

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

APTIVUS 250 mg kapsułki elastyczne

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka elastyczna zawiera 250 mg typranawiru

Substancje pomocnicze (na jedną kapsułkę): 100 mg etanolu, 455 mg rycynooleinianu makroglicyrolu i 12,6 mg sorbitolu, składnika mieszaniny sorbitolowo-glicerynowej (ang. Sorbitol Special-Glycerin Blend)

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka elastyczna.

Każda kapsułka jest różowa, z nadrukiem "TPV 250".

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt APTIVUS, podawany razem z małymi dawkami rytonawiru, wskazany jest w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej w zakażeniach wirusem HIV-1 u osób dorosłych lub młodzieży w wieku 12 lat lub starszych, poddanych wcześniej intensywnemu leczeniu, zakażonych wirusem opornym na wiele inhibitorów proteazy. Produkt APTIVUS należy stosować wyłącznie jako część aktywnej skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej u pacjentów, u których nie można zastosować innych rodzajów terapeutycznych.

Powyższe wskazanie jest oparte na wynikach dwóch badań klinicznych III fazy, przeprowadzonych z udziałem pacjentów dorosłych leczonych wcześniej dużą liczbą leków (mediana liczby wcześniej stosowanych leków przeciwretrowirusowych wynosiła 12), z wirusem opornym na inhibitory proteazy, oraz jednego badania klinicznego II fazy, dotyczącego farmakokinetyki, bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu APTIVUS w większości u leczonych uprzednio pacjentów w wieku od 12 do 18 lat (patrz punkt 5.1).

Podczas podejmowania decyzji o rozpoczęciu leczenia produktem APTIVUS, podawanym razem z małą dawką rytonawiru, należy dokładnie zapoznać się z historią leczenia pacjenta, a także z rodzajami mutacji związanych z poszczególnymi lekami. Stosując produkt APTIVUS należy kierować się wynikami testów genotypowych lub fenotypowych (gdy są dostępne) oraz historią leczenia. Na początku leczenia należy wziąć pod uwagę połączenia mutacji, które mogą niekorzystnie wpłynąć na odpowiedź wirusologiczną na produkt APTIVUS podawany jednocześnie z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt APTIVUS zawsze należy podawać z małą dawką rytonawiru, który nasila działanie farmakokinetyczne oraz w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Dlatego przed rozpoczęciem terapii produktem APTIVUS należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego rytonawiru (zwłaszcza z punktami dotyczącymi przeciwwskazań, ostrzeżeń i działań niepożądanych).

Produkt APTIVUS powinni przepisywać lekarze, którzy mają doświadczenie w leczeniu zakażeń wirusem HIV-1.

Produktu APTIVUS razem z rytonawirem nie należy stosować u wcześniej nieleczonych pacjentów.

Dawkowanie

Pacjentów należy uprzedzić o konieczności przyjmowania produktu APTIVUS i rytonawiru codziennie według zaleceń. Pacjenta należy poinstruować, że w przypadku nieprzyjęcia dawki leku przez 5 godzin od planowej pory należy odczekać i przyjąć kolejną dawkę produktu APTIVUS i rytonawiru o zwykłej porze. W przypadku gdy od planowej pory przyjęcia pominiętej dawki leku upłynie mniej niż 5 godzin, pacjent powinien natychmiast przyjąć pominiętą dawkę, a następnie przyjąć kolejną dawkę produktu APTIVUS i rytonawiru o zwykłej porze.

Dorośli

Zalecaną dawką produktu APTIVUS jest 500 mg, podawane razem z 200 mg rytonawiru (mała dawka), dwa razy na dobę.

Nie należy stosować dawek rytonawiru mniejszych niż 200 mg dwa razy na dobę, ponieważ mogą one zmieniać profil skuteczności połączenia leków.

Dzieci i młodzież

Dzieci w wieku powyżej 12 lat

Zalecaną dawką produktu APTIVUS jest 500 mg, podawane razem z 200 mg rytonawiru (mała dawka), dwa razy na dobę (środki ostrożności u młodzieży - patrz punkt 4.4).

Nie należy stosować dawek rytonawiru mniejszych niż 200 mg dwa razy na dobę, ponieważ mogą one zmieniać profil skuteczności połączenia leków.

Ze względu na obecnie ograniczone dane dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa stosowania leku u młodzieży (patrz punkt 5.1), szczególnie uzasadnione jest ściśle monitorowanie odpowiedzi wirusologicznej i tolerancji na lek w tej grupie pacjentów.

Dzieci w wieku poniżej 12 lat

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu APTIVUS w kapsułkach u dzieci w wieku od 2 do 12 lat.

Obecnie dostępne dane opisano w punktach 5.1 i 5.2, nie istnieją jednak zalecenia dotyczące dawkowania.

Ponadto nie jest możliwe odpowiednie dostosowanie dawki produktu APTIVUS w kapsułkach u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Dla dzieci w tej grupie wiekowej (2–12 lat) dostępny jest produkt APTIVUS roztwór doustny (więcej szczegółów można znaleźć w odpowiedniej Charakterystyce Produktu Leczniczego).

Nie ustalono dotychczas bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu APTIVUS u dzieci w wieku poniżej 2 lat. Brak danych.

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu APTIVUS nie wzięła udziału wystarczająca liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych, aby można było ustalić, czy pacjenci ci odpowiadają na leczenie inaczej niż młodsi pacjenci (patrz punkt 5.2).

Generalnie zaleca się ostrożne stosowanie produktu APTIVUS u pacjentów w podeszłym wieku i monitorowanie tych pacjentów, ponieważ populacja ta charakteryzuje się większą częstością występowania niewydolności wątroby, nerek lub serca oraz współwystępowaniem innych chorób lub równoległym stosowaniem innych leków. (patrz punkt 4.4)

Zaburzenie czynności wątroby

Typranawir jest metabolizowany w wątrobie. Dlatego też zaburzenia czynności wątroby mogą powodować zwiększenie narażenia na typranawir i pogorszenie jego profilu bezpieczeństwa. Dlatego też u pacjentów z lekkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh) należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu APTIVUS i częściej ich kontrolować. Produkt APTIVUS jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką (stopień B lub C na skali Childa-Pugha) niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

W przypadku pacjentów z zaburzoną czynnością nerek modyfikacja dawki leku nie jest konieczna (patrz punkty 4.4 i 5.2).

Sposób podawania

Produkt APTIVUS w postaci miękkich kapsułek podawany równolegle z rytonawirem w małej dawce należy przyjmować z posiłkami (patrz punkt 5.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.

Pacjenci z umiarkowanym lub ciężkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa B lub C w skali Child-Pugh).

Przeciwwskazane jest stosowanie ryfampicyny razem z produktem APTIVUS, podawanym jednocześnie z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.5).

Podczas przyjmowania produktu APTIVUS nie należy stosować preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca (*Hypericum perforatum*), ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia w osoczu krwi i działania typranawiru (patrz punkt 4.5).

Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie produktu APTIVUS razem z małą dawką rytonawiru z innymi substancjami czynnymi, których eliminacja w dużym stopniu zależy od CYP3A i których zwiększenie stężenia w osoczu może spowodować poważne i (lub) zagrażające życiu powikłania. Do tych substancji czynnych zalicza się leki przeciwarytmiczne (amiodaron, beprydyl, chinidyna), leki przeciwhistaminowe (astemizol, terfenadyna), pochodne ergotaminy (dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina), leki poprawiające motorykę żołądkowo-jelitową (cyzapryd), neuroleptyki (pimozyd, sertindol) leki uspokajające i nasenne (doustnie podawany midazolam i triazolam: środki ostrożności dotyczące pozajelitowego podawania midazolamu, patrz punkt 4.5) oraz inhibitory reduktazy HMG-CoA (symwastatyna i lowastatyna). Przeciwwskazane jest również stosowanie antagonisty receptora alfa 1-adrenergicznego alfuzosyny oraz sydenafilu stosowanego w leczeniu nadciśnienia tętniczego płucnego. Dodatkowo przeciwwskazane jest stosowanie produktu APTIVUS z małą dawką rytonawiru i produktów leczniczych, których eliminacja zależy od CYP2D6, takich jak leki przeciwarytmiczne flekainid, propafenon oraz metoprolol podawany w niewydolności serca (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Stosowanie produktu APTIVUS razem z małą dawką rytonawiru jest niezbędne do uzyskania działania terapeutycznego (patrz punkt 4.2). Nieodpowiednie dawkowanie typranawiru z rytonawirem spowoduje zmniejszenie stężenia typranawiru w osoczu, co może być niewystarczające do uzyskania pożądanego działania przeciwwirusowego. Należy dokładnie o tym poinformować pacjenta.

Produkt APTIVUS nie leczy zakażenia HIV-1 i AIDS. Pacjenci otrzymujący produkt APTIVUS lub inne leki przeciwretrowirusowe mogą nadal zachorować na oportunistyczne infekcje lub inne komplikacje związane z zakażeniem HIV-1.

Pacjentów należy poinformować, że stosowanie produktu APTIVUS nie zapobiega przekazywaniu wirusa HIV przez krew lub kontakt seksualny. W dalszym ciągu należy przestrzegać właściwych środków ostrożności.

Zmiana produktu APTIVUS w postaci kapsułek na roztwór doustny: produktu APTIVUS w postaci kapsułek nie można stosować zamiennie z roztworem doustnym. W porównaniu do kapsułek, narażenie na działanie typranawiru jest większe, kiedy podawana jest taka sama dawka w postaci roztworu doustnego. Skład roztworu doustnego różni się od składu kapsułek, a szczególnie istotna jest w nim wysoka zawartość witaminy E. Obydwa te czynniki mogą przyczyniać się do zwiększenia ryzyka działań niepożądanych (rodzaj, częstość i (lub) nasilenie). Dlatego nie należy zmieniać pacjentom produktu APTIVUS w postaci kapsułek na APTIVUS w postaci roztworu doustnego (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Zmiana produktu APTIVUS w postaci roztworu doustnego na kapsułki: produktu APTIVUS w postaci roztworu doustnego nie można stosować zamiennie z kapsułkami. W porównaniu do roztworu doustnego narażenie na działanie typranawiru jest mniejsze, kiedy podawana jest taka sama dawka w postaci kapsułek. Jednak dzieciom wcześniej leczonym produktem APTIVUS w postaci roztworu doustnego, po osiągnięciu wieku 12 lat, należy zmienić lek na kapsułki, przede wszystkim z powodu korzystniejszego profilu bezpieczeństwa kapsułek. Należy zwrócić uwagę na to, że zmiana produktu APTIVUS w postaci roztworu doustnego na kapsułki może wiązać się ze zmniejszeniem narażenia na działanie typranawiru. Dlatego u pacjentów w wieku 12 lat, u których zmienia się podawaną postać produktu APTIVUS z roztworu doustnego na kapsułki, zaleca się ściśle monitorowanie odpowiedzi wirologicznej na zastosowany u nich schemat leczenia przeciwretrowirusowego (patrz punkty 5.1 i 5.2).

Osoby w podeszłym wieku: W badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu APTIVUS nie wzięła udziału wystarczająca liczba pacjentów w wieku 65 lat i starszych, aby można było ustalić, czy pacjenci ci odpowiadają na leczenie inaczej niż młodsi pacjenci (patrz punkt 5.2).

Należy przedsięwziąć środki ostrożności podczas stosowania i kontrolowania terapii produktem APTIVUS u pacjentów w podeszłym wieku, co związane jest z występowaniem u nich zwiększonego ryzyka pogorszenia czynności wątroby, nerek lub serca, jednoczesnego występowania innych chorób i przyjmowaniem innych leków (patrz punkt 4.2).

Choroby wątroby: Produkt APTIVUS jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (klasa B lub C w skali Child-Pugh). Obecnie niewiele jest danych dotyczących stosowania produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, u pacjentów z jednoczesnym zapaleniem wątroby typu B lub C. U pacjentów z przewlekłym zapaleniem wątroby typu B i C, leczonych skojarzoną terapią przeciwretrowirusową, występuje zwiększone ryzyko ciężkich i potencjalnie śmiertelnych działań niepożądanych dotyczących wątroby. W tej grupie pacjentów produkt APTIVUS może być stosowany tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ewentualnym ryzykiem oraz przy wzmoczonej kontroli klinicznej i laboratoryjnej. W przypadku stosowania skojarzonej terapii przeciwwirusowej u pacjentów z zapaleniem wątroby typu B lub C, należy zapoznać się z Charakterystykami Produktu Leczniczego podawanych leków.

Należy uważnie monitorować pacjentów z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby (Klasa A wg Child-Pugh).

U pacjentów z istniejącymi uprzednio chorobami wątroby, włącznie z przewlekłym czynnym zapaleniem wątroby, istnieje zwiększone prawdopodobieństwo wystąpienia zaburzeń czynności wątroby podczas terapii skojarzonej i należy ich kontrolować zgodnie z obowiązującymi zasadami. Terapię produktem APTIVUS podawanym razem z rytonawirem należy przerwać natychmiast w sytuacji pogorszenia czynności wątroby u pacjentów z występującą wcześniej chorobą wątroby.

Stosowanie produktu APTIVUS razem z małą dawką rytonawiru, było związane z występowaniem klinicznie jawnego zapalenia wątroby i niewydolności wątroby, włączając przypadki zgonów. Występowało to głównie u pacjentów z zaawansowaną chorobą HIV, przyjmujących jednocześnie wiele produktów leczniczych. Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu APTIVUS

z rytonawirem pacjentom z zaburzeniami dotyczącymi enzymów wątrobowych lub z zapaleniem wątroby w wywiadzie. W przypadku tych pacjentów należy wziąć pod uwagę monitorowanie zwiększonych aktywności aminotransferazy alaninowej (AlAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT).

Nie należy rozpoczynać terapii produktem APTIVUS u pacjentów, u których przed leczeniem aktywności AspAT i AlAT przekraczały 5-krotnie górną granicę normy (ULN, ang. Upper Limit Normal) aż do momentu ustabilizowania początkowych aktywności AspAT/AlAT na poziomie poniżej 5 x ULN, chyba że potencjalne korzyści usprawiedliwiają podjęcie ewentualnego ryzyka.

Leczenie typranawirem należy przerwać w przypadku pacjentów, u których aktywności AspAT i AlAT zwiększają się do poziomu przekraczającego 10 x ULN lub u których w czasie terapii wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy klinicznie jawnego zapalenia wątroby. Jeżeli zostanie wykryta inna przyczyna (np. ostre wirusowe zapalenie wątroby typu A, B lub C, choroba pęcherzyka żółciowego, inne produkty lecznicze), można rozważyć wznowienie terapii produktem Aptivus w momencie, gdy AspAT/AlAT powrócą do wartości wyjściowych.

Monitorowanie czynności wątroby

Testy wątrobowe należy wykonać przed rozpoczęciem terapii, po dwóch i czterech tygodniach, a następnie co cztery tygodnie aż do 24 tygodnia, natomiast później w okresie co osiem do dwunastu tygodni. Częstsze monitorowanie czynności wątroby w trakcie przyjmowania produktu APTIVUS i małych dawek rytonawiru (tj. przed rozpoczęciem terapii, co dwa tygodnie przez pierwsze trzy miesiące leczenia, następnie raz w miesiącu aż do 48. tygodnia terapii i w końcu co osiem do dwunastu tygodni) powinno być zapewnione pacjentom ze zwiększeniem aktywności AspAT i AlAT, z łagodnym zaburzeniem czynności wątroby, przewlekłym zapaleniem wątroby typu B lub C i innymi chorobami wątroby.

Pacjenci nie poddawani wcześniej leczeniu

W badaniu przeprowadzonym u pacjentów dorosłych nie poddawanych wcześniej terapii przeciwretrowirusowej, podawanie typranawiru w dawce 500 mg z rytonawirem w dawce 200 mg dwa razy na dobę tak jak w przypadku lopinawiru z rytonawirem, wiązało się z większą częstością występowania znaczącego zwiększenia aktywności aminotransferaz (stopień 3 i 4) bez żadnych korzyści, jeżeli chodzi o skuteczność (tendencja w kierunku zmniejszonej skuteczności). Badanie to zostało przerwane przed planowanym terminem po 60 tygodniach.

Z tego względu nie należy stosować typranawiru z rytonawirem u nieleczonych uprzednio pacjentów (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności nerek

Ponieważ nerkowy klirens typranawiru nie ma istotnego znaczenia, nie oczekuje się podwyższonego stężenia tego leku u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek.

Hemofilia

Istnieją doniesienia o zwiększonym krwawieniu, włącznie z samoistnymi krwawkami skóry i krwawieniem do stawów u pacjentów z hemofilią typu A i B, leczonych inhibitorami proteaz. U niektórych pacjentów podawano dodatkowo czynnik VIII. W ponad połowie opisywanych przypadków leczenie inhibitorami proteaz było kontynuowane lub przywrócone, jeżeli zostało wcześniej zaprzestane. Było to związane z leczeniem, ale dokładny mechanizm nie został poznany. W związku z tym pacjentów z hemofilią należy poinformować o możliwości wystąpienia zwiększonego krwawienia.

Krwawienie

Wśród pacjentów biorących udział w badaniu i otrzymujących produkt APTIVUS z rytonawirem występowało podwyższone ryzyko krwawienia. W ciągu 24 tygodni badania względne ryzyko wystąpienia krwawienia wynosiło 1,98 (95% CI= 1,03 3,80). Po 48 tygodniach względne ryzyko zmniejszyło się do 1,27 (95% CI=0,76; 2,12). Nie istnieje uniwersalny wzorzec incydentów krwawień. Brak różnic w parametrach koagulogramu pomiędzy grupami włączonymi do badania. Znaczenie niniejszych wyników zostanie poddane ocenie w dalszych etapach badania klinicznego.

Odnotowano przypadki krwawień wewnątrzczaszkowych zakończonych i nie zakończonych zgonem u pacjentów przyjmujących produkt APTIVUS. Część pacjentów u których wystąpiło krwawienie wewnątrzczaszkowe było dodatkowo obciążonych innymi chorobami lub przyjmowało jednocześnie inne produkty lecznicze, które mogły spowodować lub przyczynić się do wystąpienia niniejszego powikłania. Jednakże w niektórych przypadkach nie wykluczono bezpośredniego wpływu produktu APTIVUS. Nie odnotowano typowych nieprawidłowości hematologicznych i w parametrach koagulogramu wśród pacjentów, również tych u których później wystąpiło krwawienie wewnątrzczaszkowe. Z tego też powodu nie zaleca się rutynowego oznaczania koagulogramu pacjentom przyjmującym produkt APTIVUS.

Podwyższone ryzyko krwawień wewnątrzczaszkowych było obserwowane u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV/AIDS na tym samym poziomie jak u pacjentów leczonych typranawirem w badaniach klinicznych.

W badaniach *in vitro* zaobserwowano, że typranawir hamuje agregację płytek na poziomach zbliżonych do ekspozycji, jakiej są poddawani pacjenci otrzymujący leczenie produktem APTIVUS z rytonawirem.

U szczurów jednoczesne podawanie wraz z witaminą E zwiększyło nasilenie krwawień po typranawirze (patrz punkt 5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie).

Należy zachować szczególną ostrożność podczas jednoczesnego stosowania produktu APTIVUS podawanego z małą dawką rytonawiru u pacjentów z podwyższonym ryzykiem krwawień z powodu urazów, zabiegów chirurgicznych lub innych schorzeń medycznych, a także u pacjentów przyjmujących produkty lecznicze zwiększające ryzyko krwawienia, takie jak leki przeciwplatek i antykoagulanty, oraz u osób przyjmujących preparaty z witaminą E. Na podstawie limitów ekspozycji, dostępnych z obserwacji w badaniach klinicznych, zaleca się podczas jednoczesnego stosowania u dorosłych pacjentów nieprzekraczać dawki 1200 j.m. witaminy E na dobę.

Cukrzyca lub hiperglikemia

Wystąpienie cukrzycy, hiperglikemii lub zaostrzenie uprzednio istniejącej choroby, zaobserwowano u pacjentów stosujących terapię przeciwretrowirusową, w tym inhibitory proteazy. W niektórych przypadkach hiperglikemia była ciężka i niekiedy wystąpiła kwasica ketonowa. Wielu z tych pacjentów było chorych na wiele schorzeń, a niektóre z nich wymagały terapii lekami mogącymi powodować wystąpienie cukrzycy lub hiperglikemii.

Podwyższenie stężenia lipidów

Podawanie produktu APTIVUS razem z małą dawką rytonawiru i innymi lekami przeciwretrowirusowymi powodowało podwyższenie stężenia całkowitych trójglicerydów i cholesterolu w osoczu krwi. Badania stężenia trójglicerydów i cholesterolu należy wykonać przed rozpoczęciem i podczas leczenia typranawirem. Zwiększenie stężenia lipidów, związane z terapią, należy leczyć zgodnie z zaleceniami klinicznymi.

Zmiana rozmieszczenia tkanki tłuszczowej

Skojarzona terapia przeciwretrowirusowa związana jest ze zmianą rozmieszczenia tkanki tłuszczowej (lipodystrofią) u pacjentów zakażonych wirusem HIV. Odległe następstwa tych zmian nie są obecnie znane. Wiedza o ich mechanizmach nie jest kompletna. Podejrzewa się istnienie związku pomiędzy stłuszczeniem narządowym a inhibitorami proteazy oraz pomiędzy lipoatrofią a nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy. Zwiększone ryzyko wystąpienia lipodystrofii związane jest z czynnikami osobniczymi, takimi jak podeszły wiek oraz z czynnikami związanymi z substancją czynną, takimi jak długotrwałe leczenie przeciwretrowirusowe i związane z nim zaburzenia metabolizmu. Badanie kliniczne powinno także obejmować ocenę fizykalnych objawów zmian rozmieszczenia tkanki tłuszczowej. Należy zwrócić uwagę na pomiar na czczo stężenia lipidów i glukozy. Zaburzenia gospodarki lipidowej należy leczyć zgodnie z zaleceniami klinicznymi (patrz punkt 4.8).

Zespół reaktywacji immunologicznej

U pacjentów zakażonych HIV z ciężkim niedoborem odporności, w czasie rozpoczynania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego (CART ang. combination antiretroviral therapy) może wystąpić reakcja zapalna na niewywołujące objawów lub śladowe patogeny oportunistyczne, powodująca wystąpienie ciężkich objawów klinicznych lub nasilenie objawów. Typowo, reakcje takie zaobserwowano w czasie pierwszych tygodni lub miesięcy od wprowadzenia terapii przeciwretrowirusowej (CART). Przykładami takich sytuacji mogą być: zapalenie siatkówki wywołane cytomegalowirusem, uogólnione i (lub) miejscowe infekcje mykobakteryjne i zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis*. Wszystkie objawy stanu zapalnego powinny być zdiagnozowane i odpowiednio leczone. Ponadto, w badaniach klinicznych z zastosowaniem produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, zaobserwowano reaktywację wirusów *herpes simplex* i *herpes zoster*.

Wysypka

U osób otrzymujących produkt APTIVUS, podawany razem z małą dawką rytonawiru, opisano występowanie wysypek stopnia łagodnego do umiarkowanego, w tym występowanie pokrzywki, wysypki grudkowo-plamkowej i uczulenia na światło. Po 48 tygodniach w badaniach fazy III zaobserwowano wystąpienie różnych typów wysypki u 15,5% mężczyzn i 20,5% kobiet stosujących produkt APTIVUS razem z małą dawką rytonawiru. Ponadto, w jednym z badań dotyczącym interakcji leków, w którym zdrowym kobietom ochotniczkom podano pojedynczą dawkę etynyloestradolu, a następnie produkt APTIVUS razem z małą dawką rytonawiru, wysypkę stwierdzono u 33% kobiet. Wysypkę występującą razem z bólem lub sztywnością stawów, skurczem mięśni gardła lub uogólnionym świądem opisywano zarówno u mężczyzn jak i u kobiet, którym podawano produkt APTIVUS razem z małą dawką rytonawiru. W badaniu klinicznym z udziałem dzieci częstość występowania wysypki (wszystkie stopnie nasilenia, wszystkie przyczynowości) w ciągu 48 tygodni leczenia była wyższa niż u pacjentów dorosłych.

Martwica kości

Mimo iż uważa się, że etiologia tego schorzenia jest wieloczynnikowa (związana ze stosowaniem kortykosteroidów, spożywaniem alkoholu, ciężką immunosupresją, podwyższonym wskaźnikiem masy ciała), odnotowano przypadki martwicy kości, zwłaszcza u pacjentów z zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV i (lub) poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Należy poradzić pacjentom, by zwrócili się do lekarza, jeśli odczuwają bóle w stawach, sztywność stawów lub trudności w poruszaniu się.

Interakcje

Profil interakcji typranawiru, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, jest złożony. Opis mechanizmów i potencjalnych mechanizmów składających się na profil interakcji typranawiru przedstawiono w punkcie 4.5.

Abakawir i zydowudyna: Jednoczesne stosowanie produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, z zydowudyną lub abakawirem powoduje istotne zmniejszenie stężenia w osoczu tych nukleozydowych inhibitorów odwrotnej transkryptazy (NRTI, ang. nucleoside reverse transcriptase inhibitor). Dlatego nie zaleca się jednoczesnego stosowania zydowudyny lub abakawiru z produktem APTIVUS, podawanym razem z małą dawką rytonawiru, chyba że brak jest innych dostępnych NRTI odpowiednich do leczenia danego pacjenta (patrz punkt 4.5).

Inhibitory proteazy: Skojarzone stosowanie produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, z inhibitorami proteazy, takimi jak amprenawir, lopinawir lub sakwinawir (każdego w połączeniu z małą dawką rytonawiru) w podwójnie wzmocnionym schemacie dawkowania, powoduje znaczące zmniejszenie stężenia w osoczu tych inhibitorów proteazy. Stosując produkt APTIVUS, podawany z małą dawką rytonawiru w połączeniu z atazanawirem zaobserwowano znaczące zmniejszenie stężenia w osoczu atazanawiru i widoczne zwiększenie stężenia typranawiru i rytonawiru (patrz punkt 4.5). Brak jest obecnie danych na temat interakcji typranawiru, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, z inhibitorami proteazy innymi niż te wymienione powyżej. Dlatego

nie zaleca się jednoczesnego stosowania typranawiru, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, z inhibitorami proteazy.

Doustne środki antykoncepcyjne i estrogeny: W związku z obniżaniem poziomów metabolitów estradiolu, nie zaleca się równoczesnego podawania produktu APTIVUS razem z małą dawką rytonawiru. W przypadku stosowania antykoncepcji opartej na estrogenach w połączeniu z produktem APTIVUS razem z małą dawką rytonawiru, powinny być stosowane dodatkowe lub alternatywne środki antykoncepcyjne (patrz punkt 4.5). Należy obserwować, czy u pacjentek stosujących estrogeny w ramach hormonalnej terapii zastępczej nie występują objawy niedoboru estrogenów. U kobiet przyjmujących estrogeny istnieje zwiększone ryzyko wystąpienia niegroźnej wysypki.

Leki przeciwdrgawkowe: Należy zachować ostrożność podczas podawania karbamazepiny, fenobarbitalu i fenytoiny. Produkt APTIVUS może być mniej skuteczny ze względu na zmniejszone stężenie typranawiru w osoczu u pacjentów przyjmujących te leki jednocześnie.

Halofantryna, Lumefantryna: Ze względu na ich profil metaboliczny i nieodłączne ryzyko występowania *torsades de pointes*, nie zaleca się stosowania halofantryny i lumefantryny razem z produktem APTIVUS podawanym razem z małą dawką rytonawiru.

Disulfiram, metronidazol: Kapsułki elastyczne produktu APTIVUS zawierają w swoim składzie alkohol (7% etanolu, tj. 100 mg w kapsułce lub do 200 mg w dawce), co może wywołać reakcję disulfiramową, w przypadku przyjmowania produktu APTIVUS z disulfiramiem lub z innymi lekami mogącymi wywołać ten typ reakcji (np. metronidazol).

Flutykazon: Nie zaleca się jednoczesnego stosowania typranawiru, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, z flutykazonem lub z innymi glukokortykosteroidami, które metabolizowane są przez CYP3A4, chyba że potencjalne korzyści leczenia przeważają nad ryzykiem ogólnoustrojowego wpływu działania kortykosteroidów, włączając zespół Cushinga i hamowanie czynności nadnerczy (patrz punkt 4.5).

Atorwastatyna: Typranawir, podawany razem z małą dawką rytonawiru, powoduje zwiększenie stężenia w osoczu atorwastatyny (patrz punkt 4.5). Nie zaleca się stosowania takiego połączenia. Pod uwagę należy wziąć inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, takie jak prawastatyna, fluwastatyna czy rozuwastatyna (patrz punkt 4.5). Jeśli jednak podczas leczenia danego pacjenta niezbędne jest podanie atorwastatyny, stosowanie leku należy rozpocząć od najniższej dawki i konieczne jest ścisłe monitorowanie.

Omeprazol i inne inhibitory pompy protonowej: Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu APTIVUS, podawanego z małą dawką rytonawiru, z omeprazolem, esomeprazolem lub innymi inhibitorami pompy protonowej (patrz punkt 4.5).

Kolchicyna:

Nie zaleca się podawania kolchicyny i produktu APTIVUS w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru. (patrz punkt 4.5).

Salmeterol:

Nie zaleca się jednoczesnego podawania salmeterolu i produktu APTIVUS w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru. (patrz punkt 4.5).

Bosentan: ze względu na znaczną hepatotoksyczność bosentanu i ryzyko zwiększenia toksyczności wątrobowej związane z przyjmowaniem produktu APTIVUS w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru, taka kombinacja nie jest zalecana.

Ostrzeżenia dotyczące określonych substancji pomocniczych:

Ponieważ produkt APTIVUS zawiera niewielką ilość sorbitolu, u pacjentów u których stwierdzono dziedziczną nietolerancję fruktozy nie należy stosować produktu APTIVUS.

Produkt APTIVUS zawiera rycynooleinian makroglicerolu, który może powodować niestrawność i biegunkę.

Ten produkt leczniczy zawiera 7% objętościowych etanolu (alkoholu), tj. nawet do 400 mg na dawkę dobową, co stanowi równoważnik 8 ml piwa lub prawie 4 ml wina.

Szkodliwy dla osób z alkoholizmem.

Należy to brać pod uwagę w przypadku kobiet w ciąży lub karmiących piersią, dzieci oraz grup wysokiego ryzyka, takich jak np. pacjenci z niewydolnością wątroby lub padaczką.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Profil interakcji produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, jest złożony i konieczna jest szczególna ostrożność, zwłaszcza podczas stosowania z innymi lekami przeciwwretrowirusowymi.

Badania nad interakcjami przeprowadzono wyłącznie z udziałem dorosłych.

Profil metaboliczny typranawiru:

Typranawir jest substratem, induktorem i inhibitorem cytochromu P450 CYP3A. Podczas podawania typranawiru w zalecanej dawce z rytonawirem (patrz punkt 4.2) występuje efekt hamujący na P450 CYP3A. Terapia produktem APTIVUS podawanym razem z małą dawką rytonawiru i innymi lekami metabolizowanymi głównie przez CYP3A, może powodować zmiany stężenia typranawiru w osoczu krwi lub zmiany stężenia innych leków, co może mieć wpływ na działanie terapeutyczne lub wystąpienie działań niepożądanych (lista i szczegóły dotyczące rozważanych leków, patrz poniżej). Leki, których stosowanie jest przeciwwskazane ze względu na możliwość poważnych interakcji i reakcji niepożądanych są wyszczególnione w tym punkcie i wymienione są w punkcie 4.3.

Przeprowadzono badanie typu „koktajl” (w którym jednocześnie podawano kilka substratów enzymów CYP) u 16 zdrowych ochotników, którzy otrzymywali 500 mg typranawiru i 200 mg rytonawiru dwa razy na dobę przez 10 dni, w celu określenia efektu netto na czynność enzymów wątrobowych: CYP1A2 (kofeina), 2C9 (warfaryna), 2D6 (dekstrometorfan) oraz jelitowo-wątrobowych: CYP3A4 (midazolam) oraz P-glikoproteina (Pgp) (digoksyna). W stanie stacjonarnym występowała znacząca indukcja CYP1A2 oraz niewielka indukcja CYP2C9. Obserwowano silne hamowanie CYP2D6 oraz wątrobową i jelitową aktywność CYP3A4. Aktywność Pgp jest silnie hamowana po podaniu pierwszej dawki, ale w stanie stacjonarnym obserwowano niewielką indukcję. Praktyczne zalecenia wynikające z tego badania zostały przedstawione poniżej.

Badania przeprowadzone w ludzkich mikrosomach wątrobowych wykazały, że typranawir jest inhibitorem CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 i CYP 2D6. Rytonawir jest również inhibitorem CYP 2D6, dlatego jego potencjalnym efektem netto działania z typranawirem jest hamowanie aktywności CYP 2D6. Wspólny skutek działania *in vivo* typranawiru z rytonawirem na CYP 1A2, CYP 2C9 i CYP 2C19, obserwowany we wstępnym badaniu, wskazuje na potencjał typranawiru z rytonawirem do indukowania CYP1A2 oraz, w mniejszym stopniu, CYP2C9 oraz Pgp po kilku dniach leczenia. Brak danych wykazujących czy typranawir hamuje, czy pobudza transferazy glukuronozylowe.

Badania *in vitro* wykazują, że typranawir jest substratem, a także słabym inhibitorem Pgp

Trudno jest przewidzieć, jaki będzie efekt netto działania produktu APTIVUS podawanego razem z małą dawką rytonawiru na biodostępność po podaniu doustnym i stężenie w osoczu leków, które są podwójnymi substratami CYP3A i Pgp. Efekt netto działania będzie się różnił w zależności od powinowactwa jednocześnie podawanych substancji do CYP3A i Pgp oraz od stopnia nasilenia efektu pierwszego przejścia w jelitach lub wypływu z komórki.

Jednoczesne podawanie produktu APTIVUS i leków, które indukują CYP3A i (lub) Pgp może spowodować zmniejszenie stężenia typranawiru i zredukować jego działanie terapeutyczne (lista i szczegóły rozważanych leków, patrz poniżej). Skojarzone podawanie produktu APTIVUS i leków, które hamują Pgp może spowodować zwiększenie stężenia typranawiru w osoczu.

W poniższej tabeli przedstawiono znane i teoretycznie możliwe interakcje z wybranymi lekami przeciwretrowirusowymi i lekami innymi niż przeciwretrowirusowe.

Tabela interakcji

W poniższej tabeli przedstawiono interakcje pomiędzy produktem APTIVUS oraz jednocześnie podawanymi produktami leczniczymi (zwiększenie oznaczono jako „↑”, zmniejszenie jako „↓”, brak zmiany jako „↔”, dawkowanie raz na dobę „QD”, dwa razy na dobę „BID”).

Jeśli nie podano inaczej, badania przedstawione poniżej przeprowadzono z zastosowaniem zalecanego dawkowania produktu APTIVUS z rytonawirem (tj. odpowiednio 500 mg i 200 mg BID). Jednakże niektóre badania interakcji farmakokinetycznych nie zostały przeprowadzone z zastosowaniem zalecanego dawkowania. Wyniki wielu z tych badań interakcji można jednak ekstrapolować na zalecane dawkowanie, ponieważ podawane dawki (np. TPV i rytonawir, 500 mg i 100 mg, TPV i rytonawir, 750 mg i 200 mg) powodowały skrajne indukowanie i hamowanie enzymów wątrobowych i mieściły się w zalecanym dawkowaniu produktu APTIVUS z rytonawirem.

Leki według grupy terapeutycznej	Interakcja Średnia geometryczna zmiany (%)	Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania
Leki przeciwzakazne		
Leki przeciwretrowirusowe		
Nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)		
W związku z brakiem znaczącego wpływu analogów nukleozydowych i nukleotydowych na układ enzymatyczny P450, nie jest konieczna zmiana dawkowania produktu APTIVUS podczas podawania razem z tymi lekami.		
Abakawir 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Abakawir C_{max} ↓ 46% Abakawir AUC ↓ 36% Nie ustalono klinicznego znaczenia tego zmniejszenia, ale może to zmniejszać skuteczność abakawiru. Mechanizm nieznan.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, z abakawirem, chyba że brak innych dostępnych NRTI odpowiednich do leczenia danego pacjenta. W takich przypadkach nie zaleca się modyfikowania dawki abakawiru (patrz punkt 4.4).
Didanozyna 200 mg BID, ≥ 60 kg - 125 mg BID, < 60 kg (TPV/r 250/200 mg BID) (TPV/r 750/100 mg BID)	Didanozyna C_{max} ↓ 43% Didanozyna AUC ↓ 33% Didanozyna C_{max} ↓ 24% Didanozyna AUC ↔ Nie ustalono klinicznego znaczenia zmniejszenia stężenia didanozyny. Mechanizm nieznan.	Dojelitową postać didanozyny i produktu APTIVUS elastyczne kapsułki, razem z małą dawką rytonawiru należy podawać z przerwą co najmniej 2 godzin, aby uniknąć niezgodności leków.
Lamiwudyna 150 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Nie obserwowano znaczących klinicznie interakcji.	Zmiana dawkowania nie jest konieczna.
Stawudyna 40 mg BID ≥ 60 kg 30 mg BID < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Nie obserwowano znaczących klinicznie interakcji.	Zmiana dawkowania nie jest konieczna.
Zydowudyna 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Zydowudyna C_{max} ↓ 49% Zydowudyna AUC ↓ 36%	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką

	Nie ustalono klinicznego znaczenia tego zmniejszenia, ale może to zmniejszać skuteczność zydowudyny. Mechanizm nieznan.	rytonawiru, z zydowudyną, chyba że nie są dostępne inne NRTI odpowiednie do leczenia danego pacjenta. Nie ma zaleceń dotyczących modyfikowania dawki zydowudyny (patrz punkt 4.4).
Tenofowir 300 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Nie obserwowano znaczących klinicznie interakcji.	Zmiana dawkowania nie jest konieczna.
Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)		
Efawirenz 600 mg QD	Nie obserwowano znaczących klinicznie interakcji.	Zmiana dawkowania nie jest konieczna.
Newirapina Nie przeprowadzono badań interakcji	Z ograniczonych danych dostępnych z badania fazy IIa z udziałem pacjentów zakażonych wirusem HIV wynika, że nie należy oczekiwać występowania istotnych interakcji pomiędzy newirapiną a TPV z rytonawirem. Ponadto w badaniu nad stosowaniem TPV z rytonawirem i innego NNRTI (efawirenz) nie wykazano żadnych istotnych klinicznie interakcji (patrz powyżej).	Zmiana dawkowania nie jest konieczna.
Inhibitory proteazy (PIs)		
<u>Zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia, na ogół nie zaleca się terapii dwoma inhibitorami proteazy.</u>		
Amprenawir/rytonawir 600/100 mg BID	Amprenawir C_{max} ↓ 39% Amprenawir AUC ↓ 44% Amprenawir C_{min} ↓ 55% Nie ustalono klinicznego znaczenia tego zmniejszenia stężenia amprenawiru. Mechanizm nieznan.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu APTIVUS podawanego razem z małą dawką rytonawiru, z połączeniem amprenawiru z rytonawirem. Jeśli pomimo tego konieczne będzie jednoczesne podanie tych leków, zaleca się monitorowanie stężenia amprenawiru (patrz punkt 4.4).
Atazanawir/rytonawir 300/100 mg QD (TPV/r 500/100 mg BID)	Atazanawir C_{max} ↓ 57% Atazanawir AUC ↓ 68% Atazanawir C_{min} ↓ 81% Mechanizm nieznan. Typranawir C_{max} ↑ 8% Typranawir AUC ↑ 20% Typranawir C_{min} ↑ 75% Hamowanie CYP 3A4 przez atazanawir z rytonawirem i pobudzanie przez typranawir z rytonawirem.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, z połączeniem atazanawiru z rytonawirem. Jeśli pomimo tego konieczne będzie jednoczesne podanie połączenia tych leków, zaleca się monitorowanie bezpieczeństwa typranawiru i stężenia atazanawiru w osoczu (patrz punkt 4.4).
Lopinawir/rytonawir 400/100 mg BID	Lopinawir C_{max} ↓ 47% Lopinawir AUC ↓ 55% Lopinawir C_{min} ↓ 70% Nie ustalono klinicznego znaczenia tego zmniejszenia stężenia lopinawiru.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, z połączeniem lopinawiru z rytonawirem. Jeśli pomimo tego konieczne będzie podanie połączenia tych leków,

	Mechanizm nieznanym.	zaleca się monitorowanie stężenia lopinawiru w osoczu (patrz punkt 4.4).
Sakwinawir/rytonawir 600/100 mg QD	Sakwinawir C_{max} ↓ 70% Sakwinawir AUC ↓ 76% Sakwinawir C_{min} ↓ 82% Nie ustalono klinicznego znaczenia tego zmniejszenia stężenia sakwinawiru. Mechanizm nieznanym.	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, z połączeniem sakwinawiru z rytonawirem. Jeśli pomimo tego konieczne będzie podanie połączenia tych leków, zaleca się monitorowanie stężenia sakwinawiru w osoczu (patrz punkt 4.4).
Inhibitory proteazy inne niż wymienione powyżej	Aktualnie nie są dostępne dane dotyczące interakcji typranawiru, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, z inhibitorami proteazy innymi niż wymienione powyżej.	Nie zaleca się ich stosowania z produktem APTIVUS, podawanym razem z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.4).
Inhibitory fuzji		
Enfuwirtyd Nie przeprowadzono badań interakcji	W badaniach, w których typranawir, podawany razem z małą dawką rytonawiru, stosowano z enfuwirtydem lub bez enfuwirtydu, zaobserwowano, że stężenie typranawiru w osoczu w stanie stacjonarym pod koniec przedziału dawkowania u pacjentów otrzymujących enfuwirtyd było 45% wyższe niż u pacjentów, którzy nie otrzymywali enfuwirtydu. Brak danych dotyczących wartości parametrów AUC i C_{max} . Nie oczekuje się interakcji farmakokinetycznej i interakcja nie została potwierdzona w kontrolowanych badaniach interakcji.	Znaczenie kliniczne obserwowanych danych, szczególnie dotyczących profilu bezpieczeństwa typranawiru podawanego jednocześnie z małą dawką rytonawiru, pozostaje nieznane. Niemniej jednak wyniki badań klinicznych RESIST nie wskazują na żadne znaczące zmiany profilu bezpieczeństwa typranawiru podawanego jednocześnie z małą dawką rytonawiru w przypadku jednoczesnego stosowania enfuwirtydu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi typranawir podawany jednocześnie z małą dawką rytonawiru bez enfuwirtydu.
Inhibitory transferu łańcucha integrazy		
Raltegrawir 400 mg dwa razy na dobę	Raltegrawir C_{max} ↔ Raltegrawir AUC 0-12 ↔ Raltegrawir C12: ↓ 45% Mimo zmniejszenia C12 prawie o połowę, wcześniejsze badania kliniczne tej kombinacji nie dowiodły negatywnego wpływu na efekty leczenia. Uważa się, że mechanizm działania polega na indukowaniu glukuronosyltransferazy przez typranawir/r.	Nie ma konieczności dostosowywania dawki.
Leki przeciwgrzybicze		
Flukonazol 200 mg QD (pierwszego dnia), następnie 100 mg QD	Flukonazol ↔ Typranawir C_{max} ↑ 32%	Nie zaleca się modyfikacji dawkowania. Nie zaleca się stosowania flukonazolu w dawkach

	Typranawir AUC ↑ 50% Typranawir C _{min} ↑ 69%	>200 mg/dobę.
	Mechanizm nieznan.	
Itrakonazol Ketokonazol Nie przeprowadzono badań interakcji	Na podstawie rozważań teoretycznych oczekuje się, że typranawir podawany razem z małą dawką rytonawiru zwiększy stężenie itrakonazolu lub ketokonazolu. Na podstawie rozważań teoretycznych oczekuje się, że stężenia typranawiru lub rytonawiru mogą zwiększać się podczas jednoczesnego podawania itrakonazolu lub ketokonazolu.	Należy zachować ostrożność podczas stosowania itrakonazolu lub ketokonazolu (nie zaleca się dawek >200 mg/dobę).
Worykonazol Nie przeprowadzono badań interakcji	Ze względu na to, że wiele układów enzymatycznych CYP jest zaangażowanych w metabolizm worykonazolu, trudno jest przewidzieć interakcje z typranawirem, podawanym razem z małą dawką rytonawiru.	Na podstawie znanych interakcji worykonazolu podawanego z małą dawką rytonawiru (patrz ChPL worykonazolu), należy unikać jednoczesnego stosowania z worykonazolem typranawiru z rytonawirem, chyba że ocena stosunku korzyści do ryzyka uzasadnia podawanie worykonazolu.
Leki przeciw dnie moczanowej		
Kolchicyna	W oparciu o rozważania teoretyczne oczekuje się, że jednoczesne podawanie kolchicyny z typranawirem i małą dawką rytonawiru może powodować zwiększenie jej stężenia. Kolchicyna jest substratem CYP3A4 i P-gp (białko transportowe).	Podawanie kolchicyny z produktem APTIVUS w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru (patrz ChPL worykonazolu) nie jest zalecane.
Antybiotyki		
Klarytromycyna 500 mg BID	Klarytromycyna C _{max} ↔ Klarytromycyna AUC ↑ 19% Klarytromycyna C _{min} ↑ 68% 14-OH-klarytromycyna C _{max} ↓ 97% 14-OH- klarytromycyna AUC ↓ 97% 14-OH- klarytromycyna C _{min} ↓ 95% Typranawir C _{max} ↑ 40% Typranawir AUC ↑ 66% Typranawir C _{min} ↑ 100% Hamowanie CYP 3A4 przez typranawir z rytonawirem oraz P-gp (białko transportujące) przez klarytromycynę.	Mimo iż zmiany parametrów klarytromycyny nie są uważane za istotne pod względem klinicznym, należy wziąć pod uwagę zmniejszenie wartości AUC metabolitu 14-OH w leczeniu zakażeń spowodowanych przez <i>Haemophilus influenzae</i> , w których metabolit 14-OH jest najbardziej aktywny. Zwiększenie C _{min} typranawiru może być klinicznie istotne. Należy uważnie obserwować, czy u pacjentów stosujących klarytromycynę w dawkach większych niż 500 mg dwa razy na dobę nie występują objawy toksyczności klarytromycyny i typranawiru. U pacjentów z

		niewydolnością nerek należy rozważyć zmniejszenie dawek (patrz informacje o leku dotycząca klarytromycyny i rytonawiru).
Ryfabutyna 150 mg QD	<p>Ryfabutyna C_{max} ↑ 70%</p> <p>Ryfabutyna AUC ↑ 190%</p> <p>Ryfabutyna C_{min} ↑ 114%</p> <p>25-O-deacetyloryfabutyna C_{max} ↑ 3,2-krotne</p> <p>25-O-deacetyloryfabutyna AUC ↑ 21-krotne</p> <p>25-O-deacetyloryfabutyna C_{min} ↑ 7,8-krotne</p> <p>Hamowanie CYP 3A4 przez typranawir z rytonawirem</p> <p>Nie obserwowano klinicznie istotnych zmian pod względem parametrów farmakokinetycznych typranawiru.</p>	Zaleca się zmniejszenie dawki ryfabutyny o co najmniej 75% zwykłej dawki 300 mg/dobę (tj. 150 mg co drugi dzień lub 3 razy w tygodniu). Pacjentów otrzymujących ryfabutynę z produktem APTIVUS, podawanym razem z małą dawką rytonawiru, należy objąć ścisłą opieką lekarską ze względu na występowanie działań niepożądanych związanych z terapią ryfabutyną. Konieczne może być dalsze zmniejszenie dawki.
Ryfampicyna	Jednoczesne stosowanie inhibitorów proteazy z ryfampicyną istotnie zmniejsza stężenia inhibitorów proteazy. Oczekuje się, że stosowanie typranawiru, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, z ryfampicyną spowoduje suboptymalne stężenia typranawiru, co może prowadzić do niepowodzenia wirusologicznego oraz rozwoju oporności na typranawir.	Jednoczesne stosowanie produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, i ryfampicyny jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). Należy rozważyć stosowanie innych antybiotyków, takich jak ryfabutyna.
Leki przeciwmalaryczne		
Halofantryna Lumefantryna Nie przeprowadzono badań interakcji	<p>Na podstawie rozważań teoretycznych oczekuje się, że typranawir, podawany razem z małą dawką rytonawiru, spowoduje zwiększenie stężenia halofantryny i lumefantryny.</p> <p>Hamowanie CYP 3A4 przez typranawir z rytonawirem.</p>	Ze względu na ich profil metaboliczny i nieodłączne ryzyko występowania torsades de pointes, nie zaleca się stosowania halofantryny i lumefantryny razem z produktem APTIVUS podawanym razem z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.4).
Leki przeciwdrgawkowe		
Karbamazepina 200 mg BID	<p>Karbamazepina całkowita* C_{max} ↑ 13%</p> <p>Karbamazepina całkowita* AUC ↑ 16%</p> <p>Karbamazepina całkowita* C_{min} ↑ 23%</p> <p>*Karbamazepina całkowita = karbamazepina i epoksykarbamazepina (obie są farmakologicznie czynne).</p>	Należy zachować ostrożność podczas jednoczesnego stosowania karbamazepiny z produktem APTIVUS, podawanym razem z małą dawką rytonawiru. Wyższe dawki karbamazepiny (>200 mg) mogą powodować jeszcze większe zmniejszenie stężenia typranawiru w osoczu (patrz punkt 4.4).

	<p>Nie oczekuje się, aby zwiększenie wartości parametrów farmakokinetycznych całkowitej karbamazepiny miał następstwa kliniczne.</p> <p>Typranawir C_{\min} ↓ 61% (w porównaniu z danymi uzyskanymi w przeszłości)</p> <p>Zmniejszenie stężenia typranawiru może spowodować zmniejszenie skuteczności.</p> <p>Karbamazepina indukuje CYP3A4.</p>	
<p>Fenobarbital Fenytoina Nie przeprowadzono badań interakcji</p>	<p>Fenobarbital i fenytoina indukują CYP3A4.</p>	<p>Należy zachować ostrożność podczas skojarzonego stosowania fenobarbitalu i fenytoiny z produktem APTIVUS, podawanym razem z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Leki przeciwskurczowe</p>		
<p>Tolterodyna Nie przeprowadzono badań interakcji</p>	<p>Na podstawie rozważań teoretycznych oczekuje się, że typranawir, podawany razem z małą dawką rytonawiru, zwiększa stężenia tolterodyny.</p> <p>Hamowanie CYP 3A4 i CYP 2D6 przez typranawir z rytonawirem.</p>	<p>Skojarzone stosowanie nie jest zalecane.</p>
<p>Antagoniści receptora endoteliny</p>		
<p>Bosentan</p>	<p>W oparciu o rozważania teoretyczne oczekuje się, że jednoczesne podawanie bosentanu i typranawiru w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru może powodować zwiększenie jego stężenia.</p> <p>Typranawir/r hamuje aktywność CYP 3A4.</p>	<p>Jednoczesne podawanie bosentanu i produktu APTIVUS w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).</p>
<p>Inhibitory reduktazy HMG CoA</p>		
<p>Atorwastatyna 10 mg QD</p>	<p>Atorwastatyna C_{\max} ↑ 8,6-krotne Atorwastatyna AUC ↑ 9,4-krotne Atorwastatyna C_{\min} ↑ 5,2-krotne</p> <p>Typranawir ↔</p> <p>Hamowanie CYP 3A4 przez typranawir z rytonawirem.</p>	<p>Nie zaleca się skojarzonego stosowania atorwastatyny z produktem APTIVUS, podawanym razem z małą dawką rytonawiru. Pod uwagę należy wziąć inne inhibitory reduktazy HMG-CoA, takie jak prawastatyna, fluwastatyna czy rozuwastatyna (patrz także punkt 4.4 oraz zalecenia dotyczące stosowania rozuwastatyny i prawastatyny). Jeśli podczas leczenia danego pacjenta niezbędne jest rozpoczęcie podawania</p>

		atorwastatyny, lek należy podawać w najmniejszej dawce oraz konieczne jest ściśle monitorowanie (patrz punkt 4.4).
Rozuwastatyna 10 mg QD	Rozuwastatyna C_{max} ↑ 123% Rozuwastatyna AUC ↑ 37% Rozuwastatyna C_{min} ↑ 6% Typranawir ↔ Mechanizm nieznan.	W przypadku jednoczesnego stosowania produktu APTIVUS, podawanego razem z małymi dawkami rytonawiru, oraz rozuwastatyny, podawanie rozuwastatyny należy rozpocząć od najmniejszej dawki (5 mg/dobę), zwiększanej aż do osiągnięcia reakcji na leczenie, z jednoczesnym dokładną obserwacją, czy u pacjenta nie występują objawy związane z leczeniem rozuwastatyną, opisane w informacji o leku rozuwastatyna.
Prawastatyna Nie przeprowadzono badań interakcji	W oparciu o podobieństwo dotyczące wydalania prawastatyny i rozuwastatyny, TPV z rytonawirem może zwiększać stężenie prawastatyny w osoczu. Mechanizm nieznan.	Podczas jednoczesnego stosowania produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, oraz prawastatyny, podawanie prawastatyny należy rozpocząć od najmniejszej dawki (10 mg/dobę), zwiększanej aż do osiągnięcia reakcji na leczenie, z jednoczesną dokładną obserwacją pacjenta ze względu na występowanie objawów związanych z leczeniem prawastatyną, opisanych w informacji o leku prawastatyna.
Symwastatyna Lowastatyna Nie przeprowadzono badań interakcji	Metabolizm inhibitorów reduktazy HMG-CoA, symwastatyny i lowastatyny, zależy głównie od izoenzymu CYP3A.	Jednoczesne podawanie produktu APTIVUS, razem z małą dawką rytonawiru, wraz z symwastatyną lub lowastatyną jest przeciwwskazane ze względu na zwiększone ryzyko miopatii, w tym rozpadu mięśni prążkowanych (patrz punkt 4.3).
PREPARATY ZIOŁOWE		
Dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>) Nie przeprowadzono badań interakcji	Stężenie typranawiru w osoczu może zmniejszać się podczas równoczesnego stosowania preparatów ziołowych zawierających dziurawiec zwyczajny (<i>Hypericum perforatum</i>). Spowodowane jest to indukcją przez ziele dziurawca enzymów metabolizujących.	Preparatów ziołowych zawierających w swym składzie dziurawiec zwyczajny, nie należy stosować równocześnie z produktem APTIVUS, podawanym razem z małą dawką rytonawiru. Oczekuje się, że podczas równoczesnego stosowania produktu APTIVUS z rytonawirem, z preparatami dziurawca, może istotnie zmniejszyć się stężenie typranawiru i rytonawiru, prowadząc do stężeń suboptymalnych typranawiru i niepowodzenia wirusologicznego oraz rozwoju oporności na typranawir.

Wziewne leki z grupy betaagonistów		
Salmeterol	Jednoczesne podawanie salmeterolu z typranawirem i małej dawki rytonawiru może zwiększać ryzyko sercowo-naczyniowych działań niepożądanych salmeterolu, w tym wydłużenia odstępu QT, kołatania i tachykardii zatokowej. Typranawir/r hamuje aktywność CYP 3A4.	Jednoczesne podawanie produktu APTIVUS w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie jest zalecane.
Doustne środki antykoncepcyjne, estrogeny		
Etynyloestradiol 0,035 mg i Noretyndron 1,0 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Etynyloestradiol C_{max} ↓ 52% Etynyloestradiol AUC ↓ 43% Mechanizm nieznan. Noretyndron C_{max} ↔ Noretyndron AUC ↑ 27% Typranawir ↔	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru. Podczas stosowania antykoncepcji opartej na bazie estrogenów razem z produktem APTIVUS, podawanym razem z małą dawką rytonawiru, należy stosować inne lub dodatkowe środki antykoncepcyjne. Należy obserwować, czy u pacjentek stosujących estrogeny w ramach hormonalnej terapii zastępczej nie występują objawy niedoboru estrogenów (patrz punkt 4.4 i punkt 4.6).
Inhibitory fosfodiesterazy 5 (PDE5)		
Sydenafil Wardenafil Nie przeprowadzono badań interakcji	Oczekuje się, że jednoczesne stosowanie z inhibitorami PDE5 typranawiru, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, w sposób istotny podwyższa stężenie PDE5 i może powodować zwiększenie liczby działań niepożądanych związanych z inhibitorami PDE5, w tym niedociśnienie, zmiany widzenia i priapizm. Typranawir/r hamuje aktywność CYP 3A4.	Szczególną ostrożność należy zachować, przepisując inhibitory fosfodiesterazy (PDE5) sydenafil lub wardenafil pacjentom otrzymującym produkt APTIVUS, podawany razem z małą dawką rytonawiru. Nie ustalono skutecznej i bezpiecznej dawki w przypadku jednoczesnego podawania leków z produktem APTIVUS w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru. Istnieje większe ryzyko działań niepożądanych inhibitora PDE5 (np. zaburzenia wzroku, niedociśnienie, wydłużenie wzdrodu i omdlenia).
Tadalafil 10 mg QD	Tadalafil pierwsza dawka C_{max} ↓ 22% Tadalafil pierwsza dawka AUC ↑ 133% Indukcja i hamowanie CYP 3A4 przez typranawir z rytonawirem. Tadalafil w stanie stacjonarnym C_{max} ↓ 30% Tadalafil w stanie stacjonarnym	Zaleca się podawanie tadalafilu po co najmniej 7 dniach stosowania produktu APTIVUS razem z małą dawką rytonawiru. Nie ustalono skutecznej i bezpiecznej dawki w przypadku jednoczesnego podawania leku z produktem APTIVUS w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru. Istnieje większe ryzyko działań

	AUC ↔ Nie obserwowano klinicznie istotnych zmian wartości parametrów farmakokinetycznych typranawiru.	niepożądanych inhibitora PDE5 (np. zaburzenia wzroku, niedociśnienie, wydłużenie wzdęcia i omdlenia).
Narkotyczne leki przeciwbólowe		
Metadon 5 mg QD	Metadon C _{max} ↓ 55% Metadon AUC ↓ 53% Metadon C _{min} ↓ 50% R-metadon C _{max} ↓ 46% R-metadon AUC ↓ 48% S-metadon C _{max} ↓ 62% S-metadon AUC ↓ 63% Mechanizm nieznan.	Należy kontrolować, czy u pacjenta nie występują objawy zespołu odstawienia opioidów. Konieczne może być zwiększenie dawki metadonu.
Meperydyna Nie przeprowadzono badań interakcji	Oczekuje się, że typranawir, podawany razem z małą dawką rytonawiru, powoduje zmniejszenie stężenia meperydyny, a zwiększenie stężenia jej metabolitu.	Nie zaleca się zwiększania dawki i długotrwałego stosowania meperydyny wraz z produktem APTIVUS, podawanym razem z małą dawką rytonawiru, ze względu na zwiększone stężenie metabolitu, normeperydyny, która ma działanie zarówno przeciwbólowe, jak i pobudzające ośrodkowy układ nerwowy (np. napady padaczkowe).
Buprenorfina/Nalokson	Buprenorfina ↔ Norbuprenorfina AUC □ 79% Norbuprenorfina C _{max} □ 80% Norbuprenorfina C _{min} □ 80%	Na skutek zmniejszenia stężeń aktywnych metabolitów norbuprenorfiny skojarzone stosowanie produktu APTIVUS, podawanego z małymi dawkami rytonawiru, i buprenorfiny z naloksonem może powodować zmniejszenie się skuteczności klinicznej buprenorfiny. Dlatego należy obserwować, czy u pacjenta nie występują objawy odstawienia opioidów.
Leki immunosupresyjne		
Cyklosporyna Takrolimus Syrolimus Nie przeprowadzono badań interakcji	Podczas jednoczesnego podawania cyklosporyny, takrolimusu czy syrolimusu z typranawirem, podawanym razem z małą dawką rytonawiru, stężenia tych leków nie można przewidzieć, ze względu na to, że typranawir, podawany razem z małą dawką rytonawiru, wywiera przeciwny wpływ na CYP3A i Pgp.	Zaleca się częstsze kontrolowanie stężeń tych produktów leczniczych we krwi do momentu ich ustabilizowania się.
Leki przeciwzakrzepowe		
Warfaryna 10 mg QD	Pierwsza dawka typranawiru z rytonawirem: S-warfaryna C _{max} ↔ S-warfaryna AUC ↑ 18%	Produkt APTIVUS, podawany razem z małą dawką rytonawiru, w skojarzeniu z warfaryną może mieć związek ze zmianami wartości INR i zaburzać działanie

	<p>Stan stacjonarny typranawiru z rytonawirem: S-warfaryna C_{max} ↓ 17% S-warfaryna AUC ↓ 12%</p> <p>Hamowanie CYP 2C9 po 1. dawce typranawiru z rytonawirem, a następnie indukowanie CYP 2C9 w stanie stacjonarnym typranawiru z rytonawirem.</p>	<p>przeciwwkrzepowe (działanie trombogeniczne) lub zwiększyć ryzyko krwawienia. Zaleca się ściśle monitorowanie parametrów klinicznych i biochemicznych (pomiar INR) podczas jednoczesnego stosowania warfaryny i typranawiru.</p>
Leki zobojętniające		
<p>Płynne leki zobojętniające, zawierające zasady glinu lub magnezu 20 ml QD</p>	<p>Typranawir C_{max} ↓ 25% Typranawir AUC ↓ 27%</p> <p>Mechanizm nieznan.</p>	<p>Produkt APTIVUS, podawany razem z małą dawką rytonawiru, i leki zobojętniające kwas żołądkowy należy podawać w odstępie co najmniej 2 godzin.</p>
Inhibitory pompy protonowej (PPI)		
<p>Omeprazol 40 mg QD</p>	<p>Omeprazol C_{max} ↓ 73% Omeprazol AUC ↓ 70%</p> <p>Podobne działanie obserwowano w przypadku enancjomeru S esomeprazolu.</p> <p>Indukowanie CYP 2C19 przez typranawir z rytonawirem.</p> <p>Typranawir ↔</p>	<p>Jednoczesne stosowanie produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, z omeprazolem bądź esomeprazolem nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Jeśli takie podawanie leków jest konieczne, należy rozważyć zwiększenie dawki omeprazolu lub esomeprazolu, na podstawie reakcji klinicznej na leczenie. Brak danych wskazujących, że dostosowanie dawki omeprazolu i esomeprazolu umożliwi przewyciężenie obserwowanych interakcji farmakokinetycznych. Zalecenia dotyczące maksymalnych dawek omeprazolu lub esomeprazolu znajdują się w odpowiednich informacjach o tych lekach. Dostosowanie dawki typranawiru z rytonawirem nie jest konieczne.</p>
<p>Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol Nie przeprowadzono badań interakcji</p>	<p>Na podstawie profilu metabolicznego typranawiru z rytonawirem oraz inhibitorów pompy protonowej, oczekuje się występowania interakcji. Ze względu na hamowanie CYP3A4 oraz indukowanie CYP2C19 przez typranawir z rytonawirem, trudno przewidzieć stężenia lansoprazolu i pantoprazolu w osoczu. Stężenia rabeprazolu w osoczu mogą zmniejszać się na skutek indukowania CYP2C19 przez typranawir z rytonawirem.</p>	<p>Jednoczesne stosowanie produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, z inhibitorami pompy protonowej nie jest zalecane (patrz punkt 4.4). Jeśli stosowanie tych leków w skojarzeniu jest konieczne, należy ściśle kontrolować stan pacjenta.</p>

Antagonisci receptora H2		
Nie przeprowadzono badań interakcji	Brak danych dotyczących stosowania antagonistów receptora H2 w skojarzeniu z typranawirem podawanym z małą dawką rytonawiru.	Nie oczekuje się, aby podwyższenie żołądkowego pH, mogące być rezultatem podawania antagonisty receptora H2, miało wpływ na stężenie osoczowe typranawiru.
Leki przeciwarrytmiczne		
Amiodaron Beprydyl Chinidyna Nie przeprowadzono badań interakcji	Na podstawie rozważań teoretycznych oczekuje się, że stosowanie typranawiru, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, zwiększy stężenia amiodaronu, beprydylu oraz chinidyny. Hamowanie CYP 3A4 przez typranawir z rytonawirem.	Jednoczesne stosowanie produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru z amiodaronem, beprydylem lub chinidyną jest przeciwwskazane ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu powikłań (patrz punkt 4.3).
Flekainid Propafenon Metoprolol (stosowany w niewydolności serca) Nie przeprowadzono badań interakcji	Na podstawie rozważań teoretycznych oczekuje się, że stosowanie typranawiru, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, zwiększy stężenia flekainidu, propafenonu i metoprololu. Hamowanie CYP 2D6 przez typranawir z rytonawirem.	Jednoczesne stosowanie produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, z flekainidem, propafenonem lub metoprololem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3)
Leki przeciwhistaminowe		
Astemizol Terfenadyna Nie przeprowadzono badań interakcji	Na podstawie rozważań teoretycznych oczekuje się, że stosowanie typranawiru, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, zwiększy stężenia astemizolu i terfenadyny. Hamowanie CYP 3A4 przez typranawir z rytonawirem.	Jednoczesne stosowanie produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, z astemizolem lub terfenadyną jest przeciwwskazane, ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu powikłań (patrz punkt 4.3).
Pochodne ergotaminy		
Dihydroergotamina Ergonowina Ergotamina Metyloergonowina Nie przeprowadzono badań interakcji	Na podstawie rozważań teoretycznych oczekuje się, że stosowanie typranawiru, podawanego razem z małymi dawkami rytonawiru, zwiększy stężenia dihydroergotaminy, ergonowiny, ergotaminy oraz metyloergonowiny. Hamowanie CYP 3A4 przez typranawir z rytonawirem.	Jednoczesne stosowanie produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, z dihydroergotaminą, ergonowiną, ergotaminą lub metyloergonowiną jest przeciwwskazane, ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu powikłań (patrz punkt 4.3).
Leki działające na motorykę przewodu pokarmowego		
Cyzapryd Nie przeprowadzono badań interakcji	Na podstawie rozważań teoretycznych oczekuje się, że stosowanie typranawiru, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, zwiększy stężenia cyzaprydu.	Jednoczesne stosowanie produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, z cyzaprydem jest przeciwwskazane, ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich i (lub)

	Hamowanie CYP 3A4 przez typranawir z rytonawirem.	zagrożających życiu powikłań (patrz punkt 4.3).
Neuroleptyki		
Pimozyd Sertindol Nie przeprowadzono badań interakcji	Na podstawie rozważań teoretycznych oczekuje się, że stosowanie typranawiru, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, zwiększy stężenia pimozydu i sertindolu. Hamowanie CYP 3A4 przez typranawir z rytonawirem.	Jednoczesne stosowanie produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, z pimozydem lub sertindolem jest przeciwwskazane, ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrożających życiu powikłań (patrz punkt 4.3).
Leki uspokajające, leki nasenne		
Midazolam 2 mg QD i.v. Midazolam 5 mg QD p.o..	Pierwsza dawka typranawiru z rytonawirem: Midazolam C_{max} ↔ Midazolam AUC ↑ 5,1-krotne Stan stacjonarny typranawiru z rytonawirem: Midazolam C_{max} ↓ 13% Midazolam AUC ↑ 181% Pierwsza dawka typranawiru z rytonawirem Midazolam C_{max} ↑ 5,0-krotne Midazolam AUC ↑ 27-krotne Stan stacjonarny typranawiru z rytonawirem Midazolam C_{max} ↑ 3,7-krotne Midazolam AUC ↑ 9,8-krotne Rytonawir jest silnym inhibitorem CYP3A4, przez co ma wpływ na leki metabolizowane przez ten enzym.	Jednoczesne stosowanie produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, z doustnie podawanym midazolamem jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3). W przypadku podawania produktu APTIVUS z rytonawirem, z midazolamem podawanym pozajelitowo należy dokładnie kontrolować, czy u pacjenta nie występuje depresja oddechowa i (lub) wydłużona sedacja oraz rozważyć modyfikację dawki.
Triazolam Nie przeprowadzono badań interakcji	Na podstawie rozważań teoretycznych, oczekuje się, że stosowanie typranawiru, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, zwiększy stężenia triazolamu. Hamowanie CYP 3A4 przez typranawir z rytonawirem.	Jednoczesne stosowanie produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, z triazolamem jest przeciwwskazane, ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrożających życiu powikłań (patrz punkt 4.3).
Analogi nukleozydowe – inhibitory polimerazy wirusowego DNA		
Walacyklowir 500 mg w dawce pojedynczej	Jednoczesne podawanie walacyklowiru, typranawiru i niskiej dawki rytonawiru nie powodowało klinicznie istotnych reakcji farmakokinetycznych. Typranawir: ↔ Walacyklowir: ↔	Jednoczesne podawanie walacyklowiru z produktem APTIVUS w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie wymaga dostosowywania dawki.

Antagoniści receptora alfa 1-adrenergicznego		
Alfuzosyna	W oparciu o rozważania teoretyczne oczekuje się, że jednoczesne podawanie alfuzosyny i typranawiru w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru może zwiększać stężenie alfuzosyny i powodować niedociśnienie. Typranawir/r hamuje aktywność CYP 3A4.	Jednoczesne podawanie produktu APTIVUS w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru jest przeciwwskazane.
Inne leki		
Theofilina Nie przeprowadzono badań interakcji	Na podstawie danych uzyskanych w badaniu typu „koktajl”, w którym AUC kofeiny (substratu CYP1A2) było zmniejszone o 43%, oczekuje się, że typranawir, podawany razem z małą dawką rytonawiru, spowoduje zmniejszenie stężenia teofiliny. Hamowanie CYP 1A2 przez typranawir z rytonawirem.	Stężenie teofiliny w osoczu należy monitorować przez pierwsze 2 tygodnie jednoczesnego stosowania z produktem APTIVUS, podawanym razem z małą dawką rytonawiru, i w razie konieczności dawkę teofiliny należy odpowiednio zwiększyć.
Dezypramina Nie przeprowadzono badań interakcji	Oczekuje się, że typranawir, podawany razem z małą dawką rytonawiru, zwiększy stężenie dezypraminy. Hamowanie CYP 2D6 przez typranawir z rytonawirem.	Zaleca się zmniejszenie dawki oraz monitorowanie stężenia dezypraminy.
Digoksyna 0,25 mg QD i.v.	Pierwsza dawka typranawiru z rytonawirem Digoksyna C_{max} ↔ Digoksyna AUC ↔ Stan stacjonarny typranawiru z rytonawirem Digoksyna C_{max} ↓ 20% Digoksyna AUC ↔	Zaleca się monitorowanie stężenia digoksyny w osoczu do czasu osiągnięcia stanu stacjonarnego.
Digoksyna 0,25 mg QD p.o.	Pierwsza dawka typranawiru z rytonawirem Digoksyna C_{max} ↑ 93% Digoksyna AUC ↑ 91% Przemijające hamowanie P-gp przez typranawir z rytonawirem, a następnie indukowanie P-gp przez typranawir z rytonawirem w stanie stacjonarnym. Stan stacjonarny typranawiru z rytonawirem Digoksyna C_{max} ↓ 38%	

	Digoksyna AUC ↔	
Trazodon Badania interakcji wyłącznie z rytonawirem	W badaniach farmakokinetycznych prowadzonych w grupie zdrowych ochotników, równoczesne stosowanie małej dawki rytonawiru (200 mg dwa razy na dobę) z pojedynczą dawką trazodonu prowadziło do zwiększenia stężenia trazodonu w osoczu (AUC zwiększyło się 2,4-krotnie). W badaniu tym, po jednoczesnym podaniu trazodonu z rytonawirem zaobserwowano działania niepożądane: nudności, zawroty głowy, niedociśnienie, omdlenia. Jednakże nie wiadomo, czy skojarzona terapia typranawirem z rytonawirem może powodować większe zwiększenie narażenia na trazodon.	Takie skojarzenie powinno być stosowane z ostrożnością i należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki trazodonu.
Bupropion 150 mg BID	Bupropion C _{max} ↓ 51% Bupropion AUC ↓ 56% Typranawir ↔ Zmniejszenie stężenia bupropionu w osoczu wynika prawdopodobnie z indukowania CYP2B6 oraz aktywności UGT przez RTV.	Jeśli ocenia się, że pomimo obserwowanej indukcji jednoczesne stosowanie z bupropionem jest nieuniknione, należy prowadzić je pod ścisłą kontrolą klinicznej skuteczności bupropionu, bez przekraczania zalecanej dawki.
Loperamid 16 mg QD	Loperamid C _{max} ↓ 61% Loperamid AUC ↓ 51% Mechanizm nieznanym. Typranawir C _{max} ↔ Typranawir AUC ↔ Typranawir C _{min} ↓ 26%	Badania u zdrowych ochotników nad interakcjami farmakodynamicznymi dowiodły, że jednoczesne stosowanie loperamidu i produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, nie powoduje istotnych klinicznie zmian w reakcji oddechowej na dwutlenek węgla. Znaczenie kliniczne zmniejszonego stężenia loperamidu w osoczu nie jest znane.
Propionian flutykazonu Badania interakcji wyłącznie z rytonawirem	W badaniu klinicznym, w którym rytonawir w postaci kapsulek w dawce 100 mg dwa razy na dobę podawano razem z 50 µg stosowanego donosowo propionianu flutykazonu (cztery razy na dobę) przez 7 dni zdrowym ochotnikom, stwierdzono istotne zwiększenie stężenia w osoczu propionianu flutykazonu, natomiast stężenie kortyzolu w organizmie zmniejszyło się o około 86% (w 90% przedziale ufności 82-89%). Większego wpływu można oczekiwać, gdy propionian flutykazonu stosowany jest w inhalacji. U pacjentów	Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, i wspomnianych glukokortykosteroidów, chyba że potencjalne korzyści wynikające z leczenia przeważają nad ryzykiem ogólnoustrojowego wpływu działania kortykosteroidów (patrz punkt 4.4). Należy rozważyć zmniejszenie dawki glukokortykosteroidu wraz ze ścisłym kontrolowaniem jego miejscowego i ogólnoustrojowego działania lub zmienić glukokortykosteroid na taki, który nie jest substratem CYP3A4 (np.

	<p>otrzymujących rytonawir i propionian flutykazonu w postaci wziewnej lub donosowej opisywano ogólnoustrojowe skutki działania kortykosteroidów, w tym zespół Cushinga i zahamowanie czynności nadnerczy; może to również wystąpić, gdy stosowane są inne kortykosteroidy metabolizowane przez szlak P450 3A, np. budezonid.</p> <p>Obecnie nie wiadomo, czy jednoczesne stosowanie typranawiru z rytonawirem może powodować większy wzrost narażenia na flutykazon.</p>	<p>beklometazon).</p> <p>Ponadto, w przypadku odstawiania glukokortykosteroidów konieczne może być stopniowe zmniejszanie dawki leku przez dłuższy czas. Nie poznano jeszcze wpływu działania dużej ogólnoustrojowej ekspozycji na flutykazon na stężenie w osoczu rytonawiru.</p>
--	---	--

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Nie ma wystarczających danych dotyczących stosowania u kobiet w ciąży typranawiru, podawanego razem z małą dawką rytonawiru. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3). Nie jest znane potencjalne ryzyko u ludzi. Typranawir należy stosować w okresie ciąży tylko wtedy, gdy spodziewane korzyści są wyraźnie większe niż potencjalne zagrożenia dla płodu.

Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Typranawir ma niekorzystne interakcje z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi. W związku z tym, podczas leczenia powinna być stosowana inna, skuteczna i bezpieczna metoda antykoncepcji (patrz punkt 4.5).

Karmienie piersią

Zgodnie z zaleceniami, kobiety zakażone HIV w żadnym wypadku nie powinny karmić dzieci piersią, aby uniknąć przeniesienia zakażenia HIV. Matki leczone produktem APTIVUS powinny przerwać karmienie piersią.

Płodność

Brak jest danych klinicznych dotyczących płodności przy stosowaniu typranawiru. W badaniach przedklinicznych z zastosowaniem typranawiru nie wykazano niekorzystnego wpływu na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań nad wpływem produktu na zdolność prowadzenia pojazdów mechanicznych i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Stosowanie produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, jest związane ze znacznym wpływem toksycznym na wątrobę. W badaniach III fazy RESIST stwierdzono znacznie wyższą częstość występowania zwiększonej aktywności aminotransferaz w grupie otrzymującej typranawir, podawany razem z małą dawką rytonawiru, w porównaniu z grupą otrzymującą lek porównawczy. Dlatego konieczna jest ścisła kontrola pacjentów otrzymujących produkt APTIVUS, podawany razem z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.4).

Obecnie niewiele jest danych dotyczących stosowania produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, u pacjentów z jednoczesnym zakażeniem wirusem zapalenia wątroby typu B lub C. Dlatego też należy zachować ostrożność podczas podawania produktu APTIVUS pacjentom z jednoczesnym zapaleniem wątroby typu B lub C. W tej grupie pacjentów produkt APTIVUS może być stosowany tylko wówczas, gdy potencjalne korzyści przeważają nad ewentualnym ryzykiem oraz przy wzmożonej kontroli klinicznej i laboratoryjnej.

Dorośli

Typranawir (w postaci kapsułek elastycznych), podawany razem z małą dawką rytonawiru, poddano ocenie w badaniach klinicznych w grupie 6308 dorosłych zakażonych HIV, w terapii skojarzonej, w tym także w czasie badań z użyciem niezarejestrowanego leku. 5219 pacjentów z tej grupy otrzymywało dawkę 500 mg i 200 mg dwa razy na dobę. 909 dorosłych w badaniach klinicznych, w tym 541 osób z badań fazy III RESIST-1 i RESIST-2, było leczonych dawką 500 mg i 200 mg dwa razy na dobę przez przynajmniej 48 tygodni.

Poniżej przedstawiono działania niepożądane o znaczeniu klinicznym o różnej intensywności (stopnie 1-4) występujące u dorosłych pacjentów uczestniczących we wszystkich badaniach II i III fazy, którzy otrzymywali typranawir w dawce 500 mg z rytonawirem w dawce 200 mg dwa razy na dobę (n = 1397). Działania te podzielono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania w następujący sposób:

Bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $<1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $<1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $<1/1000$)

Zaburzenia krwi i układu chłonnego:

Niezbyt często: neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość.

Zaburzenia układu immunologicznego:

Niezbyt często: nadwrażliwość.

Zaburzenia metabolizmu i odżywiania:

Często: hipertriglicydemia, hiperlipidemia.

Niezbyt często: brak łaknienia, zmniejszony apetyt, spadek masy ciała, zwiększona aktywność amylaz we krwi, hipercholesterolemia, cukrzyca, hiperglikemia.

Rzadko: odwodnienie, wychudzenie twarzy.

Zaburzenia psychiczne:

Niezbyt często: bezsenność, zaburzenia snu.

Zaburzenia układu nerwowego:

Często: bóle głowy.

Niezbyt często: krwawienie wewnątrzczaszkowe*, zawroty głowy, neuropatie obwodowe, senność.

Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia:

Niezbyt często: duszność.

Zaburzenia żołądka i jelit:

Bardzo często: biegunka, nudności.

Często: wymioty, gazy, ból brzucha, wzdęcia brzucha, luźne stolce, niestrawność.

Niezbyt często: refluks żołądkowo-przełykowy, zapalenie trzustki.

Rzadko: zwiększenie aktywności lipaz.

Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych:

Niezbyt często: wzrost aktywności enzymów wątrobowych (AlAT, AspAT), cytolityczne zapalenie wątroby, nieprawidłowe wyniki testów czynności wątroby (AlAT, AspAT), toksyczne zapalenie wątroby.

Rzadko: niewydolność wątroby (w tym prowadzące do zgonu), zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, hiperbilirubinemia.

Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej:

Często: wysypka.

Niezbyt często: świąd, przerost tkanki tłuszczowej, osutka, zanik tkanki tłuszczowej, lipodystrofia nabyta.

Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej:

Niezbyt często: ból mięśni, bolesne kurcze mięśniowe.

Zaburzenia nerek i dróg moczowych:

Niezbyt często: niewydolność nerek.

Zaburzenia ogólne i odczyny w miejscu podania:

Często: zmęczenie.

Niezbyt często: gorączka, objawy grypopodobne, rozbiecie.

* Nie zaobserwowano, aby to działanie niepożądane było nawet w minimalnym stopniu związane z odpowiednimi badaniami. Częstość występowania oszacowano na podstawie górnej granicy 95% przedziału ufności, obliczonego dla wszystkich leczonych pacjentów zgodnie z wytycznymi UE na temat Charakterystyki Produktów Leczniczych (3/1397, co odpowiada „niezbyt często”).

Opis wybranych reakcji niepożądanych

Zwiększona częstość występowania klinicznych cech bezpieczeństwa (toksyczny wpływ na wątrobę, zaburzenia lipidowe, występowanie krwawień, wysypka) została zaobserwowana w grupie pacjentów leczonych typranawirem, podawanym razem z małą dawką rytonawiru, w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących lek porównawczy w badaniach RESIST, lub zaobserwowano ją podczas stosowania typranawiru, podawanego razem z małą dawką rytonawiru. Kliniczne znaczenie tych obserwacji nie zostało jeszcze w pełni zbadane.

Hepatotoksyczność: Po 48-tygodniowej obserwacji częstość występowania nieprawidłowości stopnia 3. lub 4. dotyczących aktywności AlAT i (lub) AspAT była wyższa u pacjentów otrzymujących typranawir, podawany razem z rytonawirem, w porównaniu z grupą pacjentów otrzymujących lek porównawczy (10% i 3,4%, odpowiednio). Analiza wielowymiarowa wykazała, że początkowe aktywności AlAT lub AspAT powyżej stopnia 1. w skali DAIDS i jednoczesne zakażenie wirusem zapalenia wątroby typu B lub C stanowiły czynniki ryzyka przyczyniające się do zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych. U większości pacjentów można było kontynuować leczenie typranawirem, podawanym razem z małą dawką rytonawiru.

Hiperlipidemia: Zwiększenie stężeń triglicerydów do stopnia 3. lub 4. występowało częściej w grupie pacjentów otrzymujących typranawir, podawany razem z małą dawką rytonawiru, w porównaniu z układem kontrolnym. Po 48 tygodniach wskaźniki te wynosiły 25,2 % w grupie pacjentów otrzymujących typranawir podawany razem z rytonawirem i 15,6 % w grupie otrzymującej lek porównawczy.

Krwawienie: U osób objętych badaniem RESIST otrzymujących typranawir, podawany razem z rytonawirem, występowało zwiększone ryzyko krwawienia; po 24 tygodniach ryzyko względne wynosiło 1,98 (95% CI=1,03, 3,80). Po 48 tygodniach, względne ryzyko zmniejszyło się do 1,27 (95% CI=0,76; 2,12). Pod względem parametrów koagulacji nie stwierdzono schematów przypadków krwawienia ani też różnic pomiędzy grupami leczniczymi. Znaczenie tego odkrycia jest nadal badane. Odnotowano przypadki krwawień wewnątrzczaszkowych zakończonych i nie zakończonych zgonem u pacjentów przyjmujących typranawir. Część pacjentów u których wystąpiło krwawienie wewnątrzczaszkowe było dodatkowo obciążonych innymi chorobami lub przyjmowało jednocześnie inne produkty lecznicze, które mogły spowodować lub przyczynić się do wystąpienia niniejszego powikłania. Jednakże w niektórych przypadkach nie wykluczono bezpośredniego wpływu typranawiru. Nie odnotowano typowych nieprawidłowości hematologicznych i w parametrach koagulogramu wśród pacjentów, również tych u których później wystąpiło krwawienie wewnątrzczaszkowe. Z tego też powodu nie zaleca się rutynowego oznaczania koagulogramu pacjentom przyjmującym produkt APTIVUS.

Podwyższone ryzyko krwawień wewnątrzczaszkowych było obserwowane u pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV/AIDS na tym samym poziomie jak u pacjentów leczonych produktem APTIVUS w badaniach klinicznych.

Wysypka: Badanie u kobiet interakcji pomiędzy typranawirem, podawanym razem z małą dawką rytonawiru, a etynyloestradiolem i noretynonem, wykazało wysoką częstość występowania lekkich wysypek. W badaniach RESIST ryzyko wystąpienia wysypki było podobne pomiędzy grupą otrzymującą typranawir razem z rytonawirem, oraz lek porównawczy (odpowiednio 16,3% i 12,5%; patrz punkt 4.4). W trakcie badań klinicznych nad typranawirem nie opisano przypadków zespołu Stevensa-Johnsona czy martwicy toksyczno-rozplywnej naskórka.

Nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych

Częstość występowania istotnych zmian wyników badań laboratoryjnych (stopień 3. lub 4.) opisano u co najmniej 2% pacjentów w grupie otrzymującej typranawir razem z rytonawirem w badaniach klinicznych III fazy (RESIST-1 i RESIST-2) po 48-tygodniach zwiększona była aktywność AspAT (6,1%), zwiększona aktywność AlAT (9,7%), zwiększona aktywność amylazy (6,0%), zwiększone stężenie cholesterolu (4,2%), zwiększone stężenie triglicerydów (24,9%), a zmniejszona liczba krwinek białych (5,7%).

Skojarzona terapia przeciwretrowirusowa, w tym schematy zawierające inhibitory proteazy, związana jest z występowaniem reddystrybucji tkanki tłuszczowej u niektórych pacjentów, włączając utratę obwodowej podskórnej tkanki tłuszczowej, zwiększoną ilość tłuszczu wewnątrzbrzuszego, rozrost piersi oraz nagromadzenie tkanki tłuszczowej w okolicy grzbietowo-szyjnej (bawoli kark). Stosowanie inhibitorów proteazy wiąże się także z występowaniem zaburzeń metabolicznych, takich jak hipertriglicydemia, hipercholesterolemia, oporność na insulinę i hiperglikemia.

Zanotowano również przypadki zwiększenia aktywności kinazy kreatynowej (CPK), bólów mięśniowych, zapalenia mięśni i rzadko rhabdomyolizy, szczególnie w skojarzeniu z nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy.

U pacjentów zakażonych wirusem HIV, z ciężkim niedoborem odporności w momencie rozpoczęcia skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej (CART), może pojawić się reakcja zapalna na bezobjawowe infekcje oportunistyczne (patrz punkt 4.4). W badaniach RESIST zaobserwowano reaktywację infekcji wirusami *Herpes simplex* i *Herpes zoster*.

Przypadki martwicy kości odnotowano głównie u pacjentów z ogólnie znanymi czynnikami ryzyka, zaawansowaną chorobą spowodowaną przez HIV lub poddanych długotrwałemu, skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu (ang. combination antiretroviral therapy, CART). Częstość występowania tych przypadków jest nieznana (patrz punkt 4.4).

Dzieci i młodzież

W otwartym badaniu klinicznym nad optymalną dawką typranawiru z rytonawirem (badanie 1182.14), 28 dzieci w wieku 12 lat lub starszych otrzymało kapsułki APTIVUS. Zwykle działania

niepożądane leku były podobne do obserwowanych u dorosłych, z wyjątkiem wymiotów, wysypki, gorączki, które zgłaszano częściej u dzieci niż u dorosłych. Najczęściej zgłaszane umiarkowane lub ciężkie działania niepożądane w analizie po 48. tygodniu przedstawiono poniżej.

Najczęściej zgłaszane umiarkowane lub ciężkie działania niepożądane leku u dzieci i młodzieży w wieku od 12 do 18 lat, otrzymujących kapsułki Aptivus (zgłoszone u 2 lub więcej dzieci, badanie 1182.14, analiza w 48. tygodniu, FAS48 w 100-tygodniowym zestawie danych).

Całkowita liczba leczonych pacjentów (N)	28
Zdarzenia [N (%)]	
Wymioty, odruchy wymiotne	3 (10,7)
Nudności	2 (7,1)
Ból brzucha ¹	2 (7,1)
Wysypka ²	3 (10,7)
Bezsenna	2 (7,1)
Podwyższona aktywność AlAT	4 (14,3)

¹ W tym ból brzucha (n=1) i niestrawność (n=1).

² Wysypka obejmuje jedno lub więcej spośród zalecanych określeń: wysypka, wysypka polekowa, wysypka plamkowa, wysypka grudkowa, rumień, wysypka plamkowo-grudkowa, wysypka swędząca i pokrzywka.

4.9 Przedawkowanie

Istnieje bardzo niewiele danych dotyczących przedawkowania typranawiru u ludzi. Nieznane są żadne konkretne objawy przedmiotowe ani podmiotowe przedawkowania. Generalnie przedawkowanie może spowodować częstsze występowanie i większe nasilenie działań niepożądanych.

Nie jest znane antidotum na przedawkowanie typranawiru. Postępowanie w przypadku przedawkowania typranawiru polegać powinno na ogólnym leczeniu podtrzymującym, włącznie z kontrolowaniem czynności życiowych i obserwowaniu stanu klinicznego pacjenta. Jeśli wskazane, można usunąć nie wchłonięty typranawir poprzez wywołanie wymiotów lub płukanie żołądka. Również podanie aktywowanego węgla może być pomocne w usunięciu nie wchłoniętej substancji. Ponieważ typranawir silnie wiąże się z białkami, dializoterapia nie jest skuteczna w usunięciu tego leku w sposób znaczący.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwwirusowe do stosowania wewnętrznego, inhibitor proteazy, kod ATC: J05AE09

Mechanizm działania

Ludzki wirus upośledzenia odporności (HIV-1) koduje proteazę aspartylową, która jest niezbędna do podziałów i dojrzewania proteinowych prekursorów cząstek wirusa. Typranawir jest niepeptydowym inhibitorem proteazy HIV-1 i powoduje zahamowanie replikacji wirusa poprzez niedopuszczanie do dojrzewania cząstek wirusa.

Działanie przeciwwirusowe *in vitro*

Typranawir hamuje replikację laboratoryjnych szczepów wirusa HIV-1 oraz wyizolowanych szczepów klinicznych w modelach ostrych zakażeń komórek T, przy stężeniach skutecznych 50% i 90% (EC₅₀ i EC₉₀) zawierających się odpowiednio pomiędzy 0,03 do 0,07 μM (18-42 ng/ml) i od 0,07 do 0,18 μM (42-108 ng/ml). Typranawir *in vitro* wykazuje działanie przeciwwirusowe przeciwko szerokiemu panelowi z grupy HIV-1 M nieosłonkowych izolatów B (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Izolaty z grupy O i HIV-2 mają zmniejszoną wrażliwość *in vitro* na typranawir, a wartości EC₅₀ wynoszącymi odpowiednio od 0,164-1 μM i 0,233-0,522 μM. Badania

nad wiązaniem z białkami wykazały, że przeciwwirusowe działanie typranawiru zmniejsza się średnio o 3,75-krotnie w obecności surowicy ludzkiej.

Oporność

Rozwój oporności na typranawir *in vitro* jest procesem powolnym i złożonym. Szczególnie w jednym eksperymencie *in vitro*, szczep HIV-1 wykazał 87-krotną oporność na typranawir po 9 miesiącach i zawierał 10 mutacji proteazy: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V, jak również mutacje w miejscu odszczepiania poliproteiny gag CA/PS. Odwrotne eksperymenty genetyczne wykazały, że obecność 6 mutacji proteazy (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) konieczna jest do uzyskania > 10-krotnej oporności na typranawir, podczas gdy genotyp z wszystkimi 10 mutacjami wykazywał 69-krotną oporność na typranawir. *In vitro* występuje odwrotna korelacja pomiędzy stopniem oporności na typranawir, a zdolnością wirusa do replikacji. Rekombinanty wirusa wykazujące ≥ 3 -krotną oporność na typranawir, namnażają się z szybkością mniejszą niż 1% szybkości stwierdzonej dla dzikich szczepów wirusa w tych samych warunkach. Wirusy odporne na typranawir, które pojawiły się *in vitro* z dzikiego typu wirusa HIV-1 wykazują obniżoną wrażliwość na inhibitory proteazy – amprenawir, atazanawir, indynawir, lopinawir, nelfinawir i rytonawir, ale pozostają wrażliwe na sakwinawir.

Stosując wielokrotną analizę regresyjną stanu początkowego oraz genotypów wirusa podczas leczenia, ze wszystkich badań klinicznych, stwierdzono, że ze zmniejszoną wrażliwością na typranawir i (lub) zmniejszoną 48-tygodniową odpowiedzią przy wysyceniu wirusem, związanych jest 16 aminokwasów: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D i 84V. W wyizolowanych wirusach, które wykazywały zmniejszoną ≥ 10 -krotnie wrażliwość na typranawir, znajdowało się 8 lub więcej mutacji związanych z typranawirem. W próbach klinicznych fazy II i III, w genotypach wirusa u 276 pacjentów leczonych typranawirem, wykazano pojawienie się dominujących mutacji L33F/I/V, V82T/L i I84V. Kombinacja wszystkich trzech mutacji jest zwykle konieczna do zmniejszenia wrażliwości. Mutacje w pozycji 82 powstają dwiema drogami: jedna z uprzednio występującej mutacji 82A, przechodzącej w 82T, a druga z typu dzikiego 82V przechodzącego w 82L.

Oporność krzyżowa

Typranawir utrzymuje znaczące działanie przeciwwirusowe (<4-krotnej oporności) przeciwko większości wyizolowanych klinicznie szczepów HIV-1 wykazujących zmniejszoną po leczeniu wrażliwość na aktualnie dostępne inhibitory proteazy: amprenawir, atazanawir, indynawir, lopinawir, rytonawir, nelfinawir i sakwinawir. Oporność na typranawir większa niż 10-krotna występuje nieczęsto (< 2,5% wyizolowanych szczepów) wśród wirusów uzyskanych od pacjentów z zaawansowanym leczeniem, otrzymujących wiele peptydowych inhibitorów proteazy.

Badanie EKG

Wpływ typranawiru w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru na odstęp QTcF sprawdzono w badaniu, w którym 81 zdrowych ochotników przyjmowało następujące leki dwa razy na dobę przez 2,5 dnia: typranawir/rytonawir (500/200 mg), typranawir/rytonawir w dawce większej niż terapeutyczna (750/200 mg) oraz placebo/rytonawir (-/200 mg). Po uwzględnieniu stanu wyjściowego i placebo, maksymalna średnia zmiana QTcF wynosiła 3,2 msec (górną granicę jednostronnego 95% CI: 5,6 msec) dla dawki 500/200 mg oraz 8,3 msec (górną granicę jednostronnego 95% CI: 10,8 msec) dla dawki większej niż terapeutyczna, tzn. 750/200 mg. Typranawir w dawce terapeutycznej w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie wydłużył odstępu QTc, lecz może to spowodować po podaniu dawki wyższej niż terapeutyczna.

Kliniczne dane farmakodynamiczne

Następujące dane kliniczne zostały uzyskane z 48-tygodniowego materiału badawczego z trwających prób klinicznych (RESIST-1 i RESIST-2), podczas których mierzono wpływ na poziom w osoczu HIV RNA i liczbę komórek CD4. RESIST-1 i RESIST-2 są badaniami w toku, randomizowanymi, otwartymi, wielośrodkowymi u HIV-pozytywnych pacjentów leczonych 3 klasami leków, oceniającymi leczenie typranawirem w dawce 500 mg, podawanym razem z małą dawką rytonawiru (200 mg; dwa razy na dobę), plus optymalny schemat podstawowy (OBR, ang. optimised background regimen) indywidualnie dobrany dla każdego pacjenta, w oparciu o oporność określoną na podstawie

historii choroby i testów oporności genotypowej. Porównawczy schemat leczniczy PI składa się z terapii wzmocnionej rytonawirem (także indywidualnie dobranej) plus OBR. Schemat PI, wzmocniony działaniem rytonawiru, wybrany został spośród następujących: sakwinawir, amprenawir, indynawir lub lopinawir z rytonawirem.

Wszyscy pacjenci otrzymali przynajmniej dwa schematy leczenia przeciwretrowirusowego oparte na PI i nie osiągnięto efektów leczenia opartego na PI w momencie zakwalifikowania do badania. W momencie rozpoczęcia leczenia musiała być obecna przynajmniej jedna główna mutacja genu proteazy spośród 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V lub 90M i nie więcej niż dwie mutacje w kodonach 33, 82, 84 lub 90.

Po upływie 8 tygodni pacjenci z grupy otrzymującej lek porównawczy, którzy spełniali określone w protokole kryteria dotyczące początkowego braku odpowiedzi wirusologicznej, mieli możliwość przerwania leczenia i otrzymywania typranawiru, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, w odrębnym badaniu.

U 1483 pacjentów zakwalifikowanych do analizy wstępnej średnia wieku wynosiła 43 lata (zakres od 17 do 80 lat), w 86% byli to mężczyźni, w 75% biali, w 13% czarni i w 1% azjaci. W grupie otrzymującej typranawir oraz w grupie porównawczej początkowa liczba komórek CD4 wynosiła odpowiednio 158 i 166 komórek/mm³ (zakres 1-1893 i 1-1184 komórek/mm³); średnia początkowa zawartość w osoczu HIV-1 RNA wynosiła odpowiednio 4,79 i 4,80 log₁₀ kopii/ml (zakres 2,34-6,52 i 2,01-6,76 log₁₀ kopii/ml).

Pacjenci otrzymywali wcześniej średnio 6 NRTI, 1 NNRTI i 4 PI. Biorąc pod uwagę obydwa badania 67% wirusów występujących u pacjentów było opornych i 22% było prawdopodobnie opornych na wybrane wcześniej porównywane leki z grupy PI. Łącznie 10% pacjentów stosowało wcześniej enfuwirtd. U pacjentów początkowe izolaty HIV-1 zawierały przeciętnie z medianą 16 mutacji genu proteazy HIV-1, w tym średnio 3 podstawowe mutacje genu proteazy D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V i L90M. Pod względem mutacji w kodonach 33, 82, 84 i 90 u około 4% pacjentów mutacje nie występowały, u 24% mutacje występowały w kodonie 82 (u mniej niż u 1% pacjentów występowała mutacja V82L) i w kodonie 90, u 18% pacjentów mutacje występowały w kodonach 84 i 90, a u 53% pacjentów występowała co najmniej jedna mutacja kluczowa w kodonie 90. U jednego pacjenta z grupy otrzymującej typranawir występowały cztery mutacje. Ponadto, u większości uczestników badań występowały mutacje związane zarówno z opornością na NRTI, jak i na NNRTI. Początkową podatność fenotypową oceniano w 454 wyjściowych próbkach od pacjentów. Stwierdzono przeciętnie 2-krotne zmniejszenie podatności dzikiego typu (WT, ang. wild type) na typranawir, 12-krotne zmniejszenie podatności WT na amprenawir (APV), 55-krotne zmniejszenie podatności WT na atazanawir, 41-krotne zmniejszenie podatności WT na indynawir (IDV), 87-krotne zmniejszenie podatności WT na lopinawir (LPV), 41-krotne zmniejszenie podatności WT na nelfinawir, 195-krotne zmniejszenie podatności WT na rytonawir (rtv) i 20-krotne zmniejszenie podatności WT na sakwinawir (SQW).

Odpowiedź na 48-tygodniową terapię skojarzoną (złożony punkt końcowy zdefiniowany jako pacjenci z potwierdzonym zmniejszonym poziomem RNA wirusa o ≥ 1 log RNA od wartości początkowej i bez niepowodzeń w leczeniu) dla obydwóch badań wyniosła 34% w grupie otrzymującej typranawir razem z rytonawirem i 15% w grupie porównawczej. W tabeli poniżej przedstawiono odpowiedź na leczenie w ogólnej populacji (na podstawie stosowania enfuwirtydu) oraz wyszczególnionych na podstawie PI podgrup pacjentów z genotypowo opornymi szczepami.

Odpowiedź na leczenie* po upływie 48 tygodni (połączone wyniki badań RESIST-1 i RESIST-2 u pacjentów wcześniej leczonych)

Badanie RESIST	Typranawir/RTV		CPI/RTV**		Wartość p
	n (%)	N	n (%)	N	
Populacja ogólna					
FAS	255 (34,2)	746	114 (15,5)	737	<0,0001
PP	171 (37,7)	454	74 (17,1)	432	<0,0001
- z ENF (FAS)	85 (50,0)	170	28 (20,7)	135	<0,0001
- bez ENF (FAS)	170 (29,5)	576	86 (14,3)	602	<0,0001
Genotypowo odporne szczepy					
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

* Złożony punkt końcowy u pacjenta z potwierdzonym spadkiem o 1 log RNA od wartości początkowej oraz bez objawów niepowodzenia w leczeniu.

** Grupa porównawcza PI/RTV: LPV/r 400 mg/100 mg dwa razy na dobę (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg dwa razy na dobę (n=23), SQV/r 1000 mg/100 mg dwa razy na dobę lub 800 mg/200 mg dwa razy na dobę (n=162), APV/r 600 mg/100 mg dwa razy na dobę (n=194).

ENF - Enfurtyd; FAS (ang. Full Analysis Set) - pełen zestaw analiz; PP (ang. Per Protocol) - na protokół; APV/rtv - Amprenawir razem z rytonawirem; IDV/rtv - Indynawir razem z rytonawirem; LPV/rtv - Lopinawir razem z rytonawirem; SQV/rtv - Sakwinawir razem z rytonawirem.

Łączny 48-tygodniowy średni czas do niepowodzenia leczenia dla obu badań wynosił 115 dni w grupie, w której stosowano typranawir razem z rytonawirem i 0 dni w grupie porównawczej (nie przypisano żadnej odpowiedzi na terapię do dnia 0).

W ciągu 48 tygodni leczenia odsetek pacjentów w grupie otrzymującej typranawir, podawany razem z małą dawką rytonawiru, w porównaniu z grupą otrzymującą lek porównawczy PI z rytonawirem, z poziomem RNA wirusa HIV-1 < 400 kopii/ml, wynosił odpowiednio 30% i 14%, a z poziomem RNA wirusa HIV-1 < 50 kopii/ml wynosił odpowiednio 23% i 10%. Wśród wszystkich losowo wybranych i leczonych pacjentów, średnia zmiana poziomu RNA wirusa HIV-1 od wartości początkowej w ostatnim pomiarze do 48. tygodnia wynosiła -0,64 log₁₀ kopii/ml u pacjentów otrzymujących typranawir, podawany razem z małą dawką rytonawiru, w stosunku do -0,22 log₁₀ kopii/ml w grupie porównawczej otrzymującej PI z rytonawirem.

Wśród wszystkich losowo wybranych i leczonych pacjentów, średnia zmiana liczby komórek CD4+ od wartości początkowej w ostatnim pomiarze do 48. tygodnia wynosiła +23 komórki/mm³ u pacjentów otrzymujących typranawir, podawany razem z małą dawką rytonawiru (N=740), w stosunku do +4 komórki/mm³ w grupie porównawczej otrzymującej PI z rytonawirem (N=727).

W przypadku wszystkich parametrów skuteczności zaobserwowano przewagę stosowania typranawiru, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, nad układem porównawczym zawierającym inhibitor proteazy i rytonawir, w 48. tygodniu. Nie wykazano, że typranawir ma przewagę nad wzmocnionymi porównawczymi inhibitorami proteazy u pacjentów, u których szczepy wirusa były wrażliwe na te właśnie inhibitory proteazy. Dane z badania RESIST wykazały także, że

typranawir, podawany razem z małą dawką rytonawiru, powoduje lepszą odpowiedź na leczenie w 48. tygodniu terapii, gdy leczenie podstawowe OBR zawiera leki przeciwretrowirusowe o znanym genotypie (np. enfuwirtyd).

W chwili obecnej nie są dostępne wyniki prób klinicznych, oceniających wpływ typranawiru na progresję kliniczną HIV.

Dzieci i młodzież

Badanie 1182.14 było randomizowanym, otwartym, wielośrodkowym badaniem przeprowadzonym w grupie dzieci i młodzieży w wieku od 2 do 18 lat z dodatnim mianem HIV. Konieczne było, aby stężenie początkowe RNA HIV-1 wynosiło co najmniej 1500 kopii/ml. Pacjentów podzielono na grupy według wieku (od 2 do <6 lat, od 6 do <12 lat oraz od 12 do 18 lat) i przyporządkowano losowo do jednego z dwóch schematów dawkowania typranawiru z rytonawirem: dawki odpowiednio 375 mg/m² pc. i 150 mg/m² pc., w porównaniu z dawkami 290 mg/m² pc. i 115 mg/m² pc., podawanych wraz z leczeniem podstawowym co najmniej dwoma lekami przeciwretrowirusowymi, niebędącymi inhibitorami proteazy, optymalizowanym na podstawie oporności genotypowej określonej na początku leczenia. Wszyscy pacjenci otrzymywali początkowo APTIVUS w postaci roztworu doustnego. Dzieciom i młodzieży w wieku co najmniej 12 lat, otrzymującym maksymalną dawkę 500 mg i 200 mg dwa razy na dobę, można było w 28. dniu lub później zmienić lek na APTIVUS w postaci kapsułek. W badaniu określano właściwości farmakokinetyczne, bezpieczeństwo stosowania i tolerancję, jak również odpowiedzi wirusologiczne oraz immunologiczne w ciągu 48 tygodni.

Brak danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa stosowania preparatu APTIVUS kapsułki u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Ponieważ kapsułki i roztwór doustny APTIVUS nie są równoważne biologicznie, wyników uzyskanych podczas stosowania roztworu doustnego nie można ekstrapolować na kapsułki (patrz także punkt 5.2). U pacjentów o powierzchni ciała mniejszej niż 1,33 m² nie można odpowiednio dostosować dawki za pomocą kapsułek.

Charakterystyka na początku leczenia oraz kluczowe wyniki skuteczności w 48. tygodniu w populacji dzieci i młodzieży, otrzymujących kapsułki APTIVUS, przedstawiono w poniższej tabeli. Przedstawiono dane pochodzące od 29 pacjentów, u których zmieniono lek na kapsułki w ciągu pierwszych 48 tygodni. Ze względu na ograniczenia projektu badania (np. nierandomizowana zmiana była dozwolona według decyzji pacjenta lub klinicysty), wszelkie porównania pomiędzy pacjentami przyjmującymi kapsułki lub roztwór doustny nie są znaczące.

Charakterystyka na początku leczenia u pacjentów w wieku 2-18 lat przyjmujących lek w kapsułkach

Zmienna		Wartość
Liczba pacjentów		29
Mediana wieku (lata)		15,1
Płeć	Mężczyźni (%)	48,3%
Rasa	Biała (%)	69,0%
	Czarna (%)	31,0%
	Azjatycka (%)	0,0%
Początkowe stężenie RNA HIV-1 (log ₁₀ kopii/ml)	Mediana (min. – maks.)	4,6 (3,0 – 6,8)
	% z VL >100 000 kopii/ml	27,6%
Początkowa liczba komórek CD4+ (komórki/mm ³)	Mediana (min.-maks.)	330 (12 – 593)
	% ≤200	27,6%
Początkowy odsetek komórek CD4+	Mediana (min.-maks.)	18,5% (3,1% – 37,4%)
Poprzednie ADI*	% z klasą C	29,2%
Historia leczenia	% z jakimkolwiek ARV	96,6%
	Mediana liczby wcześniej stosowanych NRTI	5
	Mediana liczby wcześniej stosowanych NNRTI	1
	Mediana liczby wcześniej stosowanych PI	3

* Choroba określona jako AIDS (ADI, ang. AIDS defining illness)

Kluczowe wyniki skuteczności w 48. tygodniu u pacjentów w wieku 12–18 lat, przyjmujących kapsułki

Punkt końcowy	Wynik
Liczba pacjentów	29
Pierwszorządowy punkt końcowy: % z VL <400	31,0%
Mediana zmiany od wartości początkowej log ₁₀ RNA HIV-1 (kopie/ml)	-0,79
Mediana zmiany od wartości początkowej liczby komórek CD4+ (komórki/mm ³)	39
Mediana zmiany od początkowego odsetka komórek CD4+	3%

Analizy oporności na typranawir u uprzednio leczonych pacjentów

Wskaźniki odpowiedzi terapeutycznej na jednoczesne podawanie typranawiru razem z małą dawką rytonawiru oceniano w badaniach RESIST na podstawie początkowego genotypu i fenotypu. Oceniano związki pomiędzy początkową fenotypową wrażliwością na typranawir, pierwotnymi

mutacjami PI, mutacjami proteazy w kodonach 33, 82, 84 i 90, mutacjami związanymi z opornością na typranawir i reakcją na jednoczesne podawanie typranawiru razem z małą dawką rytonawiru.

Należy zauważyć, że u pacjentów w badaniach RESIST stwierdzano na początku określony wzorec mutacji, obejmujący co najmniej jedną pierwotną mutację genu proteazy wśród kodonów 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V lub 90M i nie więcej niż dwie mutacje kodonów 33, 82, 84 lub 90.

Przeprowadzono następujące obserwacje:

– Pierwotne mutacje PI:

Przeprowadzono analizy w celu dokonania oceny wyników wirusologicznych według liczby istniejących na początku pierwotnych mutacji PI (dowolna zmiana kodonów proteazy 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 i 90). Stopień odpowiedzi był wyższy wśród pacjentów otrzymujących jednocześnie typranawir razem z małą dawką rytonawiru, niż u pacjentów leczonych porównawczym PI wzmocnionym rytonawirem, zarówno w grupie, w której wprowadzono enfuwirtyd, jak i w grupie nieotrzymującej enfuwirtydu. Jednak bez wprowadzania enfuwirtydu u niektórych pacjentów aktywność przeciwwirusowa zaczęła się zmniejszać po upływie od 4 do 8 tygodni.

– Mutacje w kodonach proteazy 33, 82, 84 i 90:

Obserwowano zmniejszoną odpowiedź wirusologiczną u pacjentów ze szczepami wirusowymi zawierającymi dwie lub więcej mutacji w kodonach proteazy HIV 33, 82, 84 lub 90, u których nie wprowadzono enfuwirtydu.

– Mutacje związane z opornością na typranawir:

Wśród pacjentów biorących udział w badaniach RESIST-1 i RESIST-2 odpowiedź wirusologiczną na jednoczesne podawanie typranawiru z małą dawką rytonawiru oceniano za pomocą skali mutacji związanych z typranawirem, zachodzących w początkowym genotypie. Skalę tę [uwzględniano 16 aminokwasów, które wiązano ze zmniejszeniem wrażliwości na typranawir i (lub) ze zmniejszeniem się miana wirusa: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D i 84V] stosowano w odniesieniu do początkowych sekwencji proteaz wirusowych. Ustalono korelacje pomiędzy skalą mutacji związanych z typranawirem a reakcją na jednoczesne podawanie typranawiru razem z małą dawką rytonawiru po 48 tygodniach.

Skalę tę ustalono w wybranej populacji pacjentów biorących udział w badaniu RESIST, spełniających określone, dotyczące mutacji, kryteria zakwalifikowania do tego badania, w związku z czym jej ekstrapolacja na szerszą populację wymaga zachowania ostrożności.

Po upływie 48 tygodni u większego odsetka pacjentów otrzymujących typranawir, podawany razem z małą dawką rytonawiru, stwierdzono odpowiedź na leczenie w porównaniu z grupą porównawczą, otrzymującą inhibitor proteazy i rytonawir, pod względem prawie wszystkich możliwych kombinacji mutacji genotypowych nadających oporność (patrz poniższa tabela).

Odsetek pacjentów, u których uzyskano odpowiedź na leczenie po 48 tygodniach (potwierdzenie zmniejszenia miana wirusa o $\geq 1 \log_{10}$ kopii/ml w porównaniu do stanu początkowego), z uwzględnieniem początkowej skali mutacji związanych z typranawirem i stosowania enfuwirtydu u pacjentów biorących udział w badaniu RESIST

	Nowo wprowadzony ENF	Bez wprowadzenia ENF*
Skali mutacji związanych z TPV**	TPV/r	TPV/r
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
≥ 5	47%	13%
Wszyscy pacjenci	61%	29%

* W tym pacjenci, którzy nie otrzymywali ENF i pacjenci wcześniej leczeni ENF, u których kontynuowano stosowanie tego leku

** Mutacje proteazy HIV w pozycjach: L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D lub I84V

ENF - enfuwirtyd; TPV/r – typranawir z rytonawirem

Długotrwałe zmniejszenie RNA wirusa HIV-1 do końca 48. tygodnia obserwowano głównie u pacjentów, którzy otrzymywali jednocześnie typranawir razem z małą dawką rytonawiru i nowo wprowadzonym enfuwirtydem. Jeżeli pacjenci nie otrzymywali jednocześnie typranawiru razem z małą dawką rytonawiru i z enfuwirtydem, po 48 tygodniach stwierdzono mniejszą reakcję na leczenie niż po wprowadzeniu enfuwirtydu (patrz poniższa tabela).

Średnie zmniejszenie miana wirusa od stanu początkowego do końca 48. tygodnia, z uwzględnieniem początkowej skali mutacji związanych z typranawirem i stosowania enfuwirtydu u pacjentów biorących udział w badaniu RESIST

	Nowo wprowadzony ENF	Bez wprowadzenia ENF*
Skala mutacji związanych z 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
Wszyscy pacjenci	-2,0	-1,0

* W tym pacjenci, którzy nie otrzymywali ENF i pacjenci wcześniej leczeni ENF, u których kontynuowano stosowanie tego leku

** Mutacje proteazy HIV w pozycjach: L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D lub I84V

ENF - enfuwirtyd; TPV/r – typranawir z rytonawirem

– Oporność fenotypowa na typranawir:

Zwiększenie krotności początkowych zmian genotypowych, odnoszących się do oporności na typranawir, koreluje ze zmniejszeniem odpowiedzi wirusologicznej. Wyizolowane szczepy z

początkową krotnością zmian od >3 do 10 charakteryzują się zmniejszoną wrażliwością; wyizolowane szczepy z >10-krotnymi zmianami są odporne.

Wnioski dotyczące znaczenia określonych mutacji lub wzorców mutacji mogą ulec zmianie po udostępnieniu dodatkowych danych, przy czym zaleca się, aby zawsze podczas analizy wyników badań sprawdzać dane w aktualnych systemach interpretacyjnych.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

W celu uzyskania efektywnego stężenia typranawiru w osoczu oraz odpowiedniego dawkowania dwa razy na dobę, niezbędne jest jednoczesne podawanie małych dawek rytonawiru (patrz punkt 4.2). Rytonawir działa poprzez hamowanie: wątrobowego cytochromu P450 CYP3A, wypływu z komórki zależnego od jelitowej glikoproteiny P (Pgp) oraz prawdopodobnie również jelitowego cytochromu P450 CYP3A. Jak zademonstrowano w badaniu z zastosowaniem różnych dawek u 113 HIV-negatywnych, zdrowych ochotników obu płci, rytonawir zwiększa AUC_{0-12h} , C_{max} i C_{min} oraz zmniejsza klirens typranawiru. Podawanie typranawiru w dawce 500 mg równocześnie z małymi dawkami rytonawiru (200 mg; dwa razy na dobę) było związane z 29-krotnym zwiększeniem się średniego geometrycznego porannego stężenia w osoczu w stanie stacjonarnym w porównaniu do typranawiru podawanego w dawce 500 mg dwa razy na dobę bez rytonawiru.

Wchłanianie

Wchłanianie typranawiru u ludzi jest ograniczone, jednak nie jest znana całkowita ilość wchłanianego leku. Typranawir jest substratem Pgp, słabym inhibitorem Pgp i wydaje się, że jest także silnym induktorem Pgp. Z danych wynika, że chociaż rytonawir jest inhibitorem Pgp, wspólny efekt działania produktu APTIVUS, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, według zaproponowanego schematu dawkowania w stanie stacjonarnym, powoduje indukcję Pgp. Maksymalne stężenie w osoczu osiągane jest po 1-5 godzinach od podania, w zależności od zastosowanej dawki. Przy wielokrotnym dawkowaniu, stężenie w osoczu typranawiru jest niższe, niż można by się spodziewać po danych uzyskanych z dawki pojedynczej, najprawdopodobniej z powodu indukcji enzymów wątrobowych. Stan stacjonarny osiągany jest u większości badanych osób po 7 dniach dawkowania. W tym stanie typranawir, w skojarzeniu z małymi dawkami rytonawiru, charakteryzuje się liniową farmakokinetyką.

Podawanie preparatu APTIVUS w postaci kapsułek, w dawce 500 mg, jednocześnie z 200 mg rytonawiru dwa razy na dobę przez 2 do 4 tygodni, bez ograniczeń dotyczących diety, spowodowało, że średnia wartość najwyższego stężenia typranawiru w osoczu (C_{max}) wynosiła $94,8 \pm 22,8 \mu M$ u kobiet ($n=14$) i $77,6 \pm 16,6 \mu M$ u mężczyzn ($n=106$) i występowała po upływie około 3 godzin od podania leków. Średnie zmniejszenie stężenia typranawiru w stanie stacjonarnym przed poranną dawką wynosiło $41,6 \pm 24,3 \mu M$ u kobiet i $35,6 \pm 16,7 \mu M$ u mężczyzn. Wartość AUC typranawiru w okresie ponad 12-godzinnej przerwy między dawkami wynosiła $851 \pm 309 \mu M \cdot h$ ($CL=1,15$ l/h) u kobiet i $710 \pm 207 \mu M \cdot h$ ($CL=1,27$ l/h) u mężczyzn. Średni okres półtrwania wynosił 5,5 (kobiety) lub 6,0 godzin (mężczyźni).

Wpływ pożywienia na wchłanianie po podaniu doustnym

Przyjmowanie pokarmu polepsza tolerowanie typranawiru z rytonawirem. Dlatego produkt APTIVUS, podawany razem z małą dawką rytonawiru, należy przyjmować w trakcie posiłków.

Wchłanianie typranawiru, podawanego z małymi dawkami rytonawiru, jest zmniejszone w obecności leków zobojętniających (patrz punkt 4.5).

Dystrybucja

Typranawir bardzo silnie wiąże się z białkami osocza (>99,9%). W próbkach uzyskanych od zdrowych ochotników oraz od HIV-pozytywnych pacjentów, którzy otrzymywali typranawir bez rytonawiru, średnia niezwiązana frakcja w osoczu była podobna w obydwu populacjach (zdrowi ochotnicy $0,015\% \pm 0,006\%$; HIV-pozytywni pacjenci $0,019\% \pm 0,076\%$). Całkowite stężenie w osoczu w tych próbkach wahało się od 9 do $82 \mu M$. Niezwiązana frakcja typranawiru wydaje się być niezależna od całkowitego stężenia leku w osoczu.

Nie zostały przeprowadzone badania dotyczące przenikania typranawiru u ludzi do płynu mózgowo-rdzeniowego i nasienia.

Biotransformacja

Badania metabolizmu przeprowadzone *in vitro* na ludzkich mikrosomach wątrobowych wskazują, iż CYP3A4 jest głównym izoenzymem CYP zaangażowanym w metabolizm typranawiru.

Klirens po doustnym podaniu typranawiru zmniejsza się po dodaniu rytonawiru, co może odzwierciedlać zmniejszony klirens pierwszego przejścia leku w układzie pokarmowym i w wątrobie.

Metabolizm typranawiru w obecności małych dawek rytonawiru jest minimalny. W badaniach u człowieka z zastosowaniem ¹⁴C-typranawiru (500 mg ¹⁴C-typranawiru z 200 mg rytonawirem; dwa razy na dobę), dominował niezmienny typranawir i stanowił 98,4% lub więcej całkowitej radioaktywności osocza, przy pomiarach dokonywanych po 3, 8 lub 12 godzinach od podania leku. Znalezione jedynie kilka metabolitów w osoczu - wszystkie w ilościach śladowych (0,2% lub mniej radioaktywności osocza). W kale niezmienny typranawir stanowił większość radioaktywności (79,9% całkowitej radioaktywności w kale). Głównym metabolitem występującym w kale stanowiącym 4,9% radioaktywności (3,2% dawki), był metabolit hydroksylowy typranawiru. W moczu niezmienny typranawir był wykrywany w ilościach śladowych (0,5% radioaktywności w moczu). Głównym metabolitem wykrywanym w moczu był glukuronid sprzężony z typranawirem, stanowiąc 11,0% radioaktywności w moczu (0,5% dawki).

Eliminacja

Po podaniu ¹⁴C-typranawiru pacjentom (n=8), którzy otrzymywali 500 mg typranawiru z 200 mg rytonawirem; dwa razy na dobę, zaobserwowano, że większość radioaktywnej dawki (średnio 82,3%) wydalana była z kałem, podczas gdy jedynie średnio 4,4% z zastosowanej radioaktywnej dawki wydalane było z moczem. Dodatkowo, większość radioaktywnego leku (56%) wydalana była pomiędzy 24 a 96 godziną od podania. Efektywny średni czas półtrwania typranawiru z rytonawirem u zdrowych ochotników oraz u dorosłych zakażonych HIV pacjentów (n=120) wynosił odpowiednio 4,8 i 6,0 godzin po zastosowaniu dawki 500 mg/200 mg dwa razy na dobę, z lekkim posiłkiem.

Szczególne populacje

Chociaż dane dostępne na obecnym etapie badań nie umożliwiają dokonania ostatecznej analizy, wynika z nich jednak, że profil farmakokinetyczny jest niezmienny u osób starszych i jest porównywalny pomiędzy rasami. W przeciwieństwie do tego, ocena w stanie stacjonarnym najniższego stężenia w osoczu typranawiru po upływie 10-14 h od podania leku przeprowadzona w badaniach RESIST-1 i RESIST-2 wykazuje, że u kobiet na ogół stężenia typranawiru są wyższe niż u mężczyzn. Po czterech tygodniach stosowania produktu APTIVUS w dawce 500 mg, podawanego razem z rytonawirem w dawce 200 mg (dwa razy na dobę), średnie najniższe stężenie w osoczu typranawiru wynosiło 43,9 μM u kobiet i 31,1 μM u mężczyzn. Ta różnica stężeń daje podstawy do modyfikowania dawki leku.

Zaburzenia czynności nerek: Nie badano farmakokinetyki typranawiru u pacjentów z niewydolnością nerek. Jednakże, ponieważ klirens nerkowy typranawiru jest bez znaczenia, nie oczekuje się zmniejszenia całkowitego klirensu u pacjentów z niewydolnością nerek.

Zaburzenia czynności wątroby: W badaniu porównującym 9 pacjentów z lekkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa A w skali Child-Pugh) i 9 osób z grupy kontrolnej, podczas podawania pojedynczych i wielokrotnych dawek typranawiru i rytonawiru stwierdzono ich zwiększoną dostępność farmakokinetyczną, ale będącą wciąż w zakresie obserwowanym w badaniach klinicznych. U pacjentów z lekkim zaburzeniem czynności wątroby nie jest konieczna zmiana dawkowania, ale pacjentów należy ściśle kontrolować (patrz punkty 4.2 i 4.4).

Wpływ umiarkowanego zaburzenia czynności wątroby (klasa B w skali Child-Pugh) lub ciężkiego (klasa C w skali Child-Pugh) na farmakokinetykę po podaniu wielu dawek typranawiru lub rytonawiru

nie był jak dotąd badany. Stosowanie typranawiru jest przeciwwskazane w przypadku umiarkowanej lub ciężkiej niewydolności wątroby (patrz punkty 4.2 i 4.3).

Dzieci i młodzież

Wykazano, że roztwór doustny ma większą biodostępnością niż kapsułki elastyczne.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Przeprowadzono badania nad toksycznością leku u zwierząt z zastosowaniem samego typranawiru, u myszy, szczurów i psów, oraz w połączeniu z rytonawirem (w stosunku wagowym 3,75:1) u szczurów i psów. Badania z zastosowaniem połączenia typranawiru i rytonawiru nie ujawniły żadnych dodatkowych działań toksycznych w porównaniu z obserwowanymi w badaniach po podaniu samego typranawiru.

Największy wpływ wielokrotnego podawania typranawiru zanotowano u badanych gatunków zwierząt w przewodzie pokarmowym (wymioty, luźne stolce, biegunka) i w wątrobie (hipertrofia). Działania te ustępowały po zakończeniu leczenia. Dodatkowe zmiany obejmowały krwawienie u szczurów przy zastosowaniu wysokich dawek (specyficzne dla gryzoni). Krwawienie obserwowane u szczurów było związane z wydłużeniem czasu protrombinowego (PT), aktywowanego czasu częściowej tromboplastyny (APTT) oraz ze zmniejszeniem aktywności niektórych czynników krzepnięcia zależnych od witaminy K. Jednoczesne podawanie typranawiru z witaminą E w postaci TPGS (bursztynianu glikolu polietylenowego 1000 d-alfa-tokoferolu) w dawkach 2322 $\mu\text{m}^2/\text{m}^2$ pc. i większych, doprowadziło u szczurów do znamienego zwiększenia wpływu na parametry krzepnięcia, częstość krwawień oraz zgonów. W badaniach przedklinicznych typranawiru u psów nie obserwowano wpływu na parametry krzepnięcia. Nie prowadzono badań z jednoczesnym podawaniem typranawiru i witaminy E u psów.

Większość działań zaobserwowanych w trakcie badań toksyczności dawek powtarzanych występowała przy ogólnoustrojowym poziomie narażenia na lek, który jest równoważny lub nawet niższy od poziomu narażenia na lek u ludzi podczas stosowania zalecanej klinicznie dawki.

W badaniach *in-vitro* wykazano, że typranawir hamuje agregację płytek krwi, kiedy użyto ludzkich płytek (patrz punkt 4.4) oraz hamuje wiązanie tromboksanu A₂, w modelu komórkowym *in-vitro* przy poziomie stężeń takim, jak obserwowany u pacjentów otrzymujących produkt APTIVUS z małą dawką rytonawiru. Znaczenie kliniczne tego zjawiska nie jest znane.

W badaniu przeprowadzonym na szczurach z użyciem typranawiru przy ogólnoustrojowym poziomie narażenia (AUC) równoważnym występującemu u ludzi podczas stosowania zalecanej klinicznie dawki, nie zaobserwowano niepożądanego wpływu na parzenie się czy płodność zwierząt. Typranawir nie spowodował działania teratogennego u płodów zwierząt narażonych na poziom narażenia na lek podobny do lub niższy od poziomu wywoływanego przez zalecaną kliniczną dawkę leku. Przy poziomie narażenia na typranawir u szczurów, przekraczającym 0,8-krotnie występujące u ludzi podczas stosowania klinicznej dawki, zaobserwowano toksyczny wpływ na płód (osłabione kostnienie mostka i zmniejszona masa ciała). W badaniach dotyczących rozwoju przed- i pourodzeniowego u szczurów otrzymujących typranawir zaobserwowano zahamowanie wzrostu młodych zwierząt, gdy narażenie na lek u ciężarnej samicy przekraczało około 0,8-krotnie narażenie występujące u ludzi.

Badania rakotwórczości przeprowadzone na myszach i szczurach wykazały możliwość wywoływania przez typranawir guzów u tych gatunków, ocenianą jako nieistotną klinicznie. Jednakże typranawir nie wykazywał genetycznej toksyczności w serii badań *in vitro* i *in vivo*.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Skład kapsułki:

Rycynowy glicerol makroglu
Etanol
Mono/diglicerydy kwasu kaprylowego/kaprowego
Glikol propylenowy
Woda destylowana
Trometamol
Żelatyna propylowa

Otoczka kapsułki:

Żelatyna
Czerwony tlenek żelaza (E172)
Glikol propylenowy
Woda destylowana
Specjalna mieszanka sorbitolowo-glicerynowa (d-sorbitol, 1,4 sorbitan, mannitol i gliceryna)
Dwutlenek tytanu (E171)

Czarny nadruk atramentowy:

Glikol propylenowy
Czarny tlenek żelaza (E172)
Poliwinylowy octan ftalanu
Makrogol
Wodorotlenek amonu

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata

Przechowywanie w trakcie stosowania: 60 dni (w temperaturze poniżej 25°C) po pierwszym otwarciu butelki. Zaleca się, aby pacjent zapisał datę otwarcia butelki na etykiecie i (lub) pudełku.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2-8°C)

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Butelka wykonana z polietylenu dużej gęstości (HDPE) z dwuczęściowym zamknięciem zabezpieczającym przed otwarciem przez dzieci (powłoka zewnętrzna HDPE, powłoka wewnętrzna - polipropylen wyłożony aluminium). Każda butelka zawiera 120 elastycznych kapsulek.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Brak szczególnych wymagań.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER(-Y) POZWOLENIA(Ń) NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/05/315/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU / DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2005 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 5 października 2010 r.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowa informacja o tym produkcie jest dostępna na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.