboseală; prin urmare, se recomandă prudență atunci când se conduce un vehicul sau se folosesc utilaje. În cazul în care pacienții manifestă oboseală, amețeli sau somnolență ei trebuie să evite orice activități potențial periculoase cum ar fi conducerea vehiculelor sau folosirea utilajelor.

4.8 Reacții adverse

Sumar al profilului de siguranță

Printre cele mai frecvent raportate reacții adverse pentru Aptivus au fost tulburările gastrointestinale cum sunt diaree, greață precum și dislipidemie. Cele mai grave reacții adverse includ insuficiența hepatică și toxicitatea hepatică. Hemoragia intracraniană (HIC) a fost observată numai în practică, după punerea pe piață (vezi pct. 4.4).

Aptivus administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir, s-a asociat cu raportările de toxicitate hepatică semnificativă. În studiile RESIST de fază III, frecvența creșterii valorii transaminazelor a fost semnificativ crescută în grupul tipranavir împreună cu ritonavir comparativ cu grupul martor. De aceea, este necesară monitorizarea atentă a pacienților tratați cu Aptivus, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir (vezi pct. 4.4).

În prezent sunt disponibile date limitate privind utilizarea Aptivus administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir la pacienții infectați concomitent cu virus hepatitic B sau C. De aceea, Aptivus trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu infecție concomitentă cu virus hepatitic B sau C. La acești pacienți, Aptivus trebuie utilizat numai dacă beneficiul potențial depășește riscul potențial și cu intensificarea monitorizării clinice și de laborator.

Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse

Evaluarea reacțiilor adverse dintr-un studiu clinic HIV-1 se bazează pe experiență în toate studiile clinice de fază II și III la pacienți adulți tratați cu tipranavir 500 mg împreună cu ritonavir 200 mg de două ori pe zi (n=1397) și sunt enumerate mai jos în funcție de clasificarea pe aparate și sisteme și de frecvență, în următoarele categorii:

Foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$).

Rezumatul sub formă de tabel al reacțiilor adverse asociate cu administrarea de Aptivus pe baza experiențelor din studiile clinice și după punerea pe piață.

<u>Tulburări hematologice și limfatice</u>	
Mai puțin frecvente:	neutropenie, anemie, trombocitopenie
<u>Tulburări ale sistemului imunitar:</u>	
Mai puțin frecvente:	hipersensibilitate
<u>Tulburări metabolice și de nutriție:</u>	
Frecvente	hipertrigliceridemie, hiperlipidemie
Mai puțin frecvente:	anorexie, apetit alimentar scăzut, scăderea greutății corporale, hiperamilazemie, hipercolesterolemie, diabet zaharat, hiperglicemie.
Rare:	deshidratare
<u>Tulburări psihice:</u>	
Mai puțin frecvente:	insomnie, tulburări ale somnului
<u>Tulburări ale sistemului nervos:</u>	
Frecvente:	cefalee
Mai puțin frecvente:	amețeli, neuropatie periferică, somnolență
Rare	hemoragie intracraniană*
<u>Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale:</u>	
Mai puțin frecvente:	dispnee
<u>Tulburări gastrointestinale:</u>	
Foarte frecvente:	diaree, greață
Frecvente:	vărsături, flatulență, durere abdominală, distensie abdominală, dispepsie
Mai puțin frecvente:	boală de reflux gastro-esofagian, pancreatită
Rare:	creșterea concentrației plasmatice de lipază
<u>Tulburări hepatobiliare:</u>	
Mai puțin frecvente	creșterea valorilor enzimelor hepatice (ALAT, ASAT), hepatită citolitică, teste anormale ale funcției hepatice (ALAT, ASAT), hepatită toxică.
Rare	insuficiență hepatică (inclusiv cazuri letale), hepatită, steatoză hepatică, hiperbilirubinemie
<u>Tulburări cutanate și ale țesutului subcutanat:</u>	
Frecvente:	erupție cutanată tranzitorie
Mai puțin frecvente:	prurit, exantem, lipoatrofie
<u>Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv</u>	
Mai puțin frecvente:	mialgii, spasme musculare
<u>Tulburări renale și ale căilor urinare:</u>	
Mai puțin frecvente:	insuficiență renală

<u>Tulburări generale și la nivelul locului de administrare:</u>	
Frecvente:	fatigabilitate
Mai puțin frecvente:	pirexie, boală asemănătoare gripei, senzație generală de rău

* Vezi punctul Descrierea reacțiilor adverse selectate "Hemoragie" pentru sursa de informare

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Următoarele caracteristici de siguranță clinică (hepatotoxicitate, hiperlipidemie, evenimente hemoragice, erupții cutanate) s-au observat cu o frecvență mai mare la pacienții tratați cu tipranavir /ritonavir comparativ cu pacienții la care s-a administrat tratament martor în cadrul studiilor RESIST sau s-au observat în cazul administrării de tipranavir împreună cu ritonavir. Semnificația clinică a acestor observații nu a fost studiată complet.

Hepatotoxicitate

După 48 săptămâni de urmărire, frecvența anomaliilor valorilor ALAT și/sau ASAT de grad 3 sau 4 a fost mai mare la pacienții tratați cu tipranavir împreună cu ritonavir comparativ cu pacienții martor (10% și respectiv 3,4%). Analizele multiple au evidențiat că valorile inițiale ale ALAT sau ASAT peste gradul 1 DAIDS și infecția concomitentă cu virusul hepatitic B sau C au constituit factori de risc pentru aceste creșteri. La majoritatea pacienților s-a putut continua tratamentul cu tipranavir împreună cu ritonavir.

Parametri metabolici

În timpul terapiei antiretrovirale poate să apară o creștere a greutății corporale și a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei (vezi pct. 4.4).

Hiperlipidemie

Creșteri de grad 3 sau 4 ale trigliceridelor au apărut mai frecvent la pacienții tratați cu tipranavir în asocieră cu ritonavir comparativ cu pacienții martor. La 48 săptămâni aceste procente au fost de 25,2% dintre pacienții tratați cu tipranavir în asocieră cu ritonavir și de 15,6% în grupul martor.

Hemoragie

Această reacție adversă a fost identificată în timpul supravegherii după punerea pe piață, dar nu s-a observat în studiile clinice randomizate controlate (n = 6300).

Pacienții din studiul RESIST la care s-a administrat tipranavir împreună cu ritonavir au prezentat tendința unui risc crescut de hemoragie; la 24 săptămâni riscul relativ a fost de 1,98 (95% ÎÎ=1,03, 3,80). La 48 săptămâni riscul relativ a scăzut la 1,27 (95% ÎÎ=0,76, 2,12). Nu a existat un model al evenimentelor hemoragice și nicio diferență între grupurile de tratament în ceea ce privește parametrii de coagulare. Semnificația acestor rezultate este în studiu.

S-a raportat hemoragie intracraniană (HIC) letală și care nu este letală la pacienți tratați cu tipranavir, marea lor majoritate cu alte afecțiuni sau tratați concomitent cu medicamente, care pot determina sau contribui la apariția acestor evenimente. Cu toate acestea, în anumite cazuri, nu poate fi exclus rolul medicamentului tipranavir. În general, nu s-a observat un model anormal al parametrilor hematologici sau ai coagulării sau care preced apariția unei hemoragii intracraniene (HIC). Cu toate acestea, în supravegherea pacienților tratați cu Aptivus nu este indicată în prezent determinarea de rutină a parametrilor coagulării.

La pacienții infectați cu HIV în stadiu avansat/SIDA, cum sunt cei tratați cu Aptivus în studii clinice, s-a observat anterior un risc crescut de apariție a hemoragiei intracraniene.

Erupție cutanată tranzitorie

Un studiu de interacțiune la femei, în care s-a utilizat tipranavir, administrat cu o doză mică de ritonavir concomitent cu etinil estradiol/noretindronă a demonstrat o frecvență crescută a erupțiilor cutanate fără a fi grave. În studiile RESIST, riscul de erupții cutanate a fost similar între grupul tipranavir în asocieră cu ritonavir și grupul martor (16,3% vs. 12,5%; vezi pct. 4.4). În cadrul programului clinic de dezvoltare cu tipranavir, nu s-au raportat cazuri de sindrom Stevens-Johnson sau de necroliză epitermică toxică.

Tulburări ale testelor de laborator

Frecvența tulburărilor clinice de laborator marcate (grad 3 sau 4) raportate la 48 săptămâni la cel puțin 2% dintre pacienții din grupul tipranavir în asociere cu ritonavir în studiile clinice de fază III (RESIST-1 și RESIST-2) au fost creșterea ASAT (6,1%), creșterea ALAT (9,7%), creșterea amilazei (6,0%), creșterea colesterolului (4,2%), creșterea trigliceridelor (24,9%), și scăderea leucocitelor în sânge (5,7%).

În timpul utilizării inhibitorilor de protează, în special în asociere cu inhibitori nucleozidici de revers transcriptază s-au raportat creșteri ale valorii CPK, mialgii, miozită și, rareori, rabdomioliză.

În momentul inițierii terapiei antiretrovirale combinate (TARC) la pacienții infectați cu HIV cu deficit imun sever, poate apărea o reacție inflamatorie la infecțiile oportuniste asimptomatice sau reziduale. De asemenea, a fost raportată apariția de afecțiuni autoimune (cum ar fi boala Graves și hepatita autoimună) în stabilirea reactivării imune; cu toate acestea, timpul raportat față de momentul debutului este mai variabil, iar aceste evenimente pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului (vezi pct. 4.4). În studiile RESIST s-a observat reactivarea infecțiilor cu virusuri herpes simplex și herpes zoster.

Au fost raportate cazuri de osteonecroză, mai ales la pacienții cu factori generali de risc dovediți, boală HIV avansată sau după expunere îndelungată la terapia combinată antiretrovirală (TARC). Frecvența acestora este necunoscută (vezi pct. 4.4).

Copii și adolescenți

Într-un studiu clinic deschis, pentru stabilirea dozei, în care a fost administrat tipranavir plus ritonavir, (studiul clinic 1182.14), 28 copii, cu vârsta de 12 ani și peste, au fost tratați cu Aptivus capsule. În general, reacțiile adverse au fost similare cu cele raportate la adulți, cu excepția vărsăturilor, a erupțiilor cutanate și a pirexiei, care au fost raportate cu o frecvență mai mare la copii decât la adulți. Mai jos sunt enumerate reacțiile adverse moderate sau severe, cele mai frecvent raportate în analiza la săptămâna 48.

Reacții adverse moderate sau severe, raportate cel mai frecvent la pacienți pediatrici cu vârsta de la 12 la 18 ani, care au fost tratați cu Aptivus capsule (raportate la 2 copii sau mai mult, studiul clinic 1182.14, în cadrul analizei la săptămâna 48, Full Analysis Set/Datele Analizei Finale).

Totalul pacienților tratați (N)	28
Evenimente [N(%)]	
Vărsături/ eructații	3 (10,7)
Greață	2 (7,1)
Dureri abdominale ¹	2 (7,1)
Erupții cutanate ²	3 (10,7)
Insomnie	2 (7,1)
Creșterea concentrațiilor ALAT	4 (14,3)

¹ Include dureri abdominale (N=1) și dispepsie (N=1).

² Termenul de erupție cutanată constă într-unul sau mai mulți dintre termenii preferați pentru erupție, erupție medicamentoasă, erupție maculară, erupție papulară, eritem, erupție maculo-papulară, erupție pruriginoasă și urticarie.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#)*.

4.9 Supradozaj

Experiența la om este foarte limitată în ceea ce privește supradozajul cu tipranavir. Nu se cunosc semne sau simptome specifice de supradozaj. În general, în urma unui supradozaj se poate produce o creștere a frecvenței și a severității reacțiilor adverse.

Nu se cunoaște un antidot în cazul supradozajului cu tipranavir. În caz de supradozaj, tratamentul constă în măsuri generale de susținere, inclusiv monitorizarea semnelor vitale și observarea stării clinice a pacientului. Dacă este indicat, trebuie eliminat tipranavirul neabsorbit prin provocarea de vărsături sau prin lavaj gastric. De asemenea se poate administra cărbune activat pentru a îndepărta substanța neabsorbită. Deoarece tipranavirul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatică, este puțin probabil ca dializa să fie eficace pentru eliminarea semnificativă a acestui medicament.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: antivirale de uz sistemic, inhibitori de protează, codul ATC: J05AE09

Mecanism de acțiune

Virusul imunodeficienței umane (HIV-1) codifică o aspartil protează, esențială pentru diviziunea și maturarea precursorilor de proteină virală. Tipranavirul este un inhibitor non-peptidic al proteazei HIV-1, care inhibă replicarea virală prin împiedicarea maturării particulelor virale.

Activitatea antivirală *in vitro*

Tipranavirul inhibă replicarea tulpinilor de laborator de HIV-1 și a tulpinilor izolate clinic pe modelele acute ale infecției celulelor T, cu concentrații eficiente de 50% și 90% (CE_{50} și CE_{90}) variind de la 0,03 la 0,07 μ M (18-42 ng/ml) și respectiv de la 0,07 la 0,18 μ M (42-108 ng/ml). S-a demonstrat activitatea antivirală *in vitro* a tipranavirului față de un spectru larg de grupuri M de tulpini B izolate de HIV-1 de celule non-clade (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Tipranavirul a redus susceptibilitatea *in vitro* la grupurile de tulpini izolate 0 și HIV-2, cu valori CE_{50} cuprinse între 0,164 μ M și, respectiv 0,233 – 0,522 μ M. Studiile privind legarea de proteinele plasmatică au evidențiat că activitatea antivirală a tipranavirului scade în medie de 3,75 ori în prezența serului uman.

Rezistență

Dezvoltarea rezistenței la tipranavir *in vitro* este lentă și complexă. Într-un studiu de rezistență *in vitro*, o tulpină izolată de HIV-1 care a fost de 87 ori rezistentă la tipranavir s-a selectat după 9 luni și a conținut 10 mutații de protează: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V, precum și o mutație în locul de clivaj al poliproteinei gag CA/P2. Studii genetice inverse au arătat că a fost necesară prezența a 6 mutații de protează (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) pentru a conferi o rezistență >10 ori la tipranavir în timp ce genotipul complet de 10 mutații a conferit o rezistență la tipranavir de 69 ori. *In vitro*, există o relație inversă între gradul de rezistență la tipranavir și capacitatea de replicare a virusurilor. Virusurile recombinante care prezintă o rezistență ≥ 3 ori la tipranavir se replică la sub 1% din viteza determinată pentru tipul sălbatic de HIV-1 în aceleași condiții. Virusurile rezistente la tipranavir care rezultă *in vitro* din tipul sălbatic de HIV-1 prezintă sensibilitate scăzută la inhibitorii de protează amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir și ritonavir, dar rămân sensibile la saquinavir.

Printr-o serie de analize de regresie multiplă în trepte a valorii inițiale și a genotipurilor sub tratament din toate studiile clinice, 16 aminoacizi s-au asociat cu sensibilitate redusă la și/sau răspuns redus virusologic după 48 săptămâni: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D și 84V. Tulpinile izolate clinic care au prezentat o scădere ≥ 10 ori a sensibilității la au conținut 8 sau mai multe mutații asociate cu tipranavirul. În studiile clinice de fază II și III, 276 pacienți cu genotipuri sub tratament au demonstrat că mutațiile predominante rezultate în cazul tratamentului cu

tipranavir sunt L33F/I/V, V82T/L ȘI I84V. Combinația acestor trei mutații este de regulă necesară pentru reducerea sensibilității. Mutațiile de la poziția 82 apar pe două căi: una din mutația preexistentă 82A selectând la 82T, cealaltă din tipul sălbatic 82V selectând la 82L.

Rezistență încrucișată

Tipranavirul păstrează o activitate antivirală semnificativă (rezistență <4 ori) față de majoritatea tulpinelor izolate clinic de HIV-1 prezentând o sensibilitate scăzută post-tratament la inhibitorii de protează aprobați în prezent: amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir și saquinavir. O rezistență mai mare de 10 ori la tipranavir este mai puțin frecventă (< 2,5% tulpini izolate testate) la virusurile obținute de la pacienți cu tratamente intense în antecedente cu inhibitori peptidici de protează multipli.

Evaluare ECG

Efectul tipranavir administrat cu o doză mică de ritonavir asupra intervalului QTcF a fost măsurat într-un studiu în care la 81 subiecți sănătoși s-au administrat următoarele tratamente de două ori pe zi, timp de 2,5 zile: tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir la o doză mai mare decât cea terapeutică (750/200 mg) și placebo/ritonavir (-/200 mg). După ajustarea inițială și placebo, modificarea medie maximă a QTcF a fost de 3,2 ms (limita superioară Î 95%: 5.6 ms) pentru doza de 500/200 mg și 8,3 ms (limita superioară Î 95%: 10,8 ms) pentru doza supraterapeutică 750/200 mg. Prin urmare, tipranavir la doză terapeutică în asociere cu o doză mică de ritonavir nu a prelungit intervalul QTc, dar poate face acest lucru la o doză mai mare decât doza terapeutică.

Date clinice de farmacodinamie

Această indicație se bazează pe rezultatele a două studii de fază III, efectuate la pacienții adulți tratați anterior intensiv (număr mediu de 12 medicamente antiretrovirale administrate anterior) cu rezistență a virusului la inhibitori de protează și pe rezultatele unui studiu de fază II de instrumentare farmacocinetică, privind siguranța și eficacitatea Aptivus la pacienți adolescenți cu vârsta de la 12 până la 18 ani care au fost tratați anterior.

Următoarele date clinice sunt obținute din analizele datelor timp de 48 săptămâni preluate din studii (RESIST-1 și RESIST-2), care determină efectele asupra concentrațiilor plasmatice ale ARN HIV și a numărului de celule CD4. RESIST-1 și RESIST-2 sunt studii randomizate, deschise, multicentrice, cu pacienți HIV pozitivi tratați anterior cu triplă terapie și care evaluează tratamentul cu tipranavir 500 mg administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir (200 mg de două ori pe zi) plus un regim de susținere optimizat (OBR) definit individual pentru fiecare pacient pe baza testării rezistenței genotipice și pe baza antecedentelor pacientului. Regimul martor a inclus un inhibitor de protează IP potențat cu ritonavir (de asemenea, definit individual) plus un OBR. Inhibitorul de protează potențat cu ritonavir a fost ales dintre saquinavir, amprenavir, indinavir sau lopinavir/ritonavir.

La toți pacienții s-au administrat cel puțin două regimuri antiretrovirale pe bază de IP și s-a renunțat la un regim pe bază de IP în momentul înrolării în studiu. La stadiul inițial, trebuia să fie prezentă cel puțin o mutație primară a genei de protează dintre 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V sau 90M, cu nu mai mult de două mutații pe codonii 33, 82, 84 sau 90.

După 8 săptămâni, pacienții din grupul martor care au îndeplinit criteriile de absență inițială a răspunsului virusologic, definite în protocol, au avut opțiunea de a întrerupe tratamentul și de a trece la tipranavir împreună cu ritonavir într-un studiu separat.

Din cei 1483 pacienți incluși în analiza primară interimară, cu valoare mediană a vârstei de 43 ani (între 17 și 80 de ani), 86% au fost bărbați, 75% albi, 13% de culoare și 1% asiatici. În grupul tipranavir și cel martor numerele medii de celule CP4 inițiale au fost 158 și, respectiv 166 celule/mm³ (limite 1-1893 și 1-1184 celule/mm³); valoarea mediană inițială a ARN HIV-1 plasmatic a fost de 4,79 și, respectiv 4,80 log₁₀ copii/ml (limite 2,34 - 6,52 și 2,01 - 6,76 log₁₀ copii/ml).

Pacienții au fost expuși anterior la o valoare mediană de 6 INRT, 1 INNRT și 4 IP. În ambele studii, un total de 67% din virusurile pacienților au fost rezistente și 22% au fost eventual rezistente la IP martor preselectați. Un total de 10% din pacienți utilizaseră anterior enfuvirtidă. Inițial, pacienții au prezentat tulpini izolate HIV-1 cu o medie de 16 mutații de gene de protează HIV-1, inclusiv o valoare mediană de 3 mutații primare de gene de protează D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V și L90M. În ceea ce privește mutațiile pe codonii 33, 82, 84 și 90, aproximativ 4% nu au prezentat mutații, 24% au prezentat mutații pe codonii 82 (sub 1% din pacienți au prezentat mutații la V82L) și 90, 18% au prezentat mutații pe codonii 84 și 90 și 53% au prezentat cel puțin o mutație cheie pe codonul 90. Un pacient din grupul tipranavir a prezentat patru mutații. În plus, majoritatea participanților au prezentat mutații asociate atât cu rezistență la INRT cât și cu rezistență la INNRT. Inițial, sensibilitatea fenotipică a fost evaluată la 454 probe prelevate de la pacienți. A existat o scădere medie de 2 ori a sensibilității față de tipul sălbatic (WT) pentru tipranavir, de 12 ori WT pentru amprenavir, de 55 ori WT pentru atazanavir, de 41 ori WT pentru indinavir, de 87 ori WT pentru lopinavir, de 41 ori WT pentru nelfinavir, de 195 ori WT pentru ritonavir și de 20 ori WT pentru saquinavir.

Răspunsul la tratamentul asociat pe durata de 48 săptămâni (rezultatul final definit ca pacienți cu o scădere confirmată a ARN ≥ 1 log comparativ cu valoarea inițială și fără evidență de eșec terapeutic) pentru ambele studii a fost de 34% în grupul tipranavir împreună cu ritonavir și de 15% în grupul martor. Răspunsul la tratament pentru populația generală (prezentat în funcție de utilizarea enfuvirtidinei) și detaliat pe straturile de IP pentru subgrupele de pacienți cu tulpini rezistente genotipic este prezentat în tabelul de mai jos.

Răspunsul* la tratament în săptămâna 48 (studii asociate RESIST-1 și RESIST-2 la pacienții tratați anterior)

Studiu RESIST	Tipranavir/RTV		CPI/RTV**		valoarea p
	n (%)	N	n (%)	N	
Populația generală					
FAS	255 (34,2)	746	114 (15,5)	737	<0,0001
PP	171 (37,7)	454	74 (17,1)	432	<0,0001
- cu ENF (FAS)	85 (50,0)	170	28 (20,7)	135	<0,0001
- fără ENF (FAS)	170 (29,5)	576	86 (14,3)	602	<0,0001
Rezistent din punct de vedere genotipic					
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

* Rezultatul final definit ca pacienți cu o scădere confirmată a ARN de 1 log comparativ cu valoarea inițială și fără evidență de eșec terapeutic

** Martor PI/RTV: LPV/r 400 mg/100 mg de două ori pe zi (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg de două ori pe zi (n=23), SQV/r 1000 mg/100 mg de două ori pe zi sau 800 mg/200 mg de două ori pe zi (n=162), APV/r 600 mg/100 mg de două ori pe zi (n=194)

ENF Enfuvirtidă; FAS Set Analiză Completă; PP Per Protocol; APV/rtv Amprenavir/ritonavir; IDV/rtv Indinavir/ritonavir; LPV/rtv Lopinavir/ritonavir; SQV/rtv Saquinavir/ritonavir

Pentru ambele studii, în cele 48 săptămâni de tratament asociat, timpul mediu până la eșecul terapeutic a fost de 115 zile în grupul tratat cu tipranavir împreună cu ritonavir și 0 zile în grupul martor (fără răspuns terapeutic în ziua 0).

În timpul celor 48 săptămâni de tratament, proporția pacienților din grupul tipranavir împreună cu ritonavir comparativ cu grupul martor IP/ritonavir cu ARN HIV-1 < 400 copii/ml a fost de 30% și respectiv 14%, iar cu ARN HIV-1 < 50 copii/ml a fost de 23% și respectiv 10%. Între toți pacienții randomizați și tratați, modificarea medie comparativ cu valoarea inițială a ARN HIV-1 la ultima determinare până în săptămâna 48 a fost de $-0,64 \log_{10}$ copii/ml la pacienții la care s-a administrat tipranavir/ritonavir comparativ cu $-0,22 \log_{10}$ copii/ml la grupul martor IP/ritonavir.

Între toți pacienții randomizați și tratați modificarea medie comparativ cu valoarea inițială a numărului de celule CD4+ la ultima determinare până în săptămâna 48 a fost de +23 celule/mm³ la pacienții la care s-a administrat Aptivus /ritonavir (N=740) comparativ cu +4 celule/mm³ la grupul martor IP/ritonavir (N=727).

Superioritatea tipranavir administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir comparativ cu grupul tratat cu inhibitor de protează/ritonavir s-a observat pentru toți parametrii de eficacitate în săptămâna 48. Nu s-a evidențiat că tipranavir este superior acestor inhibitori de protează martor la pacienții cu tulpini sensibile la acești inhibitori de protează. Datele RESIST demonstrează și că tipranavir administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir prezintă un răspuns mai bun la tratamentul la 48 săptămâni când OBR conține antiretrovirale disponibile din punct de vedere genotipic (de exemplu enfuvirtidă).

În prezent nu există rezultate din studii controlate care să evalueze efectul tipranavir asupra evoluției clinice a infecției cu HIV.

Copii și adolescenți

Studiul 1182.14 a fost un studiu randomizat, deschis, multicentric, la pacienți HIV pozitivi, copii și adolescenți, cu vârste între 2 și 18 ani. Pacienții trebuiau să prezinte o valoare a concentrațiilor inițiale de ARN HIV-1 de cel puțin 1500 copii/ml și au fost împărțiți pe grupe de vârstă (de la 2 la 6 ani, de la 6 la 12 ani și între 12 și 18 ani) și randomizați pentru a li se administra una dintre cele două scheme de dozaj cu tipranavir împreună cu ritonavir: doza de 375 mg/m²/150 mg/m², comparativ cu doza de 290 mg/m²/115 mg/m², plus terapia anterioară cu cel puțin două medicamente antiretrovirale care nu aparțin clasei inhibitorilor de protează, optimizate prin realizarea inițială a testelor de rezistență genotipică. Toți pacienții au fost tratați inițial cu Aptivus soluție orală. Adolescenți cu vârsta de minim 12 ani și cărora li s-au administrat doze maxime de 500 mg/200 mg de două ori pe zi, au putut din acest motiv, ca din ziua a 28-a de studiu să treacă pe tratamentul cu Aptivus capsule. Studiul a evaluat datele farmacocinetice, siguranța și tolerabilitatea, precum și răspunsul virusologic și imunologic pe parcursul celor 48 de săptămâni.

Nu sunt disponibile date privind eficacitatea și siguranța Aptivus capsule la copii cu vârstă mai mică de 12 ani. Deoarece Aptivus capsule și soluție orală nu sunt bioechivalente, rezultatele obținute după administrarea soluției orale nu pot fi extrapolate la capsule (vezi și pct. 5.2). Doza de Aptivus capsule nu poate fi ajustată corespunzător în cazul pacienților cu o suprafață corporală mai mică de 1,33 m².

Caracteristicile inițiale și rezultatele cheie privind eficacitatea după 48 săptămâni la adolescenți care au fost tratați cu Aptivus capsule sunt prezentate în tabelul de mai jos. Sunt prezentate rezultate de la 29 pacienți care au fost tratați cu (sau au trecut la) Aptivus capsule în timpul primelor 48 săptămâni. Din cauza limitelor protocolului studiului (de exemplu modificarea tratamentului nu s-a făcut randomizat, fiind

permisă în funcție de decizia pacientului/specialistului clinician), nu este semnificativă nicio comparație între administrarea de capsule și soluție orală pacienților.

Caracteristicile inițiale ale adolescenților cu vârste cuprinse între 12 și 18 ani care au fost tratați cu capsule

Variabilă		Valoare
Număr de pacienți		29
Mediana vârstei (ani)		15,1
Sex	% Masculin	48,3%
Rasă	% Albi	69,0%
	% Negri	31,0%
	% Asiatici	0,0%
Valori inițiale ARN HIV-1 (log ₁₀ copii/ml)	Valoare mediană (Min – Max)	4,6 (3,0 – 6,8)
	% cu încărcătură virală > 100.000 copii/ml	27,6%
Număr inițial al celulelor CD4+ (celule/mm ³)	Valoare mediană (Min – Max)	330 (12 – 593)
	% ≤ 200	27,6%
Valori inițiale % ale celulelor CD4+	Valoare mediană (Min – Max)	18,5% (3,1% – 37,4%)
ADI* anterior	% cu categoria C	29,2%
Tratament anterior	% tratați anterior cu orice ARV (antiretroviral)	96,6%
	Număr median al # INRT utilizați anterior	5
	Număr median al # INNRT utilizați anterior	1
	Număr median al # IP utilizați anterior	3

* definirea afecțiunii SIDA

Rezultate cheie privind eficacitatea la 48 săptămâni la adolescenți cu vârste cuprinse între 12 și 18 ani, tratați cu capsule

Criteriu final	Rezultat
Număr de pacienți	29
Criteriu final principal de eficacitate: % cu încărcătură virală < 400	31,0%
Valoarea mediană a modificării în raport cu valoarea inițială, în log ₁₀ ARN HIV-1 (copii/ml)	-0,79
Valoarea mediană a modificării în raport cu valoarea inițială a numărului de celule CD4+ (celule/mm ³)	39
Valoarea mediană a modificării în raport cu valoarea inițială a % de celule CD4+.	3%

Analiza rezistenței la tipranavir în tratamentul pacienților tratați anterior

Ratele de răspuns la tipranavir în asociere cu ritonavir în studiile RESIST au fost evaluate pe baza genotipului și fenotipului tipranavir în momentul inițial. Au fost evaluate relațiile dintre sensibilitatea fenotipică la tipranavir în momentul inițial, mutațiile IP primare, mutațiile proteazice la nivelul codonilor 33, 82, 84 și 90, mutațiile asociate rezistenței la tipranavir, și răspunsul la tratamentul cu tipranavir împreună cu ritonavir.

De menționat că pacienții din studiile RESIST au avut în momentul inițial un model mutațional specific constând în cel puțin o mutație genică proteazică primară la nivelul codonilor 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V sau 90M, și nu mai mult de două mutații la nivelul codonilor 33, 82, 84 sau 90.

S-au efectuat următoarele observații:

- Mutații IP primare

S-au efectuat analize pentru a aprecia rezultatul virusologic pe baza numărului de mutații IP primare (orice modificare la nivelul codonilor proteazici 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 și 90) prezente la momentul inițial. Ratele de răspuns la pacienții tratați cu tipranavir împreună cu ritonavir au fost mai mari decât la pacienții nou introduși pe enfuvirtidă și tratați cu IP de comparație potențat cu ritonavir, sau la pacienții care nu au fost introduși nou pe enfuvirtidă. Oricum, și fără a fi introduși nou pe enfuvirtidă, unii pacienți au început să piardă activitatea antivirală în săptămânile 4 și 8.

- Mutații la codonii proteazici 33, 82, 84 și 90

La pacienții cu tulpini virale prezentând două sau mai multe mutații la nivelul codonilor proteazici HIV 33, 82, 84 sau 90, și care nu erau nou introduși pe enfuvirtidă, s-a observat un răspuns virusologic scăzut.

- Mutații asociate rezistenței la tipranavir

La pacienții RESIST-1 și RESIST-2 s-a evaluat răspunsul virusologic la tratamentul cu tipranavir împreună cu ritonavir pe baza scorului de mutații asociate rezistenței la tipranavir prin genotipul la momentul inițial. Acest scor (numerotând cei 16 aminoacizi asociați cu o reducere mică a sensibilității la tipranavir și/sau răspuns redus de încărcătură virală: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D și 84V) a fost aplicat secvențelor de protează virală la momentul inițial. În săptămâna 48 a fost stabilită o relație între scorul mutațiilor la tipranavir și răspunsul la tratamentul cu tipranavir împreună cu ritonavir.

Acest scor a fost determinat în cadrul pacienților selectați din studiul RESIST având criterii de includere mutații specifice și de aceea, extrapolarea la o populație mai largă impune precauții.

În săptămâna 48, s-a obținut răspuns terapeutic la un procent mai mare de pacienți la care s-a administrat tipranavir împreună cu ritonavir, comparativ cu grupul martor tratat cu inhibitor de protează/ritonavir pentru aproximativ toate combinațiile posibile ale mutațiilor de rezistență genotipică.

Proporția pacienților cu răspuns terapeutic în săptămâna 48 (confirmat prin scăderea $\geq \log_{10}$ copii/ml a încărcăturii virale față de momentul inițial), pe baza scorului de mutații la tipranavir la momentul inițial și a pacienților RESIST tratați cu enfurvirtidă

	Novo ENF	Non novo ENF*
Numărul scorului de mutații TPV **	TPV/r	TPV/r
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
≥ 5	47%	13%
Toți pacienții	61%	29%

* Include pacienții care nu au primit ENF, care au fost tratați anterior cu ENF și care continuă ENF

** Mutații la nivelul pozițiilor proteazei HIV L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D sau I84V

ENF enfurvirtidă; TPV/r Tipranavir/ritonavir

Până în săptămâna 48 s-au observat scăderi ARN HIV-1 susținute în special la pacienții tratați cu tipranavir împreună cu ritonavir și nou introduși pe enfurvirtidă. Dacă pacienții nu au fost tratați cu tipranavir împreună cu ritonavir și nou introduși pe enfurvirtidă, s-a observat o scădere a răspunsului terapeutic în săptămâna 48, relativ față de noua utilizare de enfurvirtidă (vezi tabelul de mai sus).

Scăderea medie a încărcăturii virale în săptămâna 48 față de momentul inițial, pe baza scorului de mutații la tipranavir în momentul inițial și a utilizării de enfurvirtidă la pacienții RESIST

	Novo ENF	Non novo ENF*
Numărul scorului de mutații TPV **	TPV/r	TPV/r
0,1	-2,3	-1,6
2	-2,1	-1,1
3	-2,4	-0,9
4	-1,7	-0,8
≥ 5	-1,9	-0,6
Toți pacienții	-2,0	-1,0

* Include pacienții care nu au primit ENF, care au fost tratați anterior cu ENF și care continuă ENF

** Mutații la nivelul pozițiilor proteazei HIV L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D sau I84V

ENF enfurvirtidă; TPV/r Tipranavir împreună cu ritonavir

- *Rezistența fenotipică la tipranavir:*

La cazuri izolate, creșterea modificărilor fenotipice la tipranavir față de momentul inițial este corelat cu scăderea răspunsului virusologic. Probele cu modificări față de momentul inițial >0 până la 3 sunt considerate sensibile; cazurile izolate cu modificări față de momentul inițial >3 până la 10 sunt considerate cu sensibilitate scăzută; cazurile izolate cu modificări >10 sunt rezistente.

Concluzia cu privire la relevanța mutațiilor specifice sau modelelor mutaționale constituie subiectul unor date suplimentare, și se recomandă consultarea de fiecare dată a sistemelor de interpretare pentru a analiza rezultatele testelor de rezistență.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Pentru a realiza concentrații plasmatice eficace de tipranavir în regimul de dozare de două ori pe zi, este esențială administrarea de tipranavir concomitent cu o doză mică de ritonavir de două ori pe zi (vezi pct. 4.2). Ritonavirul acționează prin inhibarea izoenzimei CYP3A a citocromului hepatic P450, a pompei de eflux intestinal P-glicoproteină (gp-P) și probabil și a izoenzimei CYP3A a citocromului intestinal P450. Într-o evaluare în funcție de doză la 113 voluntari sănătoși bărbați și femei HIV-negativi, s-a demonstrat că ritonavirul crește ASC_{0-12h} , C_{max} și C_{min} și scade eliminarea tipranavirului. Tipranavirul 500 mg, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir (200 mg, de două ori pe zi) s-a asociat cu o creștere de 29 ori a mediei geometrice a concentrațiilor plasmatice matinale la starea de echilibru, comparativ cu tipranavir 500 mg de două ori pe zi fără ritonavir.

Absorbție

La om, absorbția tipranavirului este limitată, deși nu este disponibilă nicio cuantificare absolută. Tipranavirul este un substrat pentru gp-P, un slab inhibitor al gp-P și pare să fie și un puternic inductor gp-P. Datele sugerează că, deși ritonavirul este un inhibitor gp-P, efectul net al Aptivus, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir, la regimul de dozare propus la starea de echilibru, este inducerea gp-P. Concentrațiile plasmatice maxime se ating în 1 până la 5 ore după administrarea dozei în funcție de doza utilizată. După doze repetate, concentrațiile plasmatice de tipranavir sunt mai mici decât cele anticipate pe baza datelor pentru doză unică, probabil datorită inducției enzimatice hepatice. La majoritatea subiecților, starea de echilibru se atinge după 7 zile de tratament. Tipranavirul, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir, prezintă o farmacocinetică lineară la starea de echilibru.

Administrarea de Aptivus capsule 500 mg concomitent cu ritonavir 200 mg de două ori pe zi timp de 2 până la 4 săptămâni și fără restricție alimentară a produs o medie a concentrației plasmatice maxime a tipranavirului (C_{max}) de $94,8 \pm 22,8 \mu M$ la pacienții de sex feminin ($n=14$) și de $77,6 \pm 16,6 \mu M$ la pacienții de sex masculini ($n=106$), atinsă la aproximativ 3 ore de la administrare. Media concentrației plasmatice la starea de echilibru înainte de doză de dimineață a fost de $41,6 \pm 24,3 \mu M$ la pacienții de sex feminin și de $35,6 \pm 16,7 \mu M$ la pacienții de sex masculin. ASC a tipranavirului pe un interval de dozare de 12 ore a prezentat o medie de $851 \pm 309 \mu M \cdot ora$ ($CL=1,15 l/h$) la pacienții de sex feminin și de $710 \pm 207 \mu M \cdot ora$ ($CL=1,27 l/oră$) la pacienții de sex masculin. Timpul de înjumătățire plasmatică mediu a fost de 5,5 ore (femei) sau 6,0 ore (bărbați).

Efectele alimentelor asupra absorbției orale

Alimentele îmbunătățesc tolerabilitatea tipranavirului împreună cu a ritonavirului. De aceea, Aptivus, administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir, trebuie administrat cu alimente.

Absorbția tipranavirului administrat concomitent cu o doză mică de ritonavir este redusă în prezența antiacidelor (vezi pct. 4.5).

Distribuție

Tipranavirul se leagă în proporție mare de proteinele plasmatice ($>99,9\%$). Din probele clinice prelevate de la voluntari sănătoși și de la subiecți HIV-pozitivi la care s-a administrat tipranavir fără ritonavir, fracțiunea medie liberă de tipranavir din plasmă a fost similară la ambele grupuri (voluntari sănătoși $0,015\% \pm 0,006\%$; subiecți HIV-pozitivi $0,019\% \pm 0,076\%$). Concentrațiile plasmatice totale de tipranavir pentru aceste probe au fost cuprinse între 9 și $82 \mu M$. Fracțiunea liberă de pare să fie independentă de concentrația totală în acest interval de concentrații.

La om nu s-au efectuat studii pentru determinarea distribuției de tipranavir în lichidul cefalorahidian sau în spermă.

Metabolizare

Studiile *in vitro* privind metabolizarea efectuate pe icrozomi hepatici umani au evidențiat că CYP3A4 este izoforma CYP predominantă implicată în metabolizarea tipranavirului.

Clearance-ul oral al tipranavirului a scăzut după adăugarea de ritonavir, ceea ce poate reprezenta o diminuare a clearance-ului substanței de prim pasaj la nivelul tractului gastro-intestinal și la nivel hepatic.

Metabolizarea tipranavirului în prezența unei doze mici de ritonavir este minimă. Într-un studiu clinic la om cu ^{14}C -tipranavir (^{14}C -tipranavir 500 mg împreună cu ritonavir 200 mg, de două ori pe zi), tipranavirul netransformat a fost predominant și a reprezentat 98,4% sau mai mult din radioactivitatea plasmatică circulantă totală la 3, 8 sau 12 ore după administrare. În plasmă s-au evidențiat numai câțiva metaboliți, toți fiind la nivel de urme (0,2% sau mai puțin din radioactivitatea plasmatică). În materiile fecale, tipranavirul netransformat a reprezentat majoritatea radioactivității materiilor fecale (79,9% din radioactivitatea materiilor fecale). Cea mai mare proporție de metabolit din materiile fecale, de 4,9% din radioactivitatea materiilor fecale (3,2% din doză) a fost reprezentată de un metabolit hidroxil al tipranavirului. În urină, tipranavirul netransformat a fost detectat la nivel de urme (0,5% din radioactivitatea urinei). Cea mai mare proporție de metabolit din urină, de 11,0% din radioactivitatea urinei (0,5% din doză) a fost reprezentată de un glucuronid- conjugat al tipranavirului.

Eliminare

Administrarea de ^{14}C -tipranavir la subiecții (n=8) tratați cu tipranavir 500 mg în asociere cu ritonavir 200 mg, de două ori pe zi, dozat la starea de echilibru, a demonstrat că mare parte din radioactivitate (în medie 82,3%) s-a excretat prin materiile fecale, în timp ce numai o medie de 4,4% din doza radioactivă administrată a fost regăsită în urină. În plus, mare parte din radioactivitate (56%) s-a excretat în 24 - 96 ore de la administrare. Timpul mediu de înjumătățire eficace al eliminării tipranavir/ritonavir la voluntarii sănătoși (n=67) și la pacienții adulți infectați cu HIV (n=120) a fost de aproximativ 4,8 și respectiv 6,0 ore la starea de echilibru după o doză de 500 mg/200 mg de două ori pe zi cu o masă ușoară.

Grupe speciale de pacienți

Deși în prezent datele disponibile în această fază sunt limitate pentru a permite o analiză definitivă, acestea sugerează că profilul farmacocinetic este nemodificat la persoane în vârstă și este comparabil între rase. În schimb, în cadrul studiilor RESIST-1 și RESIST-2, evaluarea concentrațiilor tipranavirului plasmatic la starea de echilibru la 10-14 ore de la administrare demonstrează că femeile prezintă în general o concentrație mai mare de tipranavir decât bărbații. După patru săptămâni de administrare de Aptivus 500 mg în asociere cu ritonavir 200 mg (de două ori pe zi) valoarea mediană a concentrației plasmatice de tipranavir înaintea administrării următoarei doze a fost de 43,9 μM la femei și de 31,1 μM la bărbați. Această diferență de concentrații nu justifică o ajustare a dozei.

Insuficiență renală

Farmacocinetica tipranavirului nu a fost studiată la pacienții cu insuficiență renală. Cu toate acestea, deoarece eliminarea renală a tipranavirului este neglijabilă, nu este de așteptat o scădere a clearance-ului total corporal la pacienții cu insuficiență renală.

Insuficiență hepatică

Într-un studiu în care s-au comparat 9 pacienți cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A) cu 9 martori, expunerea la tipranavir și ritonavir în doză unică și în doze multiple a fost crescută la pacienții cu insuficiență hepatică, menținându-se totuși în limitele observate în studiile clinice. Nu este necesară ajustarea dozelor la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară, dar pacienții trebuie monitorizați atent (vezi pct. 4.2 și 4.4).

Influența insuficienței hepatice moderate (Clasa B Child-Pugh) sau severe (clasa C Child-Pugh) asupra proprietăților farmacocinetice multi doze fie a tipranavirului sau a ritonavirului nu a fost investigată până în prezent (vezi pct. 4.2 și 4.3).

5.3 Date preclinice de siguranță

S-au efectuat studii de toxicologie la animale cu tipranavir în monoterapie la șoarece, șobolan și câine, și în administrare concomitentă cu ritonavir (raport de greutate 3,75:1) la șobolan și câine. În studiile în care s-a administrat tipranavir concomitent cu ritonavir nu s-au evidențiat efecte toxice suplimentare comparativ cu cele observate în studiile toxicologice cu tipranavirul în monoterapie.

Efectele predominante ale administrării repetate de tipranavir la toate speciile studiate toxicologic au fost la nivel gastro-intestinal (vărsături, scaun moale, diaree) și hepatic (hipertrofie). Efectele au fost reversibile la întreruperea tratamentului. Alte modificări au inclus sângerări la șobolan la doze crescute (specifice rozătoarelor). Sângerarea observată la șobolan a fost asociată cu prelungirea timpului de protrombină (PT) și a timpului de tromboplastină parțial activată (APTT) și o scădere a câtorva factori care depind de vitamina K. Administrarea concomitentă la șobolani a tipranavirului cu vitamina E, sub formă de TPGS (d-alfatocoferol polietilen glicol 1000 succinat, începând de la 2.322 UI/m² a condus la o creștere semnificativă a efectelor asupra parametrilor de coagulare, evenimentelor de sângerare și moarte. În studii preclinice ale la câini, nu au fost vizibile efecte asupra parametrilor de coagulare. Administrarea concomitentă a tipranavirului cu vitamina E nu a fost studiată la câini.

Majoritatea efectelor în studiile de toxicitate cu doză repetată au apărut la nivele de expunere sistemică echivalente cu sau chiar sub nivelele de expunere la om, la dozele clinice recomandate.

În studii *in vitro*, s-a arătat că tipranavirul inhibă agregarea plachetară atunci când s-au folosit trombocite umane (vezi pct. 4.4) și tromboxan A₂ legate într-un model celular *in vitro*, la valori corespunzătoare expunerii observate la pacienți tratați cu Aptivus împreună cu ritonavir. Nu se cunosc implicațiile clinice ale acestor dovezi.

Într-un studiu efectuat la șobolan cu tipranavir la nivele de expunere sistemică (ASC) echivalente cu expunerea la om în dozele clinice recomandate, nu s-au observat reacții adverse asupra împerecherii sau asupra fertilității. La animalele gestante, tipranavirul, la un nivel de expunere sistemică similar sau mai scăzut decât cel uman la doza clinică recomandată, nu a produs efecte teratogene. La șobolan, expunerea la tipranavir de 0,8 ori mai mare decât expunerea la om la doze clinice, s-a observat toxicitate fetală (osificare sternală și greutate corporală scăzute). În studiile de dezvoltare pre- și post- natală cu tipranavir la șobolan, s-a observat inhibarea creșterii la pui la doze materne toxice de aproximativ 0,8 ori expunerea la om.

Studiile de carcinogenicitate efectuate la șoareci și șobolani au evidențiat un potențial carcinogen specific pentru aceste animale, dar fără a avea relevanță clinică. Tipranavirul nu a prezentat nici o toxicitate genetică în cadrul unei serii de teste *in vitro* și *in vivo*.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Conținutul capsulelor

Ricinoleat de macrogol glicerol

Etanol

Mono/digliceride ale acidului caprilic/capric

Propilenglicol

Apă purificată

Trometamol

Propil galat

Învelișul capsulei

Gelatină

Oxid roșu de fer (E 172)

Propilenglicol

Apă purificată

‘Sorbitol în amestec special cu glicerină’ (d-sorbitol, 1,4 sorbitan, manitol și glicerină)

Dioxid de titan (E 171)

Cerneală neagră pentru inscripționare

Propilenglicol

Oxid negru de fer (E 172)

Polivinil acetat ftalat

Macrogol

Hidroxid de amoniu

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

Păstrarea pe durata administrării: 60 zile (sub 25°C), după prima deschidere a flaconului. Se recomandă ca pacientul să scrie data deschiderii flaconului pe etichetă și/sau pe cutie.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2 - 8°C).

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din polietilenă de înaltă densitate (PEÎD) cu închidere din două piese, rezistentă la manipularea de către copii (învelișul exterior și învelișul interior din polipropilenă, cu o căptușeală din pulpboard/aluminiu). Fiecare flacon conține 120 capsule moi.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Boehringer Ingelheim International GmbH

Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein

Germania

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/315/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 octombrie 2005

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 iunie 2015

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIATĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

• Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- Planul de management al riscului (PMR)

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE PLIATĂ/AMBALAJ SECUNDAR

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Aptivus 250 mg capsule moi
tipranavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă moale conține tipranavir 250 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține ricinoleat de macrogolglicerol, sorbitol și etanol (vezi prospectul pentru informații suplimentare)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

120 capsule moi

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

Păstrarea pe durata administrării: 60 de zile (sub 25 °C) după prima deschidere a flaconului.

Data primei deschideri a flaconului:

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/315/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Aptivus 250 mg

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL PRIMAR**FLACON/AMBALAJ PRIMAR****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

Aptivus 250 mg capsule moi
tipranavir

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare capsulă moale conține tipranavir 50 mg

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Conține ricinoleat de macrogolglicerol, sorbitol și etanol (vezi prospectul pentru informații suplimentare)

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

120 capsule moi

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare orală

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

Păstrarea pe durata administrării: 60 zile (sub 25 °C) după prima deschidere a flaconului.

Data primei deschideri a flaconului:

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL**11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**

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

12. NUMĂRUL(E) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/05/315/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE**15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE****16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE****17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL****18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE**

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru utilizator

Aptivus 250 mg capsule moi Tipranavir

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să luați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.
- Acest medicament a fost prescris numai pentru dumneavoastră. Nu trebuie să-l dați altor persoane. Le poate face rău, chiar dacă au aceleași semne de boală ca dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Aptivus și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să luați Aptivus
3. Cum să luați Aptivus
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Aptivus
6. Conținutul ambalajului și alte informații

Dacă Aptivus a fost prescris copilului dumneavoastră, vă rugăm să rețineți că toate informațiile din acest prospect se adresează copilului dumneavoastră (în acest caz vă rugăm să citiți „copilul dumneavoastră” în loc de „dumneavoastră”).

1. Ce este Aptivus și pentru ce se utilizează

Aptivus conține substanța activă tipranavir. El aparține unui grup de medicamente numite inhibitori de proteaze și este utilizat în tratamentul infecției cu Virusul Imunodeficienței Umane (HIV). Acesta blochează o enzimă numită protează, care este implicată în reproducerea virusului HIV. Când enzima este blocată, virusul nu se reproduce normal, încetinind evoluția infecției. Aptivus se prescrie pentru a fi administrat în asociere:

- cu doze mici de ritonavir (acesta ajută ca Aptivus să ajungă la concentrații plasmatice suficient de mari în sânge)
- cu alte antiretrovirale. Medicul dumneavoastră va decide împreună cu ce alte medicamente trebuie să îl luați. Aceasta depinde, de exemplu, de:
 - ce alte medicamente ați mai luat pentru HIV
 - la ce alte medicamente este rezistentă infecția dumneavoastră cu HIV. Dacă infecția dumneavoastră cu HIV este rezistentă la anumite medicamente pentru infecția HIV, aceasta înseamnă că acele medicamente nu vor mai acționa la fel de bine sau deloc.

Aptivus este utilizat în mod specific în tratamentul infecției cu HIV rezistente la majoritatea altor inhibitori de protează. Înainte de a începe tratamentul, medicul dumneavoastră vă va recolta probe de sânge, pentru a verifica dacă infecția HIV este rezistentă. Aceste teste vor confirma că infecția HIV din sângele dumneavoastră este rezistentă la majoritatea celorlalte inhibitori de protează. De aceea, tratamentul cu Aptivus este indicat pentru dumneavoastră. Nu trebuie să luați Aptivus, dacă nu ați mai primit niciodată medicație antiretrovirală sau sunt disponibile alte scheme de tratament antiretroviral.

Aptivus capsule moi este indicat pentru:

- adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu aria suprafeței corporale (ASC) $\geq 1,3 \text{ m}^2$ sau greutatea $\geq 36 \text{ kg}$
- adulți

2. Ce trebuie să știți înainte să luați Aptivus

Aptivus trebuie administrat în asociere cu o doză mică de ritonavir și cu alte medicamente antiretrovirale. De aceea este important să fiți informați și despre aceste medicamente. De aceea, trebuie să citiți cu atenție Prospectul care însoțește ritonavirul și celelalte medicamente care v-au fost prescrise. Dacă aveți orice întrebări suplimentare despre ritonavir sau despre celelalte medicamente care v-au fost prescrise, vă rugăm să vă adresați medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Nu luați Aptivus:

- dacă sunteți alergic la tipranavir sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- dacă aveți afecțiuni moderate până la severe ale ficatului. În plus, medicul dumneavoastră vă va lua teste de sânge pentru a verifica cât de bine vă funcționează ficatul (funcția ficatului). În funcție de cât de bine funcționează ficatul dumneavoastră, este posibil să amâne începerea tratamentului cu Aptivus sau să înceteze tratamentul
- dacă în prezent utilizați medicamente care conțin:
 - rifampicină (utilizată în tratamentul tuberculozei)
 - cisapridă (utilizată în tratamentul afecțiunilor stomacului)
 - pimozidă sau sertindolă (utilizate în tratamentul schizofreniei)
 - quetiapină (utilizată în tratamentul schizofreniei, al tulburării bipolare și al tulburării depresive majore)
 - lurasidonă (utilizată în tratamentul schizofreniei)
 - triazolam sau midazolam oral (administrat prin înghițire). Aceste medicamente sunt utilizate în tratamentul anxietății sau al tulburărilor de somn
 - derivați de ergot (utilizați în tratamentul durerilor de cap)
 - astemizol sau terfenadină (utilizate în tratamentul alergiilor sau al febrei fânului)
 - simvastatină sau lovastatină (utilizate pentru a scădea colesterolul din sânge)
 - amiodaronă, bepridil, flecainidă, propafenonă sau chinidină (utilizate în tratamentul tulburărilor cardiace)
 - metoprolol (indicat pentru insuficiența cardiacă)
 - alfuzosin și sildenafil (atunci când este utilizat în tratamentul unei afecțiuni rare a vaselor de sânge caracterizată prin creșterea tensiunii în artera pulmonară)
 - colchicină (atunci când sunt utilizate pentru tratarea episoadelor acute de gută la pacienți cu boală hepatică sau renală).

Pacienții care utilizează Aptivus nu trebuie să utilizeze produse care conțin sunătoare (un preparat pe bază de plante medicinale pentru depresie). Aceasta poate împiedica Aptivus să acționeze corect.

Atenționări și precauții

Înainte să utilizați Aptivus, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți:

- hemofilie de tip A sau B
- diabet zaharat
- boală de ficat/afecțiune hepatică

Dacă:

- aveți valori crescute ale testelor funcției hepatice
- sunteți infectați cu virus hepatitic B sau C

prezentați un risc crescut de apariție a leziunilor hepatice severe și care pot să producă deces în cazul administrării Aptivus. Medicul dumneavoastră vă va monitoriza funcția ficatului prin teste de sânge înainte și în timpul tratamentului cu Aptivus. Dacă aveți boli hepatice sau hepatită, medicul dumneavoastră decide dacă sunt necesare teste suplimentare. Trebuie să vă informați medicul cât mai repede posibil, dacă observați semne sau simptome de hepatită:

- febră
- stare generală de rău
- greață (senzație de rău la stomac)
- vărsături
- dureri abdominale
- oboseală
- icter (îngălbenirea pielii sau a albului ochilor).

Erupții pe piele:

Ușoare până la moderate, inclusiv:

- urticarie
- erupție pe piele, cu apariția unor mici pete roșii plate sau în relief
- sensibilitate la soare.

au fost raportate la aproximativ 1 din 10 pacienți tratați cu Aptivus. Unii pacienți care au manifestat erupții pe piele au prezentat și:

- dureri sau rigiditate articulară
- edem glotic (senzație de constricție la nivelul gâtului)
- mâncărime generalizată.

La unii pacienți cu infecție cu HIV avansată (SIDA) și cu antecedente de infecții oportuniste pot să apară semne și simptome inflamatorii de la infecțiile anterioare imediat după începerea terapiei anti-HIV. Se crede că aceste simptome se datorează unei ameliorări a răspunsului imun al organismului, care îi dă posibilitatea să lupte împotriva unor infecții care ar fi putut fi prezente fără simptome evidente. Dacă observați orice simptom de infecție (de exemplu febră, ganglioni limfatici măriți), vă rugăm să vă informați imediat medicul dumneavoastră.

În plus față de infecțiile oportuniste, pot de asemenea să apară afecțiuni autoimune (o afecțiune care apare atunci când sistemul imunitar atacă un țesut sănătos din organism), după ce începeți să luați medicamente pentru a vă trata infecția cu HIV. Afecțiunile autoimune pot să apară la mai multe luni de la începerea tratamentului. Dacă observați orice simptom de infecție sau alte simptome, ca de exemplu slăbiciune musculară, slăbiciune care începe la nivelul mâinilor și picioarelor și se deplasează în sus către trunchi, palpitații, tremurături sau hipereactivitate, vă rugăm să informați medicul dumneavoastră imediat să caute tratamentul necesar.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți senzație de leșin sau bătăi anormale ale inimii. Aptivus, în asociere cu o doză mică de ritonavir, poate produce modificări ale ritmului cardiac și a activității electrice a inimii dumneavoastră. Aceste modificări pot fi văzute pe ECG (electrocardiogramă).

Afecțiuni osoase: Unii dintre pacienții care au primit terapie combinată antiretrovirală pot prezenta o afecțiune osoasă numită osteonecroză (moartea țesutului osos provocată de pierderea vascularizației la nivelul osului). Durata terapiei combinate antiretrovirale, folosirea corticosteroizilor, consumul de alcool etilic, imunosupresia severă, indicele de masă corporală crescut, pot fi unii dintre mulții factori de risc pentru apariția acestei afecțiuni. Semnele de osteonecroză sunt: rigiditate articulară, dureri articulare (în special a șoldului, a genunchiului și a umărului) și dificultate la mișcare. Dacă observați apariția oricărui simptom din cele menționate, vă rugăm să îl informați pe medicul dumneavoastră.

Copii

Aptivus capsule moi nu trebuie administrat la copii cu vârsta sub 12 ani.

Persoane în vârstă

Dacă dumneavoastră aveți mai mult de 65 ani, medicul dumneavoastră vă va prescrie cu atenție Aptivus capsule și vă va monitoriza tratamentul îndeaproape. Tipranavirul a fost folosit în număr limitat la pacienți cu vârsta de 65 ani sau peste.

Aptivus împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente, inclusiv dintre cele eliberate fără prescripție medicală.

Acest lucru este **foarte important**. Dacă luați alte medicamente în același timp cu Aptivus și ritonavir, aceasta poate crește sau reduce efectul medicamentelor. Aceste efecte sunt denumite interacțiuni și pot produce reacții adverse grave sau pot împiedica un control eficient al altor afecțiuni pe care le puteți avea.

Interacțiuni cu alte medicamente pentru infecția cu HIV:

- etravirina aparține unei clase de medicamente HIV numite inhibitori non-nucleozidici ai revers transcriptazei (INNRT). Nu este recomandată utilizarea de Aptivus cu etravirină.
- abacavir și zidovudină. Acestea aparțin unui grup de medicamente dintre cele care tratează infecția cu HIV numite inhibitori nucleozidici de revers transcriptază (INRT). Medicul dumneavoastră vă va prescrie abacavir și zidovudină numai dacă nu puteți să luați alți INRT.
- didanozină. Dacă utilizați drajeuri enterosolubile de didanozină, acestea se vor administra la distanță de cel puțin două ore față de Aptivus
- emtricitabină: dacă luați emtricitabină, funcția rinichilor trebuie verificată înainte de inițierea tratamentului cu Aptivus.
-
- rilpivirină: Dacă luați rilpivirină, medicul dumneavoastră vă va monitoriza cu atenție.
- Inhibitori de protează (IP): Aptivus administrat concomitent cu ritonavir, poate să scadă mult valorile din sânge ale inhibitorilor de protează HIV. De exemplu, vor scădea valorile din sânge ale inhibitorilor de protează amprenavir, atazanavir, lopinavir și saquinavir. Valorile din sânge ale Aptivus și ritonavir pot crește semnificativ după administrarea de Aptivus cu atazanavir. Medicul dumneavoastră va analiza foarte atent dacă să vă trateze cu asocierea dintre Aptivus și acești inhibitori de protează.

Aptivus poate interacționa cu alte medicamente, cum ar fi:

- contraceptive orale/terapie de substituție hormonală (TSH): Dacă luați anticoncepționale orale pentru a preveni o sarcină, trebuie să folosiți o metodă contraceptivă suplimentară sau altă metodă alternativă de contracepție (de exemplu o barieră contraceptivă, precum prezervativele). În general, nu se recomandă administrarea de Aptivus cu ritonavir, concomitent cu anticoncepționale orale sau cu terapie de substituție hormonală (TSH). Trebuie să vă adresați medicului dumneavoastră dacă doriți să continuați tratamentul cu contraceptive orale sau cu TSH. Dacă utilizați contraceptive orale sau TSH prezentați un risc crescut de erupții pe piele în timpul utilizării Aptivus. Dacă apare o erupție pe piele, aceasta este de obicei ușoară spre moderată. Trebuie să vă informați medicul, deoarece este posibil să fie necesar să întrerupeți temporar fie administrarea de Aptivus, fie administrarea contraceptivelor orale sau a celui alt medicament de substituție hormonală.
- carbamazepină, fenobarbital și fenitoină (utilizate în tratamentul epilepsiei). Acestea pot să scadă eficacitatea Aptivus.

- sildenafil, vardenafil, tadalafil (medicamente utilizate pentru a produce și a menține o erecție). Dacă le luați împreună cu Aptivus, este posibil ca efectele medicamentelor sildenafil și vardenafil să crească. Nu trebuie să luați tadalafil decât dacă nu ați mai luat Aptivus cel puțin 7 zile.
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (inhibitori ai pompei de protoni utilizați în reducerea cantității de acid gastric produsă)
- metronidazol (utilizat în tratarea unor infecții)
- disulfiram (utilizat în tratarea dependenței de alcool)
- buprenorfină/naloxonă (medicamente utilizate în tratamentul durerilor severe)
- ciclosporină, tacrolimus, sirolimus (utilizate pentru a preveni rejecția de organe (pentru a suprima sistemul imunitar))
- warfarină (utilizată pentru a trata și a preveni tromboza)
- digoxină (utilizată în tratamentul aritmiilor inimii și al insuficienței inimii)
- antifungice inclusiv fluconazol, itraconazol, ketoconazol sau voriconazol

Nu sunt recomandate următoarele medicamente:

- fluticazonă (utilizată în tratarea astmului bronșic)
- atorvastatină (utilizată în reducerea concentrațiilor de colesterol din sânge)
- salmeterol (utilizat pentru obținerea controlului pe termen lung al simptomelor astmului bronșic, prevenirea bronhospasmului cu BPOC)
- bosentan (utilizat în tratamentul hipertensiunii arteriale pulmonare)
- halofantrină sau lumefantrină (utilizate în tratamentul malariei)
- tolterodină (utilizată în tratamentul vezicii urinare hiperactive (cu simptome de micțiuni frecvente și urgente sau de incontinență urinară imperioasă))
- cobicistat și medicamente care conțin cobicistat (utilizați pentru a crește eficiența medicamentelor care tratează HIV).

Aptivus poate să producă scăderea eficacității unor medicamente, printre care:

- metadonă, meperidină (petidină), utilizate ca substituenți de morfină

Este posibil ca medicul dumneavoastră să crească sau să scadă doza altor medicamente pe care le utilizați în același timp cu Aptivus. Exemplele includ:

- rifabutină și claritromicină (antibiotice)
- teofilină (utilizat pentru tratamentul astmului bronșic)
- desipramină, trazodonă și bupropionă (utilizate pentru tratamentul depresiei; bupropiona este, de asemenea, utilizată pentru renunțarea la fumat)
- midazolam (atunci când este administrat injectabil); midazolamul este un sedativ utilizat pentru tratamentul anxietății și pentru a vă ajuta să dormiți.
- rosuvastatină sau pravastatină (utilizată pentru a scădea colesterolul din sânge)
- colchicină (atunci când sunt utilizate pentru tratarea episoadelor acute de gută la pacienți cu funcție a ficatului și rinichilor normală)
- raltegravir (utilizat în tratamentul infecției cu HIV)
- dolutegravir (utilizat în tratamentul infecției cu HIV).

Dacă luați antiacide pe bază de aluminiu și magneziu (utilizate în tratamentul dispepsiei / reflux gastro-esofagian), intervalul de timp între administrarea de Aptivus și antiacide trebuie să fie de cel puțin două ore.

Spuneți medicului dumneavoastră dacă utilizați medicamente cum sunt medicamentele care subțiază sângele sau dacă luați vitamina E. În aceste condiții, medicul dumneavoastră poate dori să ia unele măsuri de precauție.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă adresați-vă medicului sau farmacistului pentru recomandări înainte de a lua acest medicament. Nu există date privind siguranța administrării Aptivus în timpul sarcinii.

Alăptarea **nu este recomandată** la femeile care sunt în evidență cu HIV deoarece infecția cu HIV se poate transmite la sugar prin laptele matern.

Dacă alăptați sau intenționați să alăptați, **trebuie să discutați cu** medicul dumneavoastră **cât mai curând posibil**. Vezi, de asemenea, pct. 2, „Contraceptive orale/terapie de substituție hormonală (TSH)”.

Aptivus conține cantități foarte mici de alcool etilic (vezi *Aptivus capsule conține etanol*).

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Unele dintre reacțiile adverse ale Aptivus (de exemplu amețeală sau somnolență) vă pot afecta capacitatea de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă sunteți afectat de acestea, nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.

Aptivus capsule conține etanol, macrogol-glicerol-ricin-oleat și sorbitol (E420)

Aptivus conține 100 mg de alcool (etanol) per fiecare capsulă. Cantitatea per 250 mg din acest medicament (adică o capsulă) este echivalentă cu mai puțin de 3 ml bere sau 1 ml vin. Cantitatea mică de alcool din acest medicament nu va determina vreun efect semnificativ.

Aptivus conține și macrogol-glicerol-ricin-oleat care poate produce disconfort la nivelul stomacului și diaree.

Acest medicament conține 12,6 mg sorbitol per fiecare capsulă.

3. Cum să luați Aptivus

Luați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră. Discutați cu medicul dumneavoastră sau cu farmacistul dacă nu sunteți sigur. Trebuie să luați Aptivus concomitent cu ritonavir.

Doza recomandată pentru adulți și adolescenți cu vârsta de 12 ani și peste, cu aria suprafeței corporale (ASC) $\geq 1,3 \text{ m}^2$ sau greutatea $\geq 36 \text{ kg}$ este de:

- 500 mg (două capsule de 250 mg) de Aptivus, concomitent cu
 - 200 mg (două capsule de 100 mg) ritonavir,
- de două ori pe zi administrate împreună cu alimente.

Administrare orală.

Aptivus capsule trebuie luat cu alimente, capsulele trebuie înghițite întregi și nu trebuie deschise sau mestecate.

Luați întotdeauna acest medicament în asociere cu alte medicamente antiretrovirale. Trebuie să urmați instrucțiunile din Prospectele care însoțesc aceste medicamente.

Trebuie să continuați să utilizați Aptivus atâta timp cât vă recomandă medicul dumneavoastră.

Dacă luați mai mult Aptivus decât trebuie

Dacă luați mai mult decât doza de Aptivus prescrisă, spuneți medicului dumneavoastră cât mai repede posibil.

Dacă uitați să luați Aptivus

Dacă uitați să luați o doză de Aptivus sau ritonavir timp de mai mult de 5 ore, așteptați și apoi luați următoarea doză de Aptivus și ritonavir la intervalul de timp stabilit. Dacă uitați să utilizați o doză de

Aptivus sau ritonavir timp de mai puțin de 5 ore, luați imediat doza uitată. Apoi luați următoarea doză de Aptivus și ritonavir la intervalul de timp stabilit.

Nu luați o doză dublă pentru a compensa doza uitată.

Dacă încetați să luați Aptivus

S-a demonstrat că administrarea tuturor dozelor la orele corespunzătoare:

- poate crește în mare măsură eficacitatea schemei dumneavoastră de terapie combinată cu medicamente antiretrovirale
- poate reduce șansele de dezvoltare a rezistenței infecției cu HIV la medicamentele dumneavoastră antiretrovirale.

Prin urmare, este important să continuați să utilizați corect Aptivus, așa cum a fost descris mai sus. Dacă medicul dumneavoastră nu vă recomandă acest lucru, NU întrerupeți tratamentul cu Aptivus.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului.

4. Reacții adverse posibile

În timpul terapiei pentru infecția cu HIV poate să apară o creștere a greutatei corporale, a concentrației lipidelor plasmatică și a glicemiei. Aceasta este parțial asociată cu îmbunătățirea stării de sănătate și cu stilul de viață, și, uneori, în cazul lipidelor plasmatică, cu administrarea medicamentelor folosite în tratamentul infecției cu HIV. Medicul dumneavoastră vă va supune unei evaluări în cazul în care apar aceste modificări.

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Poate fi dificil să se deosebească diferențele dintre:

- reacțiile adverse cauzate de Aptivus
- reacțiile adverse cauzate de celelalte medicamente pe care le utilizați
- complicațiile infecției HIV.

Din acest motiv este foarte important să spuneți medicului dumneavoastră despre orice modificare a stării dumneavoastră de sănătate.

Reacții adverse grave asociate cu administrarea de Aptivus:

- Funcționarea anormală a ficatului
 - Hepatită și încărcarea grasă a ficatului
 - Insuficiență a funcției ficatului. Aceasta poate duce la deces
 - Creșterea valorilor din sânge ale bilirubinei (un produs de degradare a hemoglobinei)Trebuie să vă informați medicul dacă prezentați:
 - Pierderea poftei de mâncare
 - Greață (senzație de rău la stomac)
 - Vărsături și/sau ictercare pot fi simptome ale unei funcționări anormale a ficatului
- Sângerare
 - *Sângerare la nivelul creierului. Aceasta poate duce la invaliditate permanentă sau deces și s-a produs la unii pacienți tratați cu Aptivus în studiile clinice. La marea majoritate a acestor pacienți, este posibil ca sângerarea să aibă alte cauze. De exemplu, ei pot suferi de alte afecțiuni sau pot să urmeze tratament cu alte medicamente care pot produce sângerare.

Reacții adverse posibile:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 utilizatori

- diaree
- greață (stare de rău la stomac)

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 utilizatori

- vărsături
- dureri abdominale (dureri de burtă)
- flatulență (eliberare frecventă de gaze)
- oboseală
- dureri de cap
- erupții ușoare pe piele cu mici pete roșii plate sau în relief
- creșteri ale valorilor lipidelor (grăsimi) în sânge
- dispepsie (indigestie)

Mai puțin frecvente: pot afecta până la 1 din 100 utilizatori

- reducerea numărului celulelor sanguine roșii și albe
- reducerea numărului de trombocite
- reacții alergice (hipersensibilitate)
- scăderea poftei de mâncare
- diabet zaharat
- creșterea valorilor zahărului în sânge (a glicemiei)
- creșterea valorilor colesterolului din sânge
- insomnie și alte tulburări de somn
- somnolență
- amețeli
- amorțeli și/sau furnicături și/sau dureri la nivelul mâinilor și picioarelor
- dificultăți de respirație
- arsuri în capul pieptului
- senzație de arsură în capul pieptului
- inflamație a pancreasului
- inflamații la nivelul pielii
- mâncărime
- crampe musculare
- dureri musculare
- boală a rinichiului
- simptome asemănătoare gripei (stare generală de rău)
- febră
- scădere în greutate
- creșterea valorilor din sânge ale enzimei pancreatice amilază
- creșterea activității enzimelor hepatice
- hepatită cu celule hepatice lezate din cauza influenței unei toxine

Rare: pot afecta până la 1 din 1.000 utilizatori

- insuficiență hepatică (inclusiv finalizată cu deces)
- hepatită
- ficat gras
- creșterea concentrației sanguine a bilirubinei (un produs de degradare al hemoglobinei)
- deshidratare (când corpul dumneavoastră nu mai are apă suficientă)
- pierderea țesutului gras de la nivelul feței
- sângerare în creier* (vezi mai sus)
- creșterea valorilor din sânge ale enzimei pancreatice lipază

Alte informații despre posibile reacții adverse legate de tratamentul combinat antiretroviral:

- Sângerări
 - sângerări crescute. Dacă aveți hemofilie de tip A și B, este posibil să manifestați sângerări crescute. Acestea se pot produce la nivelul pielii sau al încheieturilor. Dacă vi se întâmplă acest lucru, adresați-vă imediat medicului dumneavoastră.

Tulburări musculare

S-au raportat dureri musculare, sensibilitate sau slăbiciune. Acestea s-au raportat în special în timp ce Aptivus sau alți inhibitori de protează au fost administrați împreună cu analogi nucleozidici. Rareori aceste afecțiuni musculare au fost grave, incluzând distrugerea țesutului muscular (rabdomioliză).

Reacții adverse suplimentare la copii și adolescenți

Cele mai frecvente reacții adverse au fost în general similare cu cele descrise la adulți. Vărsături, erupții pe piele și febră au fost observate mai frecvent la copii decât la adulți.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră sau farmacistului. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Aptivus

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe flacon după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

A se păstra la frigider (2°C până la 8°C). Din momentul în care flaconul este deschis, conținutul trebuie utilizat în termen de 60 zile (se va păstra la temperaturi sub 25°C). Trebuie să scrieți data deschiderii flaconului pe etichetă și/sau pe cutie.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați farmacistul cum să aruncați medicamentele care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Aptivus

- Substanța activă este tipranavirul. Fiecare capsulă conține tipranavir 250 mg.
- Celelalte componente sunt ricinoleat de macroglicol, etanol (alcool etilic), mono/digliceride ale acidului caprilic/capric, propilenglicol, apă purificată, trometamol și propil galat. Învelișul capsulei conține gelatină, oxid roșu de fer, propilenglicol, apă purificată, „sorbitol în amestec special cu glicerină” (d-sorbitol, 1,4 sorbitan, manitol și glicerină) și dioxid de titan. Cerneala neagră pentru inscripționare conține propilenglicol, oxid negru de fer, polivinil acetat ftalat, macrogol și hidroxid de amoniu.

Cum arată Aptivus și conținutul ambalajului

Capsulele gelatinoase moi de Aptivus sunt de culoare roz, alungite, inscripționate cu cerneală neagră cu TPV 250. Fiecare capsulă de Aptivus conține 250 mg de substanță activă tipranavir. Aptivus este disponibil în flacoane care conțin 120 capsule.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

sau

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață.

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG
Viena - Sucursala București
Tel: +40 21 302 28 00

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Acest prospect a fost aprobat în { LL/AAAA }

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.