

**ANEKS I**  
**CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO**

## 1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Aptivus 250 mg kapsułki miękkie

## 2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda kapsułka miękka zawiera 250 mg typranawiru.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu: Każda kapsułka miękka zawiera 100 mg etanolu, 455 mg rycynooleinianu makroglicerolu i 12,6 mg sorbitolu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

## 3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Kapsułka miękka.

Różowe, podłużne miękkie kapsułki żelatynowe z nadrukiem „TPV 250” wykonanym czarnym tuszem.

## 4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

### 4.1 Wskazania do stosowania

Produkt Aptivus, podawany razem z małymi dawkami rytonawiru, jest wskazany w skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej w zakażeniach wirusem HIV-1 u dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat lub starszych o powierzchni ciała  $\geq 1,3 \text{ m}^2$  lub masie ciała  $\geq 36 \text{ kg}$ , poddanych wcześniej intensywnemu leczeniu, oraz 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.

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.

#### Dawkowanie

*Dorośli i młodzież (w wieku 12-18 lat o powierzchni ciała  $\geq 1,3 \text{ m}^2$  lub masie ciała  $\geq 36 \text{ kg}$ )*  
Zalecana dawka produktu Aptivus to 500 mg, podawane razem z 200 mg rytonawiru (mała dawka rytonawiru), dwa razy na dobę (środki ostrożności u młodzieży — patrz punkt 4.4).

Powierzchnię ciała (ang. Body Surface Area, BSA) można obliczyć w następujący sposób:

$$\text{Wzór Mostellera: } BSA (m^2) = \sqrt{\frac{\text{wzrost (cm)} \times \text{masa ciała (kg)}}{3600}}$$

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 ścisłe monitorowanie odpowiedzi wirusologicznej i tolerancji na lek w tej grupie pacjentów.

#### *Pominięcie dawki*

Pacjentów należy uprzedzić o konieczności przyjmowania produktu Aptivus i rytonawiru codziennie według zaleceń. Pacjenta należy poinstruować, że w przypadku nieprzyjęcia dawki leku przez ponad 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.

#### *Osoby starsze*

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 osób starszych 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)

#### *Zaburzenia 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 Childa-Pugha) należy zachować ostrożność podczas stosowania produktu Aptivus i częściej ich kontrolować. Produkt Aptivus jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką (klasa B lub C w skali Childa-Pugha) niewydolnością wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

#### *Zaburzenia czynności nerek*

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

#### *Dzieci i młodzież*

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Aptivus w kapsułkach u dzieci w wieku poniżej 12 lat. Aktualne dane przedstawiono w punktach 5.1 i 5.2, ale brak jest zaleceń dotyczących dawkowania.

Ponadto nie jest możliwe odpowiednie dostosowanie dawki produktu Aptivus w kapsułkach u dzieci w wieku poniżej 12 lat.

Produktu leczniczego Aptivus w kapsułkach nie należy stosować u dzieci w wieku poniżej 12 lat ze względu na brak danych klinicznych uzasadniających stosowanie kapsułek w tej podgrupie dzieci.

#### Sposób podawania

##### Stosowanie doustne

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

Produkt Aptivus w postaci miękkich kapsułek należy połykać w całości i nie wolno ich otwierać ani żuć.

### 4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

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

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

Ziołowe preparaty zawierające ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) ze względu na ryzyko zmniejszenia stężenia w osoczu i osłabienia działania klinicznego typranawiru (patrz punkt 4.5).

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 przeciwartymiczne (takie jak amiodaron, beprydyl, chinidyna), leki przeciwhistaminowe (takie jak astemizol, terfenadyna), pochodne ergotaminy (takie jak dihydroergotamina, ergonowina, ergotamina, metyloergonowina), leki poprawiające motorykę żołądkowo-jelitową (takie jak cyzapryd), neuroleptyki (takie jak pimozyd, sertindol, kwetiapina, lurazydon) leki uspokajające i nasenne (takie jak doustnie podawany midazolam i triazolam oraz inhibitory reduktazy HMG-CoA (takie jak symwastatyna i lowastatyna) ( patrz punkt 4.5). Ponadto stosowanie antagonisty receptora alfa 1-adrenergicznego alfuzosyny oraz syldenafile stosowanego w leczeniu nadciśnienia tętniczego płucnego. Dodatkowo stosowanie produktu Aptivus z małą dawką rytonawiru i produktów leczniczych, których eliminacja zależy od CYP2D6, takich jak leki przeciwartymiczne flekainid, propafenon oraz metoprolol podawany w niewydolności serca (patrz punkt 4.5).

Stosowanie kolchicyny jednocześnie z produktem Aptivus podawanym z małą dawką rytonawiru u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby(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 przeciwtretowirusowe mogą nadal zachorować na oportunistyczne infekcje lub inne komplikacje związane z zakażeniem HIV-1.

#### Choroby wątroby

Produkt Aptivus jest przeciwwskazany u pacjentów z umiarkowaną lub ciężką niewydolnością wątroby (klasa B lub C w skali Childa-Pugha). 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 przeciwtretowirusową, 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 Childa-Pugha).

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 tego wyniku jest nadal monitorowane.

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).

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 przeciwplatekcyjne 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 nie przekraczać dawki 1 200 j.m. witaminy E na dobę.

### Masa ciała i parametry metaboliczne

Podczas leczenia przeciwretrowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi. Takie zmiany mogą być częściowo związane z opanowaniem choroby i stylem życia. W odniesieniu do lipidów, w niektórych przypadkach istnieją dowody, że zmiany te wynikają z leczenia, podczas gdy w odniesieniu do zwiększenia masy ciała nie ma przekonujących dowodów na powiązanie z konkretnym leczeniem. W badaniach klinicznych zaobserwowano wyższe stężenie lipidów we krwi po podaniu typranawiru/ rytonawiru niż po zastosowaniu innych podobnych środków (inhibitorów proteazy). W monitorowaniu stężenia lipidów i glukozy we krwi należy kierować się ustalonymi wytycznymi dotyczącymi leczenia zakażenia HIV. Zaburzenia gospodarki tłuszczowej należy leczyć w klinicznie właściwy sposób.

### 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*.

Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby) w przebiegu reaktywacji immunologicznej, jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia.

### 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 tyranawiru, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, jest złożony. Przedstawiono opis mechanizmów i potencjalnych mechanizmów składających się na profil interakcji tyranawiru (patrz punkt 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 (patrz punkt 4.5).

#### *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 (patrz punkt 4.5).

#### *Disulfiram, metronidazol*

Kapsułki miękkie 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 ściśle 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*

U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i wątroby przyjmujących jednocześnie produkt Aptivus zaleca się zmniejszenie dawki kolchicyny lub przerwanie leczenia kolchicyną (patrz punkt 4.5).

### *Salmeterol*

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

### *Bozentan*

Ze względu na znaczną hepatotoksyczność bozentanu i ryzyko zwiększenia toksyczności wątrobowej związane z przyjmowaniem produktu Aptivus w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru, takie skojarzenie nie jest zalecane.

### Ostrzeżenia dotyczące określonych substancji pomocniczych

Produkt Aptivus zawiera rycynooleinian makrogolglicerolu, który może powodować niestrawność i biegunkę.

Ten produkt leczniczy zawiera 100 mg alkoholu (etanolu) w każdej kapsułce. Ilość alkoholu w 250 mg tego produktu leczniczego (tzn. w jednej kapsułce) jest równoważna mniej niż 3 ml piwa lub 1 ml wina. Mała ilość alkoholu w tym produkcie leczniczym nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

## **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 przeciwwirusowymi.

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u 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 działań 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 (P-gp) (digoksyna). W stanie stacjonarnym występowała znacząca indukcja CYP1A2 oraz niewielka indukcja CYP2C9. Obserwowano silne hamowanie CYP2D6 oraz wątrobową i jelitową aktywność CYP3A4. Aktywność P-gp 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 P-gp

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 P-gp. Efekt netto działania będzie się różnił w zależności od powinowactwa jednocześnie podawanych substancji do CYP3A i P-gp oraz od stopnia nasilenia efektu pierwszego przejścia w jelitach lub wypływu z komórki.

Jednoczesne podawanie produktu Aptivus i leków, które indukują CYP3A i (lub) P-gp 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 P-gp 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”, stężenie na końcu okresu dawkowania jako „C<sub>τ</sub>”).

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<br>Średnia geometryczna zmiany (%)                                                                                                                                                                  | Zalecenia dotyczące jednoczesnego podawania                                                                                                                                                                                                                                           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Leki przeciwwirusowe</b>                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Nukleozydowe i nukleotydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NRTI)</b>                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| 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. |                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Abakawir</b> 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)                                                                                                                                                       | Abakawir $C_{max}$ ↓ 46%<br>Abakawir AUC ↓ 36%<br><br>Nie ustalono klinicznego znaczenia tego zmniejszenia, ale może to zmniejszać skuteczność abakawiru.<br><br>Mechanizm nieznany.                           | 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). |
| <b>Didanozyna</b> 200 mg BID, ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg BID) - 125 mg BID, < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)                                                                                               | Didanozyna $C_{max}$ ↓ 43%<br>Didanozyna AUC ↓ 33%<br><br>Didanozyna $C_{max}$ ↓ 24%<br>Didanozyna AUC ↔<br><br>Nie ustalono klinicznego znaczenia zmniejszenia stężenia didanozyny.<br><br>Mechanizm nieznany | Dojelitową postać didanozyny i produktu Aptivus miękkie kapsułki, razem z małą dawką rytonawiru należy podawać z przerwą co najmniej 2 godzin, aby uniknąć niezgodności leków.                                                                                                        |
| <b>Emtrycytabina</b><br>Nie przeprowadzono badań interakcji.                                                                                                                                            | Nie można całkowicie wykluczyć możliwości wystąpienia interakcji z transporterami nerkowymi.                                                                                                                   | Nie ma konieczności modyfikacji dawki u pacjentów z prawidłową czynnością nerek.<br>W przypadku jednoczesnego podawania emtrycytabiny i produktu Aptivus podawanego razem z małą dawką rytonawiru przed rozpoczęciem terapii skojarzonej należy skontrolować czynność nerek.          |
| <b>Lamiwudyna</b> 150 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)                                                                                                                                                     | Nie obserwowano znaczących klinicznie interakcji.                                                                                                                                                              | Zmiana dawkowania nie jest konieczna.                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Stawudyna</b><br>40 mg BID ≥ 60 kg<br>30 mg BID < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)                                                                                                                       | Nie obserwowano znaczących klinicznie interakcji.                                                                                                                                                              | Zmiana dawkowania nie jest konieczna.                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Zydowudyna</b> 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)                                                                                                                                                     | Zydowudyna $C_{max}$ ↓ 49%<br>Zydowudyna AUC ↓ 36%<br><br>Nie ustalono klinicznego znaczenia tego zmniejszenia, ale może to zmniejszać skuteczność zydowudyny.<br><br>Mechanizm nieznany.                      | Nie zaleca się jednoczesnego stosowania produktu Aptivus, podawanego razem z małą dawką 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).            |

|                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tenofowir</b> 300 mg QD<br>(TPV/r 750/200 mg BID)                                                                     | Nie obserwowano znaczących klinicznie interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Zmiana dawkowania nie jest konieczna.                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Nienukleozydowe inhibitory odwrotnej transkryptazy (NNRTIs)</b>                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Efawirenz</b> 600 mg QD                                                                                               | Nie obserwowano znaczących klinicznie interakcji.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Zmiana dawkowania nie jest konieczna.                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Etrawiryna</b>                                                                                                        | <p>Etrawiryna <math>C_{max}</math> ↓ 71%<br/> Etrawiryna AUC ↓ 76%<br/> Etrawiryna <math>C_{min}</math> ↓ 82%</p> <p>Jednoczesne stosowanie produktu Aptivus podawanego razem z małą dawką rytonawiru spowodowało spadek narażenia na etrawirynę, który mógłby istotnie ograniczyć odpowiedź wirusologiczną na etrawirynę.</p>                                   | Nie zaleca się jednoczesnego stosowania etrawiryny z produktem Aptivus podawanym razem z małą dawką rytonawiru.                                                                                                                                                                 |
| <b>Newirapina</b><br>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.                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Rylpiwiryna</b><br>Nie przeprowadzono badań interakcji.                                                               | Jednoczesne stosowanie rylpiwiryny z niektórymi inhibitorami proteazy podawanymi razem z małą dawką rytonawiru powodowało wzrost stężenia rylpiwiryny w osoczu.                                                                                                                                                                                                  | U pacjentów przyjmujących rylpiwirynę jednocześnie z produktem Aptivus podawanym razem z małą dawką rytonawiru zalecana jest ścisła obserwacja w kierunku oznak toksyczności rylpiwiryny oraz ewentualna modyfikacja dawki rylpiwiryny.                                         |
| <b>Inhibitory proteazy (PIs)</b>                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <u>Zgodnie z aktualnymi wytycznymi dotyczącymi leczenia, na ogół nie zaleca się terapii dwoma inhibitorami proteazy.</u> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Amprenawir/rytonawir</b><br>600/100 mg BID                                                                            | <p>Amprenawir <math>C_{max}</math> ↓ 39%<br/> Amprenawir AUC ↓ 44%<br/> Amprenawir <math>C_{min}</math> ↓ 55%</p> <p>Nie ustalono klinicznego znaczenia tego zmniejszenia stężenia amprenawiru.</p> <p>Mechanizm nieznany.</p>                                                                                                                                   | 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). |

|                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Atazanawir/rytonawir</b><br>300/100 mg QD<br>(TPV/r 500/100 mg BID) | Atazanawir $C_{max}$ ↓ 57%<br>Atazanawir AUC ↓ 68%<br>Atazanawir $C_{min}$ ↓ 81%<br><br>Mechanizm nieznany.<br><br>Typranawir $C_{max}$ ↑ 8%<br>Typranawir AUC ↑ 20%<br>Typranawir $C_{min}$ ↑ 75%<br><br>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).                                                       |
| <b>Lopinawir/rytonawir</b><br>400/100 mg BID                           | Lopinawir $C_{max}$ ↓ 47%<br>Lopinawir AUC ↓ 55%<br>Lopinawir $C_{min}$ ↓ 70%<br><br>Nie ustalono klinicznego znaczenia tego zmniejszenia stężenia lopinawiru.<br><br>Mechanizm nieznany.                                                                                                                                             | 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, zaleca się monitorowanie stężenia lopinawiru w osoczu (patrz punkt 4.4).                                                                                                  |
| <b>Sakwinawir/rytonawir</b><br>600/100 mg QD                           | Sakwinawir $C_{max}$ ↓ 70%<br>Sakwinawir AUC ↓ 76%<br>Sakwinawir $C_{min}$ ↓ 82%<br><br>Nie ustalono klinicznego znaczenia tego zmniejszenia stężenia sakwinawiru.<br><br>Mechanizm nieznany.                                                                                                                                         | 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).                                                                                                |
| <b>Inhibitory proteazy inne niż wymienione powyżej</b>                 | 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).                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| <b>Inhibitory fuzji</b>                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Enfuwiryd</b><br>Nie przeprowadzono badań interakcji                | W badaniach, w których typranawir, podawany razem z małą dawką rytonawiru, stosowano z enfuwirydem lub bez enfuwirydu, zaobserwowano, że stężenie typranawiru w osoczu w stanie stacjonarnym pod koniec przedziału dawkowania u pacjentów otrzymujących enfuwiryd było 45% wyższe niż u pacjentów, którzy nie otrzymywali enfuwirydu. | 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 |

|                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                    | Brak danych dotyczących wartości parametrów AUC i C <sub>max</sub> . Nie oczekuje się interakcji farmakokinetycznej i interakcja nie została potwierdzona w kontrolowanych badaniach interakcji.                                                                                                                                                                              | enfuwirtydu w porównaniu z pacjentami otrzymującymi typranawir podawany jednocześnie z małą dawką rytonawiru bez enfuwirtydu.                                                                                                                                                  |
| <b>Inhibitory transferu łańcucha integrazy</b>                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Raltegrawir</b> 400 mg dwa razy na dobę                         | <p>Raltegrawir C<sub>max</sub> ↔<br/> Raltegrawir AUC 0-12 ↔<br/> Raltegrawir C<sub>12</sub>: ↓ 45%</p> <p>Mimo zmniejszenia C<sub>12</sub> prawie o połowę, wcześniejsze badania kliniczne tej kombinacji nie dowiodły negatywnego wpływu na efekty leczenia.</p> <p>Uważa się, że mechanizm działania polega na indukowaniu glukuronosyltransferazy przez typranawir/r.</p> | <p>Nie ma konieczności dostosowywania dawki w przypadku podawania produktu Aptivus/rytonawiru z raltegrawirem 400 mg dwa razy na dobę.</p> <p>Informacje na temat innych dawek raltegrawiru znajdują się w odpowiednich drukach informacyjnych raltegrawiru.</p>               |
| <b>Dolutegrawir</b> 50 mg QD                                       | <p>Dolutegrawir ↓<br/> AUC ↓ 59%<br/> C<sub>max</sub> ↓ 47%<br/> C<sub>τ</sub> ↓ 76%<br/> (indukcja UGT1A1 i enzymów CYP3A)</p>                                                                                                                                                                                                                                               | <p>W przypadku jednoczesnego stosowania typranawiru i rytonawiru, zalecana dawka dolutegrawiru u dorosłych wynosi 50 mg dwa razy na dobę. Jeśli występuje oporność na inhibitory integrazy, należy unikać stosowania takiego skojarzenia leków (patrz ChPL dolutegrawiru).</p> |
| <b>Środek nasilający właściwości farmakokinetyczne</b>             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Kobicystat i produkty zawierające kobicystat</b>                | <p>Podczas jednoczesnego podawania narażenie na działanie typranawiru i kobicystatu jest istotnie mniejsze w porównaniu do obserwowanego dla typranawiru podawanego razem z niską dawką rytonawiru.</p>                                                                                                                                                                       | <p>Produkt Aptivus podawany z niską dawką rytonawiru nie powinien być stosowany jednocześnie z kobicystatem lub produktami zawierającymi kobicystat.</p>                                                                                                                       |
| <b>Leki przeciwgrzybicze</b>                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Flukonazol</b> 200 mg QD (pierwszego dnia), następnie 100 mg QD | <p>Flukonazol ↔</p> <p>Typranawir C<sub>max</sub> ↑ 32%<br/> Typranawir AUC ↑ 50%<br/> Typranawir C<sub>min</sub> ↑ 69%</p> <p>Mechanizm nieznany.</p>                                                                                                                                                                                                                        | <p>Nie zaleca się modyfikacji dawkowania. Nie zaleca się stosowania flukonazolu w dawkach &gt; 200 mg/dobę.</p>                                                                                                                                                                |

|                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
|---------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Itrakonazol</b><br><b>Ketokonazol</b><br>Nie przeprowadzono badań interakcji | <p>Na podstawie rozważań teoretycznych oczekuje się, że typranawir podawany razem z małą dawką rytonawiru zwiększy stężenie itrakonazolu lub ketokonazolu.</p> <p>Na podstawie rozważań teoretycznych oczekuje się, że stężenia typranawiru lub rytonawiru mogą zwiększać się podczas jednoczesnego podawania itrakonazolu lub ketokonazolu.</p>                                                                                                                        | <p>Należy zachować ostrożność podczas stosowania itrakonazolu lub ketokonazolu (nie zaleca się dawek &gt; 200 mg/dobę).</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Worykonazol</b><br>Nie przeprowadzono badań interakcji                       | <p>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.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>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.</p>                                                                                                                                                         |
| <b>Leki przeciw dnie moczanowej</b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Kolchicyna</b><br>Nie przeprowadzono badań interakcji.                       | <p>W oparciu o rozważania teoretyczne oczekuje się, że jednoczesne podawanie kolchicyny z typranawirem i małą dawką rytonawiru może powodować zwiększenie jej stężenia, z powodu zahamowania CYP3A i P-gp przez typranawir z rytonawirem. Nie można jednak wykluczyć spadku stężenia kolchicyny, ponieważ zarówno typranawir jak i rytonawir wywierają działanie indukujące na CYP3A i P-gp.</p> <p>Kolchicyna jest substratem CYP3A4 i P-gp (białko transportowe).</p> | <p>U pacjentów z prawidłową czynnością nerek i wątroby przyjmujących jednocześnie produkt Aptivus podawany razem z małą dawką rytonawiru zaleca się zmniejszenie dawki kolchicyny lub przerwanie leczenia kolchicyną (patrz punkt 4.4). U pacjentów z zaburzeniami czynności nerek lub wątroby jednoczesne stosowanie kolchicyny z produktem Aptivus podawanym razem z małą dawką rytonawiru jest przeciwwskazane (patrz punkt 4.3).</p> |
| <b>Antybiotyki</b>                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Klarytromycyna 500 mg BID</b>                                                | <p>Klarytromycyna <math>C_{max}</math> ↔<br/> Klarytromycyna AUC ↑ 19%<br/> Klarytromycyna <math>C_{min}</math> ↑ 68%</p> <p>14-OH-klarytromycyna <math>C_{max}</math> ↓ 97%<br/> 14-OH-klarytromycyna AUC ↓ 97%<br/> 14-OH-klarytromycyna <math>C_{min}</math> ↓ 95%</p>                                                                                                                                                                                               | <p>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 <math>C_{min}</math></p>                                                                                                          |

|                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|-----------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                             | <p>Typranawir <math>C_{\max}</math> ↑ 40%</p> <p>Typranawir AUC ↑ 66%</p> <p>Typranawir <math>C_{\min}</math> ↑ 100%</p> <p>Hamowanie CYP 3A4 przez typranawir z rytonawirem oraz P-gp (białko transportujące) przez klarytromycynę.</p>                                                                                                                                                                                                                                           | <p>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).</p>                                        |
| <b>Ryfabutyna 150 mg QD</b> | <p>Ryfabutyna <math>C_{\max}</math> ↑ 70%</p> <p>Ryfabutyna AUC ↑ 190%</p> <p>Ryfabutyna <math>C_{\min}</math> ↑ 114%</p> <p>25-O-deacetyloryfabutyna <math>C_{\max}</math> ↑ 3,2-krotne</p> <p>25-O-deacetyloryfabutyna AUC ↑ 21-krotne</p> <p>25-O-deacetyloryfabutyna <math>C_{\min}</math> ↑ 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> | <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.</p> |
| <b>Ryfampicina</b>          | <p>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.</p>                                                                                                                         | <p>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.</p>                                                                                                                                                                                              |

| <b>Leki przeciwmalaryczne</b>                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Halofantryna</b><br><b>Lumefantryna</b><br>Nie przeprowadzono badań interakcji | Na podstawie rozważań teoretycznych oczekuje się, że typranawir, podawany razem z małą dawką rytonawiru, spowoduje zwiększenie stężenia halofantryny i lumefantryny.<br><br>Hamowanie CYP 3A4 przez typranawir z rytonawirem.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | 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).                                    |
| <b>Leki przeciwdrgawkowe</b>                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Karbamazepina 200 mg BID</b>                                                   | Karbamazepina całkowita*<br>$C_{max}$ ↑ 13%<br>Karbamazepina całkowita*<br>AUC ↑ 16%<br>Karbamazepina całkowita*<br>$C_{min}$ ↑ 23%<br><br>*Karbamazepina całkowita = karbamazepina i epoksykarbamazepina (obie są farmakologicznie czynne).<br><br>Nie oczekuje się, aby zwiększenie wartości parametrów farmakokinetycznych całkowitej karbamazepiny miał następstwa kliniczne.<br><br>Typranawir $C_{min}$ ↓ 61% (w porównaniu z danymi uzyskanymi w przeszłości)<br><br>Zmniejszenie stężenia typranawiru może spowodować zmniejszenie skuteczności.<br><br>Karbamazepina indukuje CYP3A4. | 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). |
| <b>Fenobarbital</b><br><b>Fenytoina</b><br>Nie przeprowadzono badań interakcji    | Fenobarbital i fenytoina indukują CYP3A4.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | Należy zachować ostrożność podczas skojarzonego stosowania fenobarbitalu i fenytoiny z produktem Aptivus, podawanym razem z małą dawką rytonawiru (patrz punkt 4.4).                                                                                                       |

| <b>Leki przeciwnskurczowe</b>                             |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Tolterodyna</b><br>Nie przeprowadzono badań interakcji | Na podstawie rozważań teoretycznych oczekuje się, że typranawir, podawany razem z małą dawką rytonawiru, zwiększa stężenia tolterodyny.<br><br>Hamowanie CYP 3A4 i CYP 2D6 przez typranawir z rytonawirem.                      | Skojarzone stosowanie nie jest zalecane.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Antagoniści receptora endoteliny</b>                   |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Bozentan</b>                                           | W oparciu o rozważania teoretyczne oczekuje się, że jednoczesne podawanie bozentanu i typranawiru w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru może powodować zwiększenie jego stężenia.<br><br>Typranawir/r hamuje aktywność CYP 3A4. | Jednoczesne podawanie bozentanu i produktu Aptivus w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie jest zalecane (patrz punkt 4.4).                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Inhibitory reduktazy HMG CoA</b>                       |                                                                                                                                                                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Atorwastatyna 10 mg QD</b>                             | Atorwastatyna $C_{max}$ ↑ 8,6-krotne<br>Atorwastatyna AUC ↑ 9,4-krotne<br>Atorwastatyna $C_{min}$ ↑ 5,2-krotne<br><br>Typranawir ↔<br><br>Hamowanie CYP 3A4 przez typranawir z rytonawirem.                                     | 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). W przypadku, gdy jednoczesne stosowanie jest konieczne, nie należy przekraczać dawki 10 mg atorwastatyny na dobę. Zaleca się rozpoczynanie leczenia od najmniejszej dawki oraz konieczne jest ścisłe monitorowanie kliniczne (patrz punkt 4.4). |
| <b>Rozuwastatyna 10 mg QD</b>                             | Rozuwastatyna $C_{max}$ ↑ 123%<br>Rozuwastatyna AUC ↑ 37%<br>Rozuwastatyna $C_{min}$ ↑ 6%<br><br>Typranawir ↔<br><br>Mechanizm nieznany.                                                                                        | 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.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Prawastatyna</b><br>Nie przeprowadzono badań interakcji                                              | W oparciu o podobieństwo dotyczące wydalania prawastatyny i rozuwastatyny, TPV z rytonawirem może zwiększać stężenie prawastatyny w osoczu.<br><br>Mechanizm nieznany.                                                                                                | 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.                                                                                                   |
| <b>Symwastatyna</b><br><b>Lowastatyna</b><br>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).                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>PREPARATY ZIOŁOWE</b>                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Ziele dziurawca zwyczajnego (<i>Hypericum perforatum</i>)</b><br>Nie przeprowadzono badań interakcji | Stężenie typranawiru w osoczu może zmniejszać się podczas równoczesnego stosowania preparatów ziołowych zawierających ziele dziurawca zwyczajnego ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Spowodowane jest to indukcją przez ziele dziurawca enzymów metabolizujących.       | Preparatów ziołowych zawierających w swym składzie ziele dziurawca zwyczajnego, 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 zawierającymi ziele dziurawca zwyczajnego, może istotnie zmniejszyć się stężenie typranawiru i rytonawiru, prowadząc do stężeń suboptymalnych typranawiru i niepowodzenia wirusologicznego oraz rozwoju oporności na typranawir. |
| <b>Wziewne leki z grupy betaagonistów</b>                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Salmeterol</b>                                                                                       | 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.<br><br>Typranawir/r hamuje aktywność CYP 3A4. | Jednoczesne podawanie produktu Aptivus w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie jest zalecane.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |

| <b>Doustne środki antykoncepcyjne, estrogeny</b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|----------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Etynyloestradiol</b> 0,035 mg i<br><b>Noretyndron</b> 1,0 mg QD<br>(TPV/r 750/200 mg BID) | Etynyloestradiol $C_{max}$ ↓ 52%<br>Etynyloestradiol AUC ↓ 43%<br><br>Mechanizm nieznany.<br><br>Noretyndron $C_{max}$ ↔<br>Noretyndron AUC ↑ 27%<br><br>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 punkty 4.4 i 4.6).                                                                                                                                                                                          |
| <b>Inhibitory fosfodiesterazy 5 (PDE5)</b>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Sildenafil</b><br><b>Wardenafil</b><br>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.<br><br>Typranawir/r hamuje aktywność CYP 3A4. | Szczególną ostrożność należy zachować, przepisując inhibitory fosfodiesterazy (PDE5) sildenafil lub wardenafil pacjentom otrzymującym produkt Aptivus, podawany razem z małą dawką rytonawiru.<br><br>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 wzrodu i omdlenia). Jednoczesne stosowanie produktu Aptivus podawanego razem z małą dawką rytonawiru i sildenafilu stosowanego w leczeniu nadciśnienia płucnego jest przeciwwskazane. |
| <b>Tadalafil</b> 10 mg QD                                                                    | Tadalafil pierwsza dawka $C_{max}$ ↓ 22%<br>Tadalafil pierwsza dawka AUC ↑ 133%<br><br>Indukcja i hamowanie CYP 3A4 przez typranawir z rytonawirem.<br><br>Tadalafil w stanie stacjonarnym $C_{max}$ ↓ 30%<br><br>Tadalafil w stanie stacjonarnym AUC ↔                                                                                               | Zaleca się podawanie tadalafilu po co najmniej 7 dniach stosowania produktu Aptivus razem z małą dawką rytonawiru.<br><br>Nie ustalono skutecznej i bezpiecznej dawki w przypadku jednoczesnego podawania leku z produktem Aptivus w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru. Istnieje większe ryzyko działań niepożądanych inhibitora PDE5 (np. zaburzenia wzroku, niedociśnienie, wydłużenie wzrodu i omdlenia).                                                                                                                                                                                                                                                |

|                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                     | Nie obserwowano klinicznie istotnych zmian wartości parametrów farmakokinetycznych typranawiru.                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Narkotyczne leki przeciwbólowe</b>                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Metadon 5 mg QD</b>                                                                              | Metadon $C_{max}$ ↓ 55%<br>Metadon AUC ↓ 53%<br>Metadon $C_{min}$ ↓ 50%<br><br>R-metadon $C_{max}$ ↓ 46%<br>R-metadon AUC ↓ 48%<br><br>S-metadon $C_{max}$ ↓ 62%<br>S-metadon AUC ↓ 63%<br>Mechanizm nieznany.                                                                                 | Należy kontrolować, czy u pacjenta nie występują objawy zespołu odstawienia opioidów. Konieczne może być zwiększenie dawki metadonu.                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Meperydyna</b><br>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).                        |
| <b>Buprenorfina/Nalokson</b>                                                                        | Buprenorfina ↔<br><br>Norbuprenorfina AUC ↓ 79%<br>Norbuprenorfina $C_{max}$ ↓ 80%<br>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. |
| <b>Leki immunosupresyjne</b>                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Cyklosporyna</b><br><b>Takrolimus</b><br><b>Syrolimus</b><br>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 P-gp. | Zaleca się częstsze kontrolowanie stężeń tych produktów leczniczych we krwi do momentu ich ustabilizowania się.                                                                                                                                                                                                                            |

| <b>Leki przeciwzakrzepowe</b>                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Warfaryna 10 mg QD</b>                                                                            | <p>Pierwsza dawka typranawiru z rytonawirem:<br/>S-warfaryna <math>C_{max}</math> ↔<br/>S-warfaryna AUC ↑ 18%</p> <p>Stan stacjonarny typranawiru z rytonawirem:<br/>S-warfaryna <math>C_{max}</math> ↓ 17%<br/>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>Produkt Aptivus, podawany razem z małą dawką rytonawiru, w skojarzeniu z warfaryną może mieć związek ze zmianami wartości INR i zaburzać działanie przeciwzakrzepowe (działanie trombogeniczne) lub zwiększyć ryzyko krwawienia. Zaleca się ścisłe monitorowanie parametrów klinicznych i biochemicznych (pomiar INR) podczas jednoczesnego stosowania warfaryny i typranawiru.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| <b>Leki zobojętniające</b>                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Leki zobojętniające, zawierające zasady glinu lub magnezu QD                                         | <p>Typranawir <math>C_{max}</math> ↓ 25%<br/>Typranawir AUC ↓ 27%</p> <p>Mechanizm nieznany.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <p>Produkt Aptivus, podawany razem z małą dawką rytonawiru, i leki zobojętniające kwas żołądkowy należy podawać w odstępie co najmniej 2 godzin.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Inhibitory pompy protonowej (PPI)</b>                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Omeprazol 40 mg QD</b>                                                                            | <p>Omeprazol <math>C_{max}</math> ↓ 73%<br/>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 przewyższenie 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> |
| <b>Lansoprazol</b><br><b>Pantoprazol</b><br><b>Rabeprazol</b><br>Nie przeprowadzono badań interakcji | <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</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>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

|                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                      | lansoprazolu i pantoprazolu w osoczu. Stężenia rabeprazolu w osoczu mogą zmniejszać się na skutek indukowania CYP2C19 przez typranawir z rytonawirem.                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Antagoniści receptora H2</b>                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Nie przeprowadzono badań interakcji                                                                                                  | Dane dotyczące stosowania antagonistów receptora H2 w skojarzeniu z typranawirem podawanym z małą dawką rytonawiru nie są dostępne.                                                                                                      | Nie oczekuje się, aby podwyższenie żołądkowego pH, mogące być rezultatem podawania antagonisty receptora H2, miało wpływ na stężenie osoczowe typranawiru.                                                                                                                     |
| <b>Leki przeciwyrytmiczne</b>                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Amiodaron</b><br><b>Beprydyl</b><br><b>Chinidyna</b><br>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.<br><br>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).                            |
| <b>Flekainid</b><br><b>Propafenon</b><br><b>Metoprolol</b> (stosowany w niewydolności serca)<br>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.<br><br>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)                                                                                                         |
| <b>Leki przeciwhistaminowe</b>                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Astemizol</b><br><b>Terfenadyna</b><br>Nie przeprowadzono badań interakcji                                                        | Na podstawie rozważań teoretycznych oczekuje się, że stosowanie typranawiru, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, zwiększy stężenia astemizolu i terfenadyny.<br><br>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).                                    |
| <b>Pochodne ergotaminy</b>                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Dihydroergotamina</b><br><b>Ergonowina</b><br><b>Ergotamina</b><br><b>Metyloergonowina</b><br>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.                            | 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). |

|                                                                                                     |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                     | Hamowanie CYP 3A4 przez typranawir z rytonawirem.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Leki działające na motorykę przewodu pokarmowego</b>                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Cyzapryd</b><br>Nie przeprowadzono badań interakcji                                              | Na podstawie rozważań teoretycznych oczekuje się, że stosowanie typranawiru, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, zwiększy stężenia cyzaprydu.<br><br>Hamowanie CYP 3A4 przez typranawir z rytonawirem.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Jednoczesne stosowanie produktu Aptivus, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, z cyzaprydem jest przeciwwskazane, ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu powikłań (patrz punkt 4.3).                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>Neuroleptyki</b>                                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Pimozyd<br/>Sertindol<br/>Kwetiapina<br/>Lurazydon</b><br>Nie przeprowadzono badań interakcji    | Na podstawie rozważań teoretycznych oczekuje się, że stosowanie typranawiru, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, zwiększy stężenia pimozydu, sertindolu, kwetiapiny i lurazydonu.<br><br>Hamowanie CYP 3A4 przez typranawir z rytonawirem.                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Jednoczesne stosowanie produktu Aptivus, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, z neuroleptykami takimi jak pimozyd, sertindol, kwetiapina lub lurazydon jest przeciwwskazane, ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich i (lub) zagrażających życiu powikłań, w tym śpiączkę (patrz punkt 4.3).                                                                                                                                        |
| <b>Leki uspokajające, leki nasenne</b>                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>Midazolam 2 mg QD i.v.</b><br><br><br><br><br><br><br><br><br><br><b>Midazolam 5 mg QD p.o..</b> | Pierwsza dawka typranawiru z rytonawirem:<br>Midazolam $C_{max}$ ↔<br>Midazolam AUC ↑ 5,1-krotne<br><br>Stan stacjonarny typranawiru z rytonawirem:<br>Midazolam $C_{max}$ ↓ 13%<br>Midazolam AUC ↑ 181%<br><br>Pierwsza dawka typranawiru z rytonawirem<br>Midazolam $C_{max}$ ↑ 5,0-krotne<br>Midazolam AUC ↑ 27-krotne<br><br>Stan stacjonarny typranawiru z rytonawirem<br>Midazolam $C_{max}$ ↑ 3,7-krotne<br>Midazolam AUC ↑ 9,8-krotne<br><br>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 i lekami uspokajającymi/lekami nasennymi takimi jak doustnie podawany midazolam 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. |
| <b>Triazolam</b><br>Nie przeprowadzono badań interakcji                                             | Na podstawie rozważań teoretycznych, oczekuje się, że stosowanie typranawiru, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, zwiększy stężenia triazolamu.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Jednoczesne stosowanie produktu Aptivus, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, z triazolamem jest przeciwwskazane, ze względu na możliwość wystąpienia ciężkich i                                                                                                                                                                                                                                                                         |

|                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                    | Hamowanie CYP 3A4 przez typranawir z rytonawirem.                                                                                                                                                                                                                                                 | (lub) zagrażających życiu powikłań (patrz punkt 4.3).                                                                                                                                                                                |
| <b>Analogi nukleozydowe – inhibitory polimerazy wirusowego DNA</b> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Walacyklowir</b> 500 mg w dawce pojedynczej                     | Jednoczesne podawanie walacyklowiru, typranawiru i niskiej dawki rytonawiru nie powodowało klinicznie istotnych reakcji farmakokinetycznych.<br><br>Typranawir: ↔<br>Walacyklowir: ↔                                                                                                              | Jednoczesne podawanie walacyklowiru z produktem Aptivus w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru nie wymaga dostosowywania dawki.                                                                                                       |
| <b>Antagoniści receptora alfa 1-adrenergicznego</b>                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Alfuzosyna</b>                                                  | 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.<br><br>Typranawir/r hamuje aktywność CYP 3A4.                                             | Jednoczesne podawanie produktu Aptivus w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru jest przeciwwskazane.                                                                                                                                   |
| <b>Inne leki</b>                                                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Theofilina</b><br>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.<br><br>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. |
| <b>Dezypramina</b><br>Nie przeprowadzono badań interakcji          | Oczekuje się, że typranawir, podawany razem z małą dawką rytonawiru, zwiększy stężenie dezypraminy.<br><br>Hamowanie CYP 2D6 przez typranawir z rytonawirem.                                                                                                                                      | Zaleca się zmniejszenie dawki oraz monitorowanie stężenia dezypraminy.                                                                                                                                                               |

|                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                  |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Digoksyna</b> 0,25 mg QD i.v.</p>                               | <p>Pierwsza dawka typranawiru z rytonawirem<br/>Digoksyna <math>C_{max}</math> ↔<br/>Digoksyna AUC ↔</p> <p>Stan stacjonarny typranawiru z rytonawirem<br/>Digoksyna <math>C_{max}</math> ↓ 20%<br/>Digoksyna AUC ↔</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>Zaleca się monitorowanie stężenia digoksyny w osoczu do czasu osiągnięcia stanu stacjonarnego.</p>                                                                            |
| <p><b>Digoksyna</b> 0,25 mg QD p.o.</p>                               | <p>Pierwsza dawka typranawiru z rytonawirem<br/>Digoksyna <math>C_{max}</math> ↑ 93%<br/>Digoksyna AUC ↑ 91%</p> <p>Przemijające hamowanie P-gp przez typranawir z rytonawirem, a następnie indukowanie P-gp przez typranawir z rytonawirem w stanie stacjonarnym.</p> <p>Stan stacjonarny typranawiru z rytonawirem</p> <p>Digoksyna <math>C_{max}</math> ↓ 38%<br/>Digoksyna AUC ↔</p>                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                  |
| <p><b>Trazodon</b><br/>Badania interakcji wyłącznie z rytonawirem</p> | <p>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.</p> | <p>Takie skojarzenie powinno być stosowane z ostrożnością i należy rozważyć zastosowanie mniejszej dawki trazodonu.</p>                                                          |
| <p><b>Bupropion</b> 150 mg BID</p>                                    | <p>Bupropion <math>C_{max}</math> ↓ 51%<br/>Bupropion AUC ↓ 56%</p> <p>Typranawir ↔</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 | <p>Jeśli ocenia się, że pomimo obserwowanej indukcji jednoczesne stosowanie z bupropionem jest nieuniknione, należy prowadzić je pod ścisłą kontrolą klinicznej skuteczności</p> |

|                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
|-----------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                             | Zmniejszenie stężenia bupropionu w osoczu wynika prawdopodobnie z indukowania CYP2B6 oraz aktywności UGT przez RTV.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        | bupropionu, bez przekraczania zalecanej dawki.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>Loperamid 16 mg QD</b>                                                   | Loperamid $C_{max}$ ↓ 61%<br>Loperamid AUC ↓ 51%<br><br>Mechanizm nieznany.<br><br>Typranawir $C_{max}$ ↔<br>Typranawir AUC ↔<br>Typranawir $C_{min}$ ↓ 26%                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | Badania u zdrowych ochotników nad interakcjami farmakodynamicznymi dowiodły, że jednoczesne stosowanie looperamidu i produktu Aptivus, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, nie powoduje istotnych klinicznie zmian w reakcji oddechowej na dwutlenek węgla. Znaczenie kliniczne zmniejszonego stężenia looperamidu w osoczu nie jest znane.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Propionian flutykazonu</b><br>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 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. Obecnie nie wiadomo, czy jednoczesne stosowanie typranawiru z rytonawirem może powodować większy wzrost narażenia na flutykazon. | 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. beklometazon). 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. |

## 4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

### Antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Typranawir wchodzi w 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).

### 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.

### Karmienie piersią

Zaleca się, aby kobiety zakażone wirusem HIV, nie karmiły niemowląt piersią, aby uniknąć przeniesienia wirusa HIV.

### 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

U niektórych pacjentów występowały zawroty głowy, senność i zmęczenie, dlatego zaleca się ostrożność podczas prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn. Pacjenci, u których występują zmęczenie, zawroty głowy lub senność powinni unikać wykonywania potencjalnie niebezpiecznych czynności, w tym prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn.

## 4.8 Działania niepożądane

### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęściej występujących działań niepożądanych produktu Aptivus należały dolegliwości żołądkowo-jelitowe, takie jak biegunka i nudności, jak również hiperlipidemia. Do najcięższych działań niepożądanych należały upośledzenie czynności wątroby oraz toksyczność wątroby. Krwotok wewnątrzczaszkowy obserwowano wyłącznie po wprowadzeniu produktu na rynek (patrz punkt 4.4).

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 zwiększonych 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.

### Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych

Ocena działań niepożądanych na podstawie danych z badań klinicznych HIV-1 opiera się na doświadczeniu ze wszystkich badań II i III fazy u pacjentów dorosłych otrzymujących 500 mg

typranawiru z 200 mg rytonawiru dwa razy na dobę (n = 1 397) i jest przedstawiona poniżej 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 ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ )

Tabelaryczne podsumowanie działań niepożądanych związanych z produktem Aptivus na podstawie badań klinicznych i z doświadczeń po wprowadzeniu produktu na rynek:

|                                                                       |                                                                                                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Zaburzenia krwi i układu chłonnego</b>                             |                                                                                                                                                                               |
| Niezbyt często                                                        | neutropenia, niedokrwistość, małopłytkowość                                                                                                                                   |
| <b>Zaburzenia układu immunologicznego</b>                             |                                                                                                                                                                               |
| Niezbyt często                                                        | nadwrażliwość                                                                                                                                                                 |
| <b>Zaburzenia metabolizmu i odżywiania</b>                            |                                                                                                                                                                               |
| Często                                                                | hipertriglicerydemia, hiperlipidemia                                                                                                                                          |
| Niezbyt często                                                        | brak łaknienia, zmniejszony apetyt, spadek masy ciała, zwiększona aktywność amylaz we krwi, hipercholesterolemia, cukrzyca, hiperglikemia                                     |
| Rzadko                                                                | odwodnienie                                                                                                                                                                   |
| <b>Zaburzenia psychiczne</b>                                          |                                                                                                                                                                               |
| Niezbyt często                                                        | bezsenność, zaburzenia snu                                                                                                                                                    |
| <b>Zaburzenia układu nerwowego</b>                                    |                                                                                                                                                                               |
| Często                                                                | ból głowy                                                                                                                                                                     |
| Niezbyt często                                                        | zawroty głowy, neuropatie obwodowe, senność                                                                                                                                   |
| Rzadko                                                                | krwawienie wewnątrzczaszkowe*                                                                                                                                                 |
| <b>Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia</b> |                                                                                                                                                                               |
| Niezbyt często                                                        | duszność                                                                                                                                                                      |
| <b>Zaburzenia żołądka i jelit</b>                                     |                                                                                                                                                                               |
| Bardzo często                                                         | biegunka, nudności                                                                                                                                                            |
| Często                                                                | wymioty, gazy, ból brzucha, wzdęcia brzucha, niestrawność                                                                                                                     |
| Niezbyt często                                                        | reflaks żołądkowo-przełykowy, zapalenie trzustki                                                                                                                              |
| Rzadko                                                                | zwiększenie aktywności lipaz                                                                                                                                                  |
| <b>Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych</b>                           |                                                                                                                                                                               |
| 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 prowadząca do zgonu), zapalenie wątroby, stłuszczenie wątroby, hiperbilirubinemia                                                                 |
| <b>Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej</b>                           |                                                                                                                                                                               |
| Często                                                                | wysypka                                                                                                                                                                       |
| Niezbyt często                                                        | świąd, osutka,                                                                                                                                                                |
| <b>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</b>              |                                                                                                                                                                               |
| Niezbyt często                                                        | ból mięśni, skurcze mięśniowe                                                                                                                                                 |
| <b>Zaburzenia nerek i dróg moczowych</b>                              |                                                                                                                                                                               |
| Niezbyt często                                                        | niewydolność nerek                                                                                                                                                            |
| <b>Zaburzenia ogólne i odczyny w miejscu podania</b>                  |                                                                                                                                                                               |
| Często                                                                | zmęczenie                                                                                                                                                                     |
| Niezbyt często                                                        | gorączka, objawy grypopodobne, rozbiecie                                                                                                                                      |

\* Informacje na temat źródła można znaleźć w punkcie „Opis wybranych działań niepożądanych” — „Krwawienie”.

#### Opis wybranych działań 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 jednocześnie 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.

#### *Parametry metaboliczne*

Podczas leczenia przeciwtretowirusowego może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi (patrz punkt 4.4).

#### *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*

To działanie niepożądane określono w badaniach po wprowadzeniu na rynek, jednak nie występowała ona w randomizowanych kontrolowanych badaniach klinicznych (n = 6 300).

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 wyniku jest nadal monitorowane.

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 noretyndronem, 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%).

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. Zaobserwowano także przypadki występowania chorób autoimmunologicznych (takich jak choroba Gravesa Basedowa i autoimmunologiczne zapalenie wątroby), jednak czas do ich wystąpienia jest zmienny i zdarzenia te mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu leczenia. (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 otrzymywało 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       |
|------------------------------------------|----------|
| <b>Zdarzenia [N (%)]</b>                 |          |
| Wymioty, odruchy wymiotne                | 3 (10,7) |
| Nudności                                 | 2 (7,1)  |
| Ból brzucha <sup>1</sup>                 | 2 (7,1)  |
| Wysypka <sup>2</sup>                     | 3 (10,7) |
| Bezsenność                               | 2 (7,1)  |
| Podwyższona aktywność AlAT               | 4 (14,3) |

<sup>1</sup> W tym ból brzucha (n = 1) i niestrawność (n = 1).

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

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w [załączniku V](#).

## **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 białkowych 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% (EC<sub>50</sub> i EC<sub>90</sub>) 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 EC<sub>50</sub> 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 msek (górna granica jednostronnego 95% CI: 5,6 msek) dla dawki 500/200 mg oraz 8,3 msek (górna granica jednostronnego 95% CI: 10,8 msek) 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

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 u większości leczonych uprzednio pacjentów w wieku od 12 do 18 lat.

Następujące dane kliniczne zostały uzyskane z 48-tygodniowego materiału badawczego z 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 randomizowanymi, otwartymi, wieloośrodkowymi 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 1 483 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/mm<sup>3</sup> (zakres 1-1 893 i 1-1 184 komórek/mm<sup>3</sup>); średnia początkowa

zawartość w osoczu HIV-1 RNA wynosiła odpowiednio 4,79 i 4,80 log<sub>10</sub> kopii/ml (zakres 2,34-6,52 i 2,01-6,76 log<sub>10</sub> 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  $\geq 1$  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   |           |
| <b>Populacja ogólna</b>          |                |     |            |     |           |
| 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  |
| <b>Genotypowo oporne szczepy</b> |                |     |            |     |           |
| <b>LPV/rtv</b>                   |                |     |            |     |           |
| FAS                              | 66 (28,9)      | 228 | 23 (9,5)   | 242 | < 0,0001  |
| PP                               | 47 (32,2)      | 146 | 13 (9,1)   | 143 | < 0,0001  |
| <b>APV/rtv</b>                   |                |     |            |     |           |
| FAS                              | 50 (33,3)      | 150 | 22 (14,9)  | 148 | < 0,0001  |
| PP                               | 38 (39,2)      | 97  | 17 (18,3)  | 93  | 0,0010    |
| <b>SQV/rtv</b>                   |                |     |            |     |           |
| FAS                              | 22 (30,6)      | 72  | 5 (7,0)    | 71  | < 0,0001  |
| PP                               | 11 (28,2)      | 39  | 2 (5,7)    | 35  | 0,0650    |
| <b>IDV/rtv</b>                   |                |     |            |     |           |
| 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 1 000 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 - Enfuvirtyd; 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 log<sub>10</sub> kopii/ml u pacjentów otrzymujących typranawir, podawany razem z małą dawką rytonawiru, w stosunku do -0,22 log<sub>10</sub> 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/mm<sup>3</sup> u pacjentów otrzymujących typranawir, podawany razem z małą dawką rytonawiru (N = 740), w stosunku do +4 komórki/mm<sup>3</sup> 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. enfuvirtyd).

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, wieloośrodkowym 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 1 500 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/m<sup>2</sup> pc. i 150 mg/m<sup>2</sup> pc., w porównaniu z dawkami 290 mg/m<sup>2</sup> pc. i 115 mg/m<sup>2</sup> 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.

Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania i skuteczności produktu leczniczego Aptivus kapsułki u dzieci w wieku poniżej 12 lat nie są dostępne. 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 m<sup>2</sup> 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**

| <b>Zmienna</b>                                             |                                            | <b>Wartość</b>     |
|------------------------------------------------------------|--------------------------------------------|--------------------|
| 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 <sub>10</sub> 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 <sup>3</sup> )  | 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**

| <b>Punkt końcowy</b>                                                                  | <b>Wynik</b> |
|---------------------------------------------------------------------------------------|--------------|
| Liczba pacjentów                                                                      | 29           |
| Pierwszorzędowy punkt końcowy: % z VL < 400                                           | 31,0%        |
| Mediana zmiany od wartości początkowej log <sub>10</sub> RNA HIV-1 (kopie/ml)         | -0,79        |
| Mediana zmiany od wartości początkowej liczby komórek CD4+ (komórki/mm <sup>3</sup> ) | 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 wzorzec 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 enfuwirytę, jak i w grupie nieotrzymującej enfuwiryty. Jednak bez wprowadzania enfuwiryty 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 enfuwiryty.

- *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 enfuwiryty 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%                   |
| $\geq 5$                         | 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 - enfuwirytę; 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 (P-gp) 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 P-gp, słabym inhibitorem P-gp i wydaje się, że jest także silnym induktorem P-gp. Z danych wynika, że chociaż rytonawir jest inhibitorem P-gp, wspólny efekt działania produktu Aptivus, podawanego razem z małą dawką rytonawiru, według zaproponowanego schematu dawkowania w stanie stacjonarnym, powoduje indukcję P-gp. 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, powodowało, że średnia wartość najwyższego stężenia typranawiru w osoczu ( $C_{max}$ ) wynosiła  $94,8 \pm 22,8 \mu\text{M}$  u kobiet ( $n = 14$ ) i  $77,6 \pm 16,6 \mu\text{M}$  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  $41,6 \pm 24,3 \mu\text{M}$  u kobiet i  $35,6 \pm 16,7 \mu\text{M}$  u mężczyzn. Wartość AUC typranawiru w okresie ponad 12-godzinnej przerwy między dawkami wynosiła  $851 \pm 309 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  ( $CL = 1,15 \text{ l/h}$ ) u kobiet i  $710 \pm 207 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  ( $CL = 1,27 \text{ l/h}$ ) 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  $82 \mu\text{M}$ . 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.

#### Metabolizm

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  $^{14}\text{C}$ -typranawiru (500 mg  $^{14}\text{C}$ -typranawiru z 200 mg rytonawirem; dwa razy na dobę), dominował niezmieniony 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 niezmieniony 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 niezmieniony typranawir był wykrywany w ilościach śladowych (0,5% radioaktywności w moczu). Głównym metabolitem wykrywanym w moczu był glukuronid sprzężony z typranawirem, stanowiący 11,0% radioaktywności w moczu (0,5% dawki).

#### Eliminacja

Po podaniu  $^{14}\text{C}$ -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 niezmieniony 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 leki.

#### *Niewydolność 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.

#### *Niewydolność wątroby*

W badaniu porównującym 9 pacjentów z lekkim zaburzeniem czynności wątroby (klasa A w skali Childa-Pugha) 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 Childa-Pugha) lub ciężkiego (klasa C w skali Childa-Pugha) 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).

### **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 1 000 d-alfa-tokoferolu) w dawkach 2 322 µm./m<sup>2</sup> pc. I większych, doprowadziło u szczurów do znamiennego 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 A<sub>2</sub>, 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

Makrogol glicerolu rycynooleinian

Etanol

Mono/diglicerydy kwasu kaprylowego/kaprowego

Glikol propylenowy

Woda oczyszczona

Trometamol

Propylu galusan

#### Otoczka kapsułki

Żelatyna

Żelaza tlenek czerwony (E172)

Glikol propylenowy

Woda oczyszczona

Specjalna mieszanka sorbitolowo-glicerynowa (d-sorbitol, 1,4 sorbitan, mannitol i gliceryna)

Tytanu dwutlenek (E171)

#### Czarny nadruk atramentowy

Glikol propylenowy

Żelaza tlenek czarny (E172)

Poliwinyłowy 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 °C-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 i wewnętrzna – polipropylen wyłożony aluminium). Każda butelka zawiera 120 miękkich kapsułek.

#### **6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania**

Bez specjalnych wymagań.

### **7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

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

### **8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/05/315/001

### **9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2005 r.  
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 19 czerwca 2015 r.

### **10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <https://www.ema.europa.eu>.

## **ANEKS II**

- A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE  
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE  
BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA  
PRODUKTU LECZNICZEGO**

## **A. WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**

### Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii

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

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paryż  
Francja

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

## **B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

## **C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**

- **Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

## **D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmuje wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków.
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

### **ANEKS III**

### **OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA**

## **A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ**

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH****PUDEŁKO TEKSTUROWE/OPAKOWANIE ZEWNĘTRZNE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Aptivus 250 mg kapsułki miękkie  
typranawir

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka miękka zawiera 250 mg typranawiru.

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera rycynoleinian makroglicerolu, sorbitol i etanol (dalsze informacje - patrz Ulotka dla pacjenta).

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

120 kapsułek miękkich

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.

Przechowywanie podczas stosowania: 60 dni (w temperaturze poniżej 25 °C) po pierwszym otwarciu butelki.

Data pierwszego otwarcia butelki:

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/05/315/001

**13. NUMER SERII**

Numer serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Aptivus 250 mg

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

PC  
SN  
NN

**INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH BEZPOŚREDNICH****BUTELKA/OPAKOWANIE BEZPOŚREDNIE****1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO**

Aptivus 250 mg kapsułki miękkie  
typranawir

**2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ**

Każda kapsułka miękka zawiera 250 mg typranawiru

**3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH**

Zawiera makroglicerol rycynooleinian, sorbitol oraz etanol (dalsze informacje - patrz Ulotka dla pacjenta)

**4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA**

120 kapsułek miękkich

**5. SPOSÓB I DROGA PODANIA**

Należy zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku.  
Podanie doustne.

**6. OSTRZEŻENIE DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI**

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

**7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE****8. TERMIN WAŻNOŚCI**

Termin ważności:

**9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA**

Przechowywać w lodówce.  
Przechowywanie podczas stosowania: 60 dni (w temperaturze poniżej 25 °C) po pierwszym otwarciu butelki.  
Data pierwszego otwarcia butelki:

**10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE**

**11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO**

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

**12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU**

EU/1/05/315/001

**13. NUMER SERII**

Numer serii

**14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI**

**15. INSTRUKCJA UŻYCIA**

**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

**17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D**

**18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA**

## **B. ULOTKA DLA PACJENTA**

## **Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla użytkownika**

### **Aptivus 250 mg kapsułki miękkie** typranawir

**Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zażyciem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.**

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.
- Lek ten przepisano ściśle określonej osobie. Nie należy go przekazywać innym. Lek może zaszkodzić innej osobie, nawet jeśli objawy jej choroby są takie same.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Patrz punkt 4.

#### **Spis treści ulotki**

1. Co to jest lek Aptivus i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Aptivus
3. Jak przyjmować lek Aptivus
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Aptivus
6. Zawartość opakowania i inne informacje

**Jeśli Aptivus został przepisany dziecku, należy przyjąć, że wszelkie informacje zawarte w tej ulotce są skierowane do tego dziecka (i do jego opiekuna).**

#### **1. Co to jest lek Aptivus i w jakim celu się go stosuje**

Aptivus zawiera substancję czynną typranawir. Należy do grupy leków zwanych inhibitorami proteazy stosowanych w leczeniu zakażenia ludzkim wirusem upośledzenia odporności (HIV). Lek ten blokuje enzym nazywany proteazą, który bierze udział w namnażaniu wirusa HIV. Gdy enzym jest zablokowany, wirus nie namnaża się w prawidłowy sposób, co spowalnia zakażenie. Aptivus należy stosować razem z:

- małą dawką rytonawiru (ułatwia osiągnięcie odpowiedniego stężenia leku Aptivus we krwi)
- innymi lekami stosowanymi w leczeniu HIV. Lekarz, razem z pacjentem, zdecyduje o przyjmowaniu innych leków. Będzie to zależało np. od:
  - dotychczas przyjmowanych leków w leczeniu zakażenia wirusem HIV,
  - leków, na które wirus HIV jest oporny. Jeśli wirus HIV jest oporny na niektóre leki stosowane w leczeniu zakażenia wirusem HIV, oznacza to, że ich skuteczność nie będzie wystarczająca lub leki te nie będą miały żadnego działania.

Ponieważ Aptivus jest specyficznym lekiem stosowanym w leczeniu zakażeń wirusem HIV, opornych na większość innych leków przeciwretrowirusowych, przed rozpoczęciem leczenia pobrana zostanie od pacjenta krew w celu zbadania, czy wirus HIV znajdujący się we krwi jest oporny na większość innych inhibitorów proteazy. Dlatego leczenie lekiem Aptivus jest odpowiednie. Leku Aptivus nie należy stosować u pacjentów, którzy nigdy nie otrzymywali leczenia przeciwretrowirusowego lub u których możliwe jest stosowanie innych leków przeciwretrowirusowych.

Lek Aptivus w postaci kapsułek miękkich jest wskazany do stosowania u:

- młodzieży w wieku 12 lat i starszych o powierzchni ciała  $\geq 1,3 \text{ m}^2$  lub masie ciała  $\geq 36 \text{ kg}$
- dorosłych

## 2. Informacje ważne przed przyjęciem leku Aptivus

**Aptivus należy zawsze przyjmować razem z małą dawką rytonawiru i z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Dlatego ważna jest również wiedza o tym leku. Należy uważnie przeczytać ulotkę dołączoną do opakowania rytonawiru i leków przeciwretrowirusowych. W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości dotyczących rytonawiru czy innych przepisanych leków, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.**

### Kiedy nie przyjmować leku Aptivus

- jeśli pacjent ma uczulenie na typranawir lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6)
- jeśli u pacjenta występują umiarkowane lub poważne problemy z wątrobą. Lekarz prowadzący, na podstawie wyników badań krwi dotyczących czynności wątroby, może zdecydować o opóźnieniu rozpoczęcia terapii lub o zakończeniu stosowania leku Aptivus
- jeśli pacjent aktualnie przyjmuje leki zawierające:
  - ryfampicynę (stosowana w leczeniu gruźlicy)
  - cyzapryd (stosowany w problemach żołądkowych)
  - pimozyd lub sertindol (stosowane w schizofrenii)
  - kwetiapinę (stosowana w leczeniu schizofrenii, choroby dwubiegunowej i ciężkiej depresji)
  - lurasydol (stosowany w schizofrenii)
  - triazolam lub doustnie przyjmowany midazolam. Leki te stosowane są w zaburzeniach lękowych i snu.
  - pochodne ergotaminy (stosowane w bólach głowy)
  - astemizol lub terfenadynę (stosowane do leczenia alergii lub kataru siennego)
  - symwastatynę lub lowastatynę (stosowane w celu obniżenia stężenia cholesterolu we krwi)
  - amiodaron, beprydyl, flekainid, propafenon, chinidynę (stosowane w chorobach serca)
  - metoprolol (stosowany w niewydolności serca)
  - alfuzosynę i sildenafil (stosowane w leczeniu rzadkiego zaburzenia naczyniowego objawiającego się podwyższonym ciśnieniem krwi w tętnicy płucnej)
  - kolchicynę (stosowana w leczeniu zaostrzeń dny moczanowej u pacjentów z chorobą nerek lub wątroby)

NIE NALEŻY stosować preparatów zawierających ziele dziurawca zwyczajnego (*Hypericum perforatum*) - preparat ziołowy na depresję. Może to spowodować zaburzenia działania leku Aptivus.

### Ostrzeżenia i środki ostrożności

Przed rozpoczęciem przyjmowania leku Aptivus należy omówić to z lekarzem lub farmaceutą.

Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta występuje:

- hemofilia typu A lub B
- cukrzyca
- choroba wątroby.

Jeśli u pacjenta występuje:

- podwyższenie wskaźników czynności wątroby
- zapalenie wątroby typu B lub C

oznacza to podwyższone ryzyko ciężkiego i potencjalnie śmiertelnego uszkodzenia wątroby podczas stosowania leku Aptivus. Lekarz będzie kontrolował czynność wątroby, wykonując testy krwi, przed stosowaniem i w trakcie stosowania leku Aptivus. Jeśli u pacjenta występuje choroba wątroby lub zapalenie wątroby, lekarz zdecyduje czy wykonać dodatkowe badania. Należy niezwłocznie poinformować lekarza, jeśli wystąpią oznaki lub objawy zapalenia wątroby:

- gorączka,
- ogólne złe samopoczucie,
- nudności (rozstrój żołądka),

- wymioty,
- ból brzucha,
- zmęczenie
- żółtaczka (zażółcenie skóry lub gałek ocznych).

#### Wysypka:

Lekka lub umiarkowana wysypka, w tym:

- pokrzywka
- wysypka z płaskimi lub wypukłymi małymi czerwonymi plamkami
- uczulenie na światło słoneczne

była zgłaszana u około 1 na 10 pacjentów otrzymujących lek Aptivus. U niektórych pacjentów, u których wystąpiła wysypka, obserwowano również:

- ból lub sztywność stawów
- obrzęk gardła
- uogólnione swędzenie

U niektórych pacjentów z zaawansowanym zakażeniem HIV (AIDS) oraz z występującymi w przeszłości zakażeniami oportunistycznymi, objawy stanu zapalnego z uprzednich zakażeń mogą pojawić się krótko po rozpoczęciu terapii przeciwretrowirusowej. Uważa się, że objawy te spowodowane są poprawą odpowiedzi immunologicznej organizmu, umożliwiającej walkę organizmu z zakażeniami, która wystąpić może bez ewidentnych objawów. Jeśli u pacjenta wystąpi którykolwiek z objawów zakażenia (np. gorączka, powiększone węzły chłonne), należy zwrócić się do lekarza prowadzącego.

Poza zakażeniami oportunistycznymi, po rozpoczęciu leczenia zakażenia wirusem HIV mogą także wystąpić choroby autoimmunologiczne (stan, w którym układ immunologiczny atakuje zdrowe komórki). Choroby autoimmunologiczne mogą wystąpić wiele miesięcy po rozpoczęciu terapii. W przypadku zaobserwowania objawów infekcji lub innych objawów, takich jak osłabienie mięśniowe, osłabienie mające początek w dłoniach i stopach przemieszczające się w kierunku tułowia, kołatanie serca, drżenie lub nadpobudliwość, należy jak najszybciej skontaktować się z lekarzem, aby otrzymać niezbędne wskazówki dotyczące leczenia.

W przypadku wystąpienia omdleń lub poczucia nierównego bicia serca należy poinformować o tym lekarza. Lek Aptivus w skojarzeniu z małą dawką rytonawiru może powodować zmiany rytmu pracy serca i elektrycznej aktywności serca, które są widoczne na EKG (elektrokardiogram).

Schorzenia kości: U niektórych pacjentów poddanych skojarzonemu leczeniu przeciwretrowirusowemu może rozwinąć się choroba kości zwana martwicą kości (śmierć tkanki kostnej spowodowana brakiem dopływu krwi do kości). Czas trwania skojarzonego leczenia przeciwretrowirusowego, stosowanie kortykosteroidów, spożywanie alkoholu, ciężka immunosupresja, podwyższony wskaźnik masy ciała mogą być jednymi z wielu czynników ryzyka rozwoju choroby. Objawami martwicy kości są sztywność stawów, ból (zwłaszcza w biodrze, kolanach i barkach) oraz trudności w poruszaniu się. Osoby, które zauważą u siebie którykolwiek z tych objawów, powinny zwrócić się do lekarza prowadzącego.

#### **Dzieci**

Nie należy stosować leku Aptivus kapsułki miękkie u pacjentów w wieku poniżej 12 lat.

#### **Osoby starsze:**

U pacjentów w wieku ponad 65 lat lekarz zachowa ostrożność przepisując lek Aptivus kapsułki miękkie i będzie ściśle monitorować przebieg leczenia. Typranawir był stosowany u ograniczonej liczby pacjentów w wieku 65 lat i starszych.

#### **Lek Aptivus a inne leki**

Należy powiedzieć lekarzowi lub farmaceucie o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować, w tym lekach wydawanych bez recepty.

Jest to **bardzo ważne**, ponieważ przyjmowanie niektórych rodzajów leków jednocześnie z lekiem Aptivus i rytonawirem może wzmocnić lub osłabić działanie tych substancji. Nosi to nazwę interakcji i może prowadzić do ciężkich działań niepożądanych lub uniemożliwiać odpowiednią kontrolę innych występujących jednocześnie chorób.

#### Interakcje z innymi lekami stosowanymi w leczeniu zakażeń wirusem HIV:

- etrawiryna należy do klasy leków przeciwko HIV zwanych nienukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NNRTI). Stosowanie leku Aptivus z etrawiryną nie jest zalecane.
- abakawir i zydowudyna. Te leki przeciw HIV należą do grupy zwanej nukleozydowymi inhibitorami odwrotnej transkryptazy (NRTI). Lekarz przepisze abakawir i zydowudynę, wyłącznie jeśli pacjent nie może przyjmować innych leków z grupy NRTI.
- dydanozyna: jeśli pacjent przyjmuje tabletki powlekane dojelitowe, powinien przyjmować je co najmniej dwie godziny przed przyjęciem leku Aptivus lub po przyjęciu tego leku.
- emtrycytabina: jeśli pacjent przyjmuje emtrycytabinę, przed rozpoczęciem przyjmowania leku Aptivus należy zbadać czynność jego nerek.
- ryłpiwiryna: jeśli pacjent przyjmuje ryłpiwirynę, lekarz będzie prowadził ścisłą obserwację jego stanu.
- Inhibitory proteazy (PI): przyjmowanie leku Aptivus może spowodować znaczne zmniejszenie we krwi stężenia innych inhibitorów proteazy HIV. Na przykład zmniejszone będzie stężenie inhibitorów proteazy amprenawiru, atazanawiru, lopinawiru i sakwinawiru. Jednoczesne przyjmowanie leku Aptivus z atazanawirem może spowodować znaczące podwyższenie stężenia leku Aptivus i rytonawiru we krwi. Lekarz dokładnie rozważy, czy u pacjenta można stosować połączenie leku Aptivus i powyższych inhibitorów proteazy.

Inne leki, z którymi Aptivus może wchodzić w interakcje:

- doustne środki antykoncepcyjne (hormonalna terapia zastępcza - HTZ). Jeśli pacjentka stosuje tabletki antykoncepcyjne w celu zapobiegania ciąży, należy zastosować dodatkowy lub inny rodzaj antykoncepcji (np. prezerwatywy). Na ogół nie jest zalecane przyjmowanie leku Aptivus z rytonawirem razem z doustnymi środkami antykoncepcyjnymi lub hormonalną terapią zastępczą. Jeśli pacjentka chce kontynuować stosowanie doustnych środków antykoncepcyjnych lub hormonalnej terapii zastępczej, powinna skonsultować się z lekarzem. Jeśli pacjentka stosuje doustne środki antykoncepcyjne lub hormonalną terapię zastępczą, istnieje zwiększone ryzyko wysypki skórnej podczas stosowania leku Aptivus. Wysypka jest na ogół lekka lub umiarkowanie nasilona. Należy skonsultować się z lekarzem, ponieważ konieczne może być przejściowe odstawienie na pewien czas leku Aptivus lub doustnych środków antykoncepcyjnych lub HTZ
- karbamazepina, fenobarbital i fenytoina (stosowane w leczeniu padaczki). Leki te mogą obniżać skuteczność leku Aptivus.
- syldenafil, wardenafil, tadalafil (leki stosowane w celu uzyskania i utrzymania erekcji). Prawdopodobne jest nasilenie działania syldenafilu i wardenafilu w przypadku jednoczesnego stosowania z lekiem Aptivus. Nie należy przyjmować tadalafilu do czasu stosowania leku Aptivus przez 7 dni lub dłużej.
- omeprazol, esomeprazol, lanzoprazol, pantoprazol, rabeprazol (inhibitory pompy protonowej) stosowane w celu zmniejszenia wydzielania kwasu żołądkowego
- metronidazol (stosowany w leczeniu infekcji)
- dysulfiram (stosowany w leczeniu uzależnienia od alkoholu)
- buprenorfina/nalokson (leki stosowane w leczeniu ostrego bólu)
- cyklosporyna, takrolimus, syrolimus (stosowane w celu zapobiegania odrzuceniu przeszczepionego narządu, w celu osłabienia układu odpornościowego)
- warfaryna (stosowana w leczeniu i zapobieganiu zakrzepicy)

- digoksyna (stosowana w leczeniu zaburzeń rytmu serca i niewydolności serca)
- leki przeciwgrzybicze, w tym flukonazol, itraconazol, ketokonazol, worykonazol

Nie zaleca się stosowania następujących leków:

- flutykazon (stosowany w leczeniu astmy)
- atorwastatyna (stosowana do obniżania poziomu cholesterolu we krwi).
- salmeterol (stosowany do uzyskania długoterminowej kontroli astmy, zapobiegania skurczom oskrzeli w przebiegu POChP)
- bozentan (stosowany w leczeniu płucnego nadciśnienia tętniczego).
- halofantryna lub lumefantryna (stosowane w leczeniu malarii)
- tolterodyna (stosowana w leczeniu pęcherza nadreaktywnego (z objawami częstomoczu, nagłego parcia na mocz lub nietrzymania moczu)
- kobicystat i produkty zawierające kobicystat (stosowane do zwiększenia skuteczności leków przeciwko HIV).

Aptivus może prowadzić do zmniejszenia skuteczności niektórych leków, takich jak:

- metadon, meperydyna (petydyna) stosowanych jako substytuty morfiny.

Lekarz może zwiększyć lub zmniejszyć dawki innych leków przyjmowanych z lekiem Aptivus, na przykład:

- ryfabutyny i klarytromycyny (antybiotyki)
- teofiliny (stosowana w leczeniu astmy)
- dezypraminy, trazodonu i bupropionu (stosowane w leczeniu depresji; bupropion jest również stosowany podczas odstawiania palenia)
- midazolamu (jeśli jest podawany we wstrzyknięciu). Midazolam jest lekiem uspokajającym stosowanym w leczeniu lęku i ułatwiającym zasypianie
- rozuwastatyna lub prawastatyna (stosowane w celu obniżenia poziomu cholesterolu we krwi).
- kolchicina (stosowana w leczeniu zaostrzeń dny moczanowej u pacjentów z prawidłową czynnością nerek i wątroby)
- raltegrawir (stosowany w leczeniu zakażenia HIV)
- dolutegrawir (stosowany w leczeniu zakażenia HIV)

Jeśli pacjent zażywa leki zobojętniające na bazie glinu lub magnezu (stosowane w leczeniu niestrawności/refluku żołądkowo-przełykowego), okres przerwy pomiędzy stosowaniem leku Aptivus i leku zobojętniającego powinien wynosić co najmniej 2 godziny.

Jeśli pacjent przyjmuje leki takie jak leki zmniejszające krzepliwość krwi lub preparaty witaminy E, należy powiedzieć o tym lekarzowi. W takich przypadkach lekarz może rozważyć podjęcie odpowiednich środków ostrożności.

### **Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność**

Jeśli pacjentka jest w ciąży lub przypuszcza, że może być w ciąży, lub gdy planuje mieć dziecko, powinna poradzić się lekarza lub farmaceuty przed zastosowaniem tego leku. Nie stwierdzono, czy lek Aptivus można bezpiecznie stosować w czasie ciąży.

**Nie zaleca się** karmienia piersią przez kobiety, zakażone wirusem HIV, ponieważ wirusa HIV można przekazać dziecku z mlekiem matki.

Jeżeli pacjentka karmi piersią lub rozważa karmienie piersią, **powinna jak najszybciej skonsultować się** z lekarzem. Patrz także punkt 2 „Doustne środki antykoncepcyjne, hormonalna terapia zastępcza (HTZ)”.

Aptivus zawiera bardzo niewielką ilość alkoholu (patrz: *kapsułki Aptivus zawierają etanol*).

### **Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn**

Niektóre działania niepożądane leku Aptivus mogą wpływać na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn (np. zawroty głowy, senność). W takim wypadku nie należy prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

### **Kapsułki Aptivus zawierają etanol, makroglicerol rycynooleinian i sorbitol (E420)**

Aptivus zawiera 100 mg alkoholu (etanolu) w każdej kapsułce. Ilość alkoholu w 250 mg tego leku (tzn. w jednej kapsułce) jest równoważna mniej niż 3 ml piwa lub 1 ml wina. Mała ilość alkoholu w tym leku nie będzie powodowała zauważalnych skutków.

Aptivus zawiera makroglicerol rycynooleinian, który może spowodować podrażnienie żołądka i biegunkę.

Lek zawiera 12,6 mg sorbitolu w każdej kapsułce.

### **3. Jak przyjmować lek Aptivus**

Ten lek należy zawsze przyjmować zgodnie z zaleceniami lekarza. W razie wątpliwości należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty. Konieczne jest przyjmowanie leku Aptivus razem z rytonawirem.

Zalecana dawka dla dorosłych i młodzieży w wieku 12 lat i starszych o powierzchni ciała  $\geq 1,3 \text{ m}^2$  lub masie ciała  $\geq 36 \text{ kg}$  wynosi:

- 500 mg (dwie kapsułki po 250 mg) leku Aptivus przyjmowanego razem z
  - 200 mg (tj. dwie kapsułki po 100 mg) rytonawiru,
- dwa razy na dobę, podczas posiłku.

Stosowanie doustne.

Lek Aptivus kapsułki należy przyjmować z posiłkami, połykać w całości i nie wolno ich otwierać ani żuć.

Ten lek należy zawsze przyjmować w skojarzeniu z innymi lekami przeciwretrowirusowymi. Należy postępować zgodnie z informacjami zawartymi w odpowiednich Ulotkach dla pacjenta tych leków.

Należy przyjmować lek Aptivus tak długo, jak jest to zalecane przez lekarza.

#### **Przyjęcie większej niż zalecana dawki leku Aptivus**

Należy bezzwłocznie poinformować lekarza o przyjęciu dawki typranawiru większej niż zalecana.

#### **Pominięcie przyjęcia leku Aptivus**

Jeśli przyjęcie dawki leku Aptivus lub rytonawiru opóźni się o ponad 5 godzin, należy odczekać i przyjąć kolejną dawkę leku Aptivus razem z małą dawką rytonawiru o zaplanowanej porze. Jeśli przyjęcie dawki leku Aptivus i (lub) rytonawiru opóźni się o mniej niż 5 godzin, należy natychmiast przyjąć pominiętą dawkę. Następnie przyjmować kolejne dawki leku Aptivus razem z małą dawką rytonawiru o zaplanowanych porach.

Nie należy stosować dawki podwójnej w celu uzupełnienia pominiętej dawki.

#### **Przerwanie przyjmowania leku Aptivus**

Wykazano, że przyjmowanie wszystkich dawek o stałych, odpowiednich porach:

- znacznie zwiększa skuteczność skojarzonej terapii przeciwretrowirusowej
- zmniejsza możliwość rozwoju oporności wirusa na stosowane leki przeciwretrowirusowe.

Dlatego istotne jest, aby kontynuować przyjmowanie leku Aptivus zgodnie z powyższymi zaleceniami. NIE przerywać przyjmowania leku Aptivus, chyba że lekarz zaleci inaczej.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku, należy zwrócić się do lekarza lub farmaceuty.

#### 4. Możliwe działania niepożądane

W trakcie leczenia zakażenia HIV może zwiększyć się masa ciała oraz stężenie lipidów i glukozy we krwi. Jest to częściowo związane z poprawą stanu zdrowia oraz stylem życia, a w przypadku stężenia lipidów we krwi, czasami z samym stosowaniem leków do leczenia zakażenia HIV. Lekarz zleci badanie tych zmian.

Jak każdy lek, lek Aptivus może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią. Trudne może być rozróżnienie:

- czy działania niepożądane są powodowane przez lek Aptivus
- czy działania niepożądane są powodowane przez inne przyjmowane leki
- czy są powikłaniami zakażenia HIV.

Z tego powodu bardzo ważne jest informowanie lekarza o wszystkich zmianach w stanie zdrowia.

#### Ciężkie działania niepożądane związane z lekiem Aptivus:

- nieprawidłowa czynność wątroby
  - zapalenie wątroby i stłuszczenie wątroby
  - niewydolność wątroby; może prowadzić do śmierci
  - zwiększenie stężenia bilirubiny we krwi (produkt rozpadu hemoglobiny).Należy poinformować lekarza, jeśli u pacjenta wystąpią:
  - utrata apetytu
  - nudności (rozstrój żołądka)
  - wymioty i (lub) żółtaczkaktóre mogą być objawami nieprawidłowej czynności wątroby
- krwawienia
  - \*krwawienie w mózgu. Może prowadzić do trwałego kalectwa lub śmierci i wystąpiło u niektórych pacjentów leczonych lekiem Aptivus w badaniach klinicznych. U większości tych pacjentów krwawienie mogło mieć inne przyczyny. Na przykład mogli oni mieć inne schorzenia lub otrzymywać inne leki, które mogły spowodować krwawienie.

#### Możliwe działania niepożądane:

Bardzo często: mogą wystąpić u więcej niż 1 na 10 osób

- biegunka
- nudności (rozstrój żołądka)

Często: mogą wystąpić do 1 na 10 osób

- wymioty
- ból brzucha
- wzdęcia (częstsze oddawanie wiatrów)
- zmęczenie
- ból głowy
- lekka wysypka, np. z pokrzywką lub płaskimi lub wypukłymi niewielkimi czerwonymi plamkami
- zwiększenie stężenia lipidów (tłuszczów) we krwi
- niestrawność

Niezbędnie często: mogą wystąpić do 1 na 100 osób

- zmniejszenie liczby czerwonych i białych krwinek
- zmniejszenie liczby płytek krwi
- objawy alergii (nadwrażliwość)
- zmniejszony apetyt
- cukrzyca
- zwiększenie stężenia cukru we krwi
- podwyższone stężenie cholesterolu we krwi

- bezsenność oraz inne zaburzenia snu
- senność
- zawroty głowy
- zdrętwienie i (lub) mrowienie i (lub) ból stóp i rąk
- trudności w oddychaniu
- zgaga
- zapalenie trzustki
- stany zapalne skóry
- swędzenie
- kurcze mięśni
- ból mięśni
- choroba nerek
- objawy grypopodobne (złe samopoczucie)
- gorączka
- zmniejszenie masy ciała
- zwiększenie aktywności amylazy – enzymu trzustkowego
- zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych
- zapalenie wątroby z uszkodzeniem komórek w wyniku działania toksyny

**Rzadko: mogą wystąpić do 1 na 1 000 osób**

- niewydolność wątroby (w tym przypadki śmiertelne)
- zapalenie wątroby
- stłuszczenie wątroby
- zwiększenie stężenia bilirubiny (produktu rozpadu hemoglobiny) we krwi
- odwodnienie (niewystarczająca zawartość wody w organizmie)
- wyszczuplenie twarzy
- krwawienie do mózgu\* (patrz powyżej)
- zwiększone stężenie enzymu trzustkowego: lipazy.

**Pozostałe informacje o możliwych działaniach niepożądanych związanych ze skojarzonym stosowaniem leków przeciwtretowirusowych:**

- Krwawienie  
zwiększone krwawienie. U pacjentów z hemofilią typu A i B może występować zwiększone krwawienie. Krwawienie może występować pod skórą lub w stawach. W przypadku nasilonego krwawienia należy natychmiast skontaktować się z lekarzem.

**Zaburzenia mięśni**

Opisywano ból, tklivość oraz osłabienie mięśni. Występują one głównie wtedy, gdy lek Aptivus lub inny inhibitor proteazy jest stosowany jednocześnie z analogami nukleozydowymi. Powyższe zaburzenia mięśni rzadko przebiegają ciężko, obejmując rozpad tkanki mięśniowej (rabdomioliza).

**Dodatkowe działania niepożądane u dzieci i młodzieży**

Najczęściej występujące działania niepożądane były na ogół podobne do tych, które notowano u pacjentów dorosłych. Wymioty, wysypka oraz gorączka występowały częściej u dzieci niż u pacjentów dorosłych.

**Zgłaszanie działań niepożądanych**

Jeśli wystąpią jakiekolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi lub farmaceucie. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w [załączniku V](#). Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

## 5. Jak przechowywać lek Aptivus

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na butelce po napisie Termin ważności. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Przechowywać w lodówce (od 2 °C do 8 °C). Po otwarciu butelki zawartość należy zużyć w ciągu 60 dni (przechowywać w temperaturze poniżej 25 °C). Należy wpisać datę otwarcia butelki na etykiecie i (lub) pudełku stanowiącym opakowanie zewnętrzne.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Należy zapytać farmaceutę, jak usunąć leki, których się już nie używa. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

## 6. Zawartość opakowania i inne informacje

### Co zawiera lek Aptivus

- Substancją czynną leku jest typranawir. Każda kapsułka zawiera 250 mg typranawiru.
- Pozostałe składniki to rycynooleinian makroglicerolu, etanol (alkohol), mono/diglicerydy kwasu kaprylowego lub kaprowego, glikol propylenowy, woda oczyszczona, trometamol i propylu galusan. Otoczka kapsułki zawiera żelatynę, żelaza tlenek czerwony, glikol propylenowy, wodę oczyszczoną, specjalną mieszanę sorbitolowo-glicerynową (d-sorbitol, 1,4 sorbitan, mannitol i gliceryna) oraz tytanu dwutlenek. Czarny tusz drukarski zawiera glikol propylenowy, żelaza tlenek czarny, poliwinylowy octan ftalanu, makrogol i wodorotlenek amonu.

### Jak wygląda lek Aptivus i co zawiera opakowanie

Kapsułki miękkie Aptivus to różowe, podłużne, żelatynowe kapsułki miękkie z nadrukiem „TPV 250” wykonanym czarnym tuszem. Każda kapsułka Aptivus zawiera 250 mg substancji czynnej, typranawiru. Lek Aptivus jest dostępny w butelkach zawierających po 120 kapsułek.

### Podmiot odpowiedzialny

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

### Wytwórca

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

**lub**

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paryż  
Francja

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji dotyczących tego leku należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

**België/Belgique/Belgien**

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

**Lietuva**

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

**България**

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**Česká republika**

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

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 8900

**Danmark**

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

**Malta**

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

**Deutschland**

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

**Nederland**

Boehringer Ingelheim B.V.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Eesti**

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

**Norge**

Boehringer Ingelheim Danmark  
Norwegian branch  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

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

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

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

**Ireland**

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

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor ehf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**Data ostatniej aktualizacji ulotki: {MM/RRRR}**

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków  
<https://www.ema.europa.eu>.