МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ И СОЦИАЛЬНОГО РАЗВИТИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ

по применению лекарственного препарата для медицинского применения

АПТИВУС®

Регистрационный номер:

Торговое патентованное название: АПТИВУС

МНН: типранавир

Лекарственная форма: капсулы

Состав

1 капсула содержит

Активное вещество: типранавир – 250 мг

Вспомогательные вещества:

Этанол – 100 мг, пропиленгликоль - 73 мг, каприловой и каприновой кислот моно-и диглицериды – 75 мг, макрогола глицерилрицинолеат – 455 мг, трометамол – 15 мг, пропилгаллат – 2 мг, вода очищенная – 30 мг.

Оболочки капсулы: желатин – 330,7 мг, пропиленгликоль – 107,1 мг, смесь сорбитола с глицерином (Blend A 810) – 43,6 мг, титана диоксид (Е171) – 4 мг, краситель железа оксид красный (Е172) – 0,45 мг, вода очищенная – до 733 мг.

Чернила (Black Opacode NSP 78-17827):

Спирт SDA 35 – 26,134 %, пропиленгликоль – 22,0 %, краситель железа оксид черный (Е172) – 20,0 %, поливинилацетата фталат – 10,913 %, вода очищенная – 9,803 %, изопропанол – 8,0 %, макрогол-400 – 2,250 %, аммиак водный 28% - 0,9 %.

Описание

Овальные, розового цвета, мягкие желатиновые капсулы с надпечаткой черного цвета «TPV 250».

Содержимое капсул – прозрачная от светло-желтого до янтарного цвета жидкость.

Фармакотерапевтическая группа: Противовирусное [ВИЧ] средство

Код АТХ: J05AE09

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Вирус иммунодефицита человека (ВИЧ-1) кодирует аспартилпротеазу, наличие которой необходимо для деления и созревания предшественников вирусных белков. Типранавир

является непептидным ингибитором протеазы ВИЧ-1. Препарат ингибирует репликацию вируса путем предотвращения созревания вирусных частиц.

Антивирусная активность *in vitro*. Типранавир ингибирует репликацию лабораторных штаммов и клинических изолятов ВИЧ-1 на моделях с острой формой Т-клеточной инфекции; пятидесятипроцентная эффективная концентрация варьирует от 0,03 до 0,07 мкмоль (18-42 нг/мл). Антивирусная активность типранавира *in vitro* установлена в отношении широкого спектра изолятов ВИЧ-1 группы М (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Чувствительность изолятов группы О ВИЧ-1 и ВИЧ-2 *in vitro* к типранавиру снижена. Пятидесятипроцентные эффективные концентрации колеблются, соответственно, от 0,164 до 1 мкмоль и от 0,233 до 0,522 мкмоль.

Исследования связывания с белками показали, что антивирусная активность типранавира в случае присутствия человеческой сыворотки снижается в среднем в 3,75 раза. При использовании типранавира с другими антиретровирусными препаратами *in vitro* установлено, что комбинация типранавира с другими ингибиторами протеазы (ампренавир, атазанавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир, ритонавир и саквинавир) оказывала от дополняющего до антагонистического действия; комбинация типранавира с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (делавирдин, эфавиренз и невирапин) и нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (абакавир, диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир и зидовудин) обычно оказывала дополняющее действие.

АПТИВУС оказывал синергическое действие в случае комбинации с ингибитором слияния ВИЧ, энфувиртидом. *In vitro* не было отмечено антагонизма комбинации типранавира с адефовиром или с рибавирином, используемыми в лечении вирусного гепатита.

Устойчивость. Развитие устойчивости к типранавиру *in vitro* происходит медленно и сложно. *In vitro* показано, что изолят ВИЧ-1, который был выделен через 9 месяцев и обладал 87-кратной устойчивостью к типранавиру, характеризовался 10 мутациями в протеазе (L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V), а также мутацией в полипротеине CA/P2, в месте деления. *In vitro* показано, что существует обратная корреляция между степенью устойчивости к типранавиру и способностью вирусов к репликации. Скорость роста рекомбинантных вирусов, обладающих более чем

3-кратной устойчивостью к типранавиру, составляет менее 1% от скорости роста природного типа ВИЧ-1 в тех же условиях.

Используя серию множественных пошаговых регрессивных анализов исходных генотипов и генотипов, возникших во время лечения в ходе клинических исследований, было установлено, что со сниженной чувствительностью к типранавиру и/или со сниженным эффектом в отношении вирусной нагрузки через 24 недели были связаны 16 аминокислот: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D и 84V. В клинических изолятах, которые характеризовались более чем 10-кратным снижением чувствительности к типранавиру, выявлялись восемь или большее количество мутаций, связанных с применением типранавира.

В клинических исследованиях при изучении генотипов, выделенных во время лечения, установлено, что преобладающими мутациями, возникавшими в ходе лечения АПТИВУСОМ, были мутации L33F/I, V82T/L и I84V. Для снижения чувствительности обычно требовалась комбинация всех трех мутаций. Мутации в положении 82 возникают двумя способами: одна - из существующей ранее мутации 82A путем селекции 82T, а другая - из природного типа 82V путем селекции 82L. В исследовании, проводившемся у пациентов, ранее не получавших антиретровирусной терапии, изучалось развитие устойчивости протеазы у пациентов с вирусологическим феноменом 'рикошета' после применения режима с использованием АПТИВУСА/ритонавира. У пациентов, у которых были изучены исходные вирусы, не имевшие ранее возникших мутаций, устойчивость вирусов к ингибитору протеазы не развивалась ни в одном случае.

В клиническом исследовании среди детей, у которых развилась вирусологическая неэффективность или отсутствовие эффекта от лечения, возникавшие замены в кодонах аминокислот были сходны с наблюдавшимися у взрослых. Как и у взрослых, сниженная чувствительность к типранавиру у детей ассоциировалась с возникновением мутаций.

Перекрестная устойчивость. Типранавир сохраняет существенную антивирусную активность и имеет менее чем 4-кратную устойчивость в отношении большинства клинических изолятов ВИЧ-1, у которых после лечения отмечалась сниженная чувствительность к таким ингибиторам протеазы, как ампренавир, атазанавир, индинавир, лопинавир, ритонавир, нелфинавир и саквинавир.

Более чем 10-кратная устойчивость к типранавиру вирусов, выделенных у пациентов, которые получали большое число антиретровирусных средств, в том числе различные

пептидные ингибиторы протеазы, отмечалась нечасто (менее чем у 2,5% изученных изолятов).

Устойчивые к типранавиру вирусы, возникавшие *in vitro* из штаммов ВИЧ-1 природного типа, характеризовались сниженной чувствительностью к таким ингибиторам протеазы, как ампренавир, атазанавир, индинавир, лопинавир, нелфинавир и ритонавир, но оставались чувствительными к саквинавиру.

Изучение ЭКГ

АПТИВУС в комбинации с ритонавиром в терапевтических дозах не удлиняет интервал QT и не оказывает клинически значимого влияния на ЭКГ.

Фармакокинетика

Комбинация препарата АПТИВУС с низкой дозой ритонавира (2 раза/день) необходима для достижения эффективной концентрации типранавира в плазме. Ритонавир ингибирует изофермент цитохрома P450 CYP3A в печени, а также помпу, выводящую P-гликопротеин (Pgp) из клеток кишечника, и, возможно, изофермент цитохрома P450 CYP3A в кишечнике. Ритонавир увеличивает значение AUC (площадь под кривой «концентрация – время»), C_{max} (максимальную концентрацию), C_{min} (минимальную концентрацию) и уменьшает клиренс типранавира. Применение АПТИВУСА совместно с низкой дозой ритонавира (500 мг/200 мг) сопровождалось 29-кратным увеличением средней величины базальной концентрации в плазме в период устойчивого состояния фармакокинетики по сравнению с АПТИВУСОМ, применявшимся в дозе 250 мг 2 раза в день без ритонавира.

Всасывание. Всасывание типранавира у людей ограничено, количественные данные об абсолютном всасывании пока отсутствуют. Типранавир является субстратом для P-гликопротеина (P-gp).

Максимальная концентрация в плазме достигается в течение 1-5 часов после применения препарата и зависит от дозы. Концентрация типранавира в плазме после повторного применения препарата ниже, чем это предполагалось на основании данных о применении однократной дозы, возможно, вследствие индукции ферментов и транспортных молекул печени. Устойчивое состояние фармакокинетики достигается у большинства пациентов через 7 дней применения препарата. Фармакокинетика АПТИВУСА, применяющегося вместе с низкой дозой ритонавира, в период устойчивого состояния отражается в виде линейной функции.

Средняя максимальная концентрация типранавира в плазме после применения АПТИВУСА совместно с ритонавиром (500 мг/200 мг) в течение 2-4 недель без ограничений в приеме пищи составляла 94,8 ± 22,8 мкмоль у пациенток-женщин и 77,6 ± 16,6 мкмоль у пациентов-мужчин, и достигалась примерно через 3 часа.

Средняя базальная концентрация (до приема утренней дозы препарата) в период устойчивого состояния фармакокинетики составляла у пациенток-женщин 41,6 ± 24,3 мкмоль, а у пациентов-мужчин 35,6 ± 16,7 мкмоль. Величина AUC (площадь под кривой «концентрация-время»), типранавира в течение 12-часового интервала дозирования составляла в среднем 851 ± 309 мкмоль • ч (клиренс = 1,15 л/час) у пациенток-женщин и 710 ± 207 мкмоль • час (клиренс = 1,27 л/час) у пациентов-мужчин. Средний период полувыведения составлял 5,5 часов (у женщин) или 6,0 часов (у мужчин).

Влияние пищи на всасывание препарата после приема внутрь

Установлено, что в случае приема АПТИВУСА в виде капсул совместно с ритонавиром во время еды (500-682 ккал, жир являлся источником 23-25% калорий) клинически значимых изменений фармакокинетических показателей не отмечалось по сравнению с приемом этих препаратов натощак. Учитывая лучшую переносимость ритонавира в случае его приема во время еды и важность одновременного применения АПТИВУСА и ритонавира, АПТИВУС должен приниматься во время еды.

При использовании АПТИВУСА вместе с низкой дозой ритонавира совместно с жидким антацидом, содержащим алюминий и магний (20 мл), значение AUC (площадь под кривой «концентрация-время»), C_{max} (максимальная концентрация) и C_{min} (минимальная концентрация) АПТИВУСА снижались на 25-29%. Для предотвращения снижения всасывания типранавира необходимо разделять прием типранавира/ритонавира и антацидов.

Распределение. Типранавир в значительной степени связывается с плазменными белками (> 99,9%).

Исследования распределения типранавира в спинно-мозговой и семенной жидкости у человека не проводились.

Метаболизм. Исследования метаболизма *in vitro* с микросомами печени человека показали, что среди изоформ CYP в метаболизме типранавира основное участие принимает CYP3A4.

Оральный клиренс типранавира снижался после добавления ритонавира, что может быть следствием «эффекта первого прохождения» через желудочно-кишечный тракт и печень. Метаболизм типранавира в присутствии низкой дозы ритонавира минимален. При применении ^{14}С-типранавира/ритонавира (500 мг/200 мг в сутки) показано, что через 3, 8 или 12 часов после их применения в плазме преобладал неизмененный типранавир, составлявший не менее 98,4% от общей дозы меченной изотопом, циркулирующей в плазме. В плазме обнаружено лишь небольшое число метаболитов типранавира, все они содержались в следовых концентрациях (не более 0,2% от меченной изотопом дозы). Большая часть меченной дозы типранавира (около 79,9%) выводилась через кишечник в неизмененном виде, основным метаболитом (около 4,9%) было гидроксильное производное типранавира. Почками выводились в неизменном виде следовые количества типранавира (около 0,5%), основным метаболитом был глюкуронидный конъюгат типранавира (около 11,0%).

Выведение. Применение ^{14}С-типранавира у пациентов, получавших АПТИВУС/ритонавир (500 мг/200 мг в сутки), показало, что в период устойчивого состояния фармакокинетики большая часть меченной изотопом дозы (около 82,3%) выводилась кишечником, тогда как почками выводилось только 4,4% от общей дозы. Кроме того, показано, что большая часть меченной изотопом дозы (около 56,3%) выводилась в промежутке между 24 и 96 часами после применения препаратов. После ежедневного применения АПТИВУСА/ритонавира (500 мг/200 мг в день) вместе с легкой пищей эффективный средний период полувыведения типранавира/ритонавира у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов в период устойчивого состояния фармакокинетики составлял, соответственно, 4,8 и 6,0 часов.

Применение у особых групп пациентов

Пол. Концентрация типранавира у женщин, в целом, выше, чем у мужчин. Это различие в концентрациях не требует изменения дозы.

Раса. У мужчин европеоидной расы вариабельность концентраций типранавира выше, чем у мужчин негроидной расы. Однако большая часть данных в обеих расах сопоставима. У женщин любой из этих рас базальные концентрации типранавира, в целом, выше, чем у мужчин.

Дисфункция почек. У пациентов с дисфункцией почек фармакокинетика типранавира не изучалась. Однако, поскольку почечный клиренс типранавира невелик, у пациентов с

почечной недостаточностью снижение общего выведения препарата из организма не ожидается.

Дисфункция печени. У пациентов с легкими нарушениями функции печени изменения дозы не требуется.

Влияние умеренных нарушений функции печени (градация В по классификации Чайлд-Пью) на фармакокинетику типранавира или ритонавира после их многократного применения не изучалось. АПТИВУС противопоказан при умеренной и значительной недостаточности функции печени.

Показания к применению

АПТИВУС, применяемый совместно с низкой дозой ритонавира, показан для комбинированной антиретровирусной терапии пациентов, ранее проходивших лечение и инфицированных штаммами ВИЧ 1, резистентными более чем к одному ингибитору протеазы.

Противопоказания

- гиперчувствительность к активному или любому вспомогательному веществу препарата;
- непереносимость фруктозы, так как препарат содержит до 50,4 мг сорбитола (при использовании максимальной рекомендуемой суточной дозы);
- умеренная или значительная недостаточность функции печени (категория В или С по классификации Чайлд-Пью);

противопоказано совместное применение АПТИВУСА и низкой дозы ритонавира с антиаритмическими средствами (амиодарон, бепридил, флекаинид, пропафенон, хинидин), антигистаминными средствами (астемизол, терфенадин), производными спорыньи (дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин), средствами, влияющими на моторику желудочно-кишечного тракта (цизаприд), нейролептиками (пимозид), седативными/снотворными средствами (мидазолам и триазолам), антагонистами альфа-1 адренорецепторов (альфузозин), и силденафилом, когда он используется для лечения легочной артериальной гипертензии. Так как вышеперечисленные препараты метаболизируются с участием изоферментов цитохрома CYP3A, совместное применение этих препаратов с АПТИВУСОМ и низкой дозой ритонавира могут привести к повышению их концентраций в плазме, что в свою очередь может стать причиной серьезных и/или опасных для жизни неблагоприятных явлений;

одновременное применение рифампицина (рифампина) с типранавиром и низкой дозой ритонавира противопоказано;

во время приема АПТИВУСА с низкой дозой ритонавира не должны применяться растительные препараты, содержащие экстракт Зверобоя продырявленного, вследствие риска снижения концентрации типранавира в плазме и уменьшения его клинического эффекта;

- детский возраст до 12 лет.

С осторожностью:

- пациенты старше 65 лет;
- пациенты, инфицированные вирусом гепатита В или С;
- пациенты, с нарушениями функции печени;
- пациенты, у которых имеются анамнестические сведения о повышении уровня ферментов печени или о гепатите;
- пациенты с повышенным риском кровотечений.

Применение при беременности и в период лактации

Данных о применении препарата у беременных нет. АПТИВУС должен использоваться во время беременности только в том случае, если его потенциальная польза превышает возможный риск для плода.

В соответствии с общей рекомендацией, ВИЧ-инфицированные матери не должны кормить детей грудью для предотвращения риска постнатальной трансмиссии ВИЧ. Матери должны прекратить кормление грудью, если они получают АПТИВУС.

Способ применения и дозы

Внутрь

У взрослых и детей старше 12 лет:

Рекомендуемая доза АПТИВУСА составляет 500 мг. По одной капсуле препарата АПТИВУС (250 мг) совместно с ритонавиром (100 мг) два раза в день.

Общие рекомендации

АПТИВУС необходимо принимать каждый день в рекомендованной дозе. В случае пропуска не следует принимать удвоенную дозу, а просто принять следующую дозу так быстро, как это возможно.

Для обеспечения терапевтического эффекта АПТИВУС должен применяться с низкой дозой ритонавира.

За информацией о противопоказаниях, предостережениях, побочных эффектах и потенциальных взаимодействиях ритонавира, пожалуйста, обратитесь к инструкции по применению ритонавира.

АПТИВУС должен применяться совместно с низкой дозой ритонавира, которую необходимо принимать во время еды, чтобы улучшить переносимость ритонавира.

Сопутствующая терапия

АПТИВУС совместно с низкой дозой ритонавира должен применяться в комбинации, по крайней мере, с двумя дополнительными антиретровирусными препаратами. В отношении применения дополнительных антиретровирусных препаратов необходимо следовать их инструкциям по применению.

Побочное действие

У взрослых:

Самыми частыми неблагоприятными явлениями были диарея, тошнота, головная боль, пирексия, рвота, усталость и боль в животе.

Ниже перечислены клинически значимые нежелательные реакции любой степени интенсивности (градации 1-4), о которых сообщалось у взрослых пациентов, получавших типранавир/ритонавир в дозах 500 мг/200 мг в сутки в ходе клинических исследований Фаза II и III.

Со стороны крови и лимфатической системы:

нейтропения, анемия, тромбоцитопения;

Со стороны иммунной системы:

гиперчувствительность;

Нарушения метаболизма и питания:

гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, гиперамилаземия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, гипергликемия, анорексия, снижение аппетита, снижение массы тела, обезвоживание, похудание лица;

Со стороны нервной системы:

головная боль, внутричерепное кровоизлияние, головокружение, периферическая невропатия, сонливость, бессонница, нарушения сна;

Со стороны дыхательной системы:

одышка;

Со стороны желудочно-кишечного тракта:

диарея, тошнота, рвота, вздутие живота, боль в животе, чувство растяжения, жидкий стул, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, панкреатит, увеличение уровня липазы;

Со стороны печени и желчевыводящих путей:

увеличение активности ферментов печени, цитолитический гепатит, нарушения показателей функции печени, токсический гепатит, печеночная недостаточность (включая смертельный исход), гепатит, жировая дистрофия печени, гипербилирубинемия;

Со стороны кожи и подкожных тканей:

сыпь, зуд, липогипертрофия, экзантема, липоатрофия, приобретенная липодистрофия;

Со стороны скелетно-мышечной системы:

миалгия, мышечные судороги;

Со стороны почек и мочевыводящих путей:

почечная недостаточность;

Общие нарушения:

недомогание, пирексия, гриппоподобный синдром, слабость.

В клинических исследованиях наблюдалась реактивация вирусных инфекций, вызываемых вирусами herpes simplex и herpes zoster.

Изменения лабораторных показателей

повышение уровня АСТ, АЛТ, амилазы, холестерина, триглицеридов, уменьшение лейкоцитов крови.

Есть данные, свидетельствующие о том, что риск повышения трансаминаз в течение второго года терапии ниже, чем в течение первого года.

У детей

Самые частые неблагоприятные реакции были аналогичны наблюдавшимся у взрослых, у детей отмечалась тенденция к более низкой частоте большинства неблагоприятных реакций. У детей чаще, чем у взрослых, наблюдались рвота и сыпь.

Лабораторные нарушения, связывавшиеся с лечением, были аналогичны наблюдавшимся у взрослых.

Передозировка

Специфические симптомы передозировки неизвестны. Предположительно, передозировка может привести к увеличению частоты и тяжести побочных эффектов.

Лечение:

Антидот не известен. Лечение передозировки должно состоять в применении общих мер поддерживающего характера, включая удаление неабсорбировавшегося препарата из желудочно-кишечного тракта, путем промывания желудка и назначения угля активированного.

Взаимодействия с другими лекарственными препаратами

Типранавир является субстратом, индуктором и ингибитором цитохрома P450 CYP3A. Однако при использовании совместно с ритонавиром в рекомендуемой дозе отмечается суммарное ингибирование P450 CYP3A. Совместное применение АПТИВУСА и низкой дозы ритонавира с препаратами, в основном метаболизирующимися с участием изофермента CYP3A, может приводить к изменению концентрации типранавира или других препаратов в плазме, что способно повлиять на их терапевтические и побочные эффекты.

Препараты, применение которых противопоказано вследствие ожидаемой степени взаимодействия и возможного развития серьезных неблагоприятных явлений, перечисляются в части «Противопоказания».

При использовании первой дозы и в период устойчивого состояния фармакокинетики какого-либо суммарного влияния на активность изофермента CYP2C9 или на активность Р-гликопротеина (P-gp) печени не отмечалось. После применения первой дозы суммарного влияния на активность изофермента CYP1A2 не наблюдалось, но в период устойчивого состояния фармакокинетики отмечалась умеренная индукция данного изофермента. После применения первой дозы отмечалось небольшое ингибирование изофермента CYP2C19, а в период устойчивого состояния фармакокинетики - умеренная индукция. После применения первой дозы и в период устойчивого состояния фармакокинетики выявлено значительное ингибирование изофермента CYP2D6, а также CYP3A4 и CYP3A5 в печени и кишечнике. Активность Р-гликопротеина (P-gp) в кишечнике ингибировалась после применения первой дозы, но не изменялась в период устойчивого состояния фармакокинетики.

Типранавир метаболизируется с участием CYP3A и является субстратом для Р-гликопротеина. Совместное применение типранавира и препаратов, которые индуцируют CYP3A и/или Р-гликопротеин, может снизить концентрацию типранавира и уменьшить его терапевтический эффект. Совместное применение АПТИВУСА и лекарственных препаратов, которые ингибируют Р-гликопротеин, может повысить концентрацию типранавира в плазме.

Ингибиторы слияния:

Энфувиртид. Совместное применение энфувиртида с АПТИВУСОМ и низкой дозой ритонавира сопровождалось увеличением базальной концентрации типранавира в период устойчивого состояния фармакокинетики примерно на 45%. Изменение дозы типранавира или ритонавира не требуется.

Ингибитор переноса цепи интегразой

Ралтегравир. АПТИВУС/ритонавир в многократных дозах не оказывали существенного влияния на концентрацию ралтегравира в сыворотке. При совместном применении АПТИВУСА/ритонавира с ралтегравиром изменения дозы не требуется.

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Зидовудин. АПТИВУС, применяющийся вместе с низкой дозой ритонавира, уменьшает значение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») зидовудина примерно на 35%. Не отмечается воздействия на уровень метаболитов зидовудина. Изменение дозы зидовудина при совместном применении с АПТИВУСОМ/ритонавиром не требуется.

Диданозин. АПТИВУС, применяемый совместно с низкой дозой ритонавира, приводит к снижению величины AUC (площадь под кривой «концентрация-время») диданозина. Клиническая значимость уменьшения уровня диданозина в плазме не установлена. Во избежание несовместимости лекарственных форм прием диданозина в кишечнорастворимой лекарственной форме должен быть отделен от приема АПТИВУСА и ритонавира, по крайней мере, на 2 часа.

Ламивудин и ставудин. АПТИВУС, применяемый вместе с низкой дозой ритонавира, не вызывает существенного изменения значения AUC (площадь под кривой «концентрация-время») ламивудина или ставудина. Изменение дозы ламивудина или ставудина не требуется.

Абакавир. АПТИВУС, применяемый вместе с низкой дозой ритонавира, уменьшает значение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») абакавира приблизительно на

40%. Клиническая значимость уменьшения уровня абакавира не установлена, поэтому изменение дозы абакавира не требуется.

Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы:

Тенофовир. АПТИВУС, применяемый вместе с низкой дозой ритонавира, не вызывал существенного изменения концентрации тенофовира в плазме. Изменение дозы тенофовира не требуется.

Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы:

Невирапин. Существенного взаимодействия между АПТИВУСОМ, применяемым совместно с низкой дозой ритонавира, и невирапином не наблюдалось. Поэтому изменение дозы не требуется.

Эфавиренз. Эфавиренз, применявшийся один раз в день в дозе 600 мг, в фазе устойчивого состояния фармакокинетики при совместном использовании с АПТИВУСОМ и ритонавиром в низкой дозе (500/200 мг) не оказывал существенного воздействия на значение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») и C_{max} (максимальную концентрацию) типранавира (отмечалось уменьшение этих показателей, соответственно, на 8,3% и 2,9%). АПТИВУС, применявшийся вместе с низкой дозой ритонавира, существенно не влиял на значение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») и C_{min} (минимальную концентрацию) эфавиренза.

Ингибиторы протеазы:

Ампренавир, атазанавир, лопинавир, саквинавир. Одновременное использование АПТИВУСА и низкой дозы ритонавира с ингибиторами протеазы ампренавиром, атазанавиром, лопинавиром или саквинавиром (каждый из них применялся вместе с низкой дозой ритонавира) приводил к существенному снижению концентрации ингибиторов протеазы в плазме. Комбинация вышеперечисленных ингибиторов протеазы с АПТИВУСОМ/ритонавиром не рекомендуется.

У пациентов, получающих комбинацию АПТИВУСА и ампренавира (оба препарата используются вместе с низкой дозой ритонавира), может увеличиваться риск повышения уровня печеночных трансаминаз. Если данная комбинированная терапия считается абсолютно необходимой, изменение дозы не рекомендуется.

Данные о взаимодействии АПТИВУСА и низкой дозы ритонавира с другими ингибиторами протеазы (кроме указанных выше) в настоящее время отсутствуют.

Антагонист альфа-1 адренорецепторов

Альфузозин. Одновременное применение типранавира и альфузозина приводит к увеличению концентрации альфузозина и может вызывать гипотензию.

Противосудорожные средства:

Карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин должны использоваться в комбинации с АПТИВУСОМ/ритонавиром с осторожностью. Одновременное использование карбамазепина в дозе 200 мг в день с АПТИВУСОМ/ритонавиром приводило к увеличению концентрации карбамазепина в плазме, и к уменьшению минимальной концентрации (C_{min}) типранавира, что может быть причиной снижения его эффективности.

Противогрибковые препараты:

Флуконазол. АПТИВУС, применяемый вместе с низкой дозой ритонавира, существенно не влияет на фармакокинетику флуконазола в период устойчивого состояния. Флуконазол повышает значение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») и C_{min} (минимальная концентрация) типранавира, соответственно, на 56% и 104%. Изменение дозы не требуется. Не рекомендуется применение флуконазола в дозе более 200 мг/день.

Итраконазол и кетоконазол. АПТИВУС, применяемый вместе с низкой дозой ритонавира, может увеличивать концентрацию кетоконазола или итраконазола. Итраконазол и кетоконазол должны использоваться с осторожностью при совместном применении с АПТИВУСОМ/ритонавиром. Не рекомендуется применение итраконазола и кетоконазола в дозе более 200 мг/день.

Вориконазол. Вследствие большого числа систем изоферментов CYP, участвующих в метаболизме вориконазола, предсказать его взаимодействие с АПТИВУСОМ, применяемым совместно с низкой дозой ритонавира, затруднительно.

Антиподагрические препараты

Колхицин. Лечение подагрического приступа: применение колхицина у пациентов, получающих АПТИВУС/ритонавир, осуществляется следующим образом: 0,6 мг (1 таблетка) однократно, затем через 1 час 0,3 мг (половина таблетки). Прием колхицина может повторяться не ранее чем через 3 дня.

Антагонисты рецепторов к эндотелину

Бозентан. У пациентов, получающих АПТИВУС/ритонавир в течение как минимум 10 дней, начальная доза бозентана должна составлять 62,5 мг и приниматься каждый день или через день в зависимости от индивидуальной переносимости. У пациентов, еще не

получающих АПТИВУС/ритонавир: прием бозентана должен прекращаться как минимум за 36 часов до начала применения АПТИВУСА/ритонавира. После начала применения АПТИВУСА/ритонавира в течение как минимум 10 дней прием бозентана возобновляется в дозе 62,5 мг каждый день или через день в зависимости от индивидуальной переносимости.

Ингибиторы ГМГ-КоА редуктазы:

Аторвастатин, симвастатин, ловастатин. Ингибиторы гидроксиметилглутарил коэнзим А (ГМГ-КоА) редуктазы, симвастатин и ловастатин, метаболизируются при активном участии изоферментов цитохрома CYP3A4. Одновременное использование с этими препаратами АПТИВУСА и низкой дозы ритонавира не рекомендуется вследствие повышенного риска развития миопатии, включая рабдомиолиз. Если АПТИВУС вместе с низкой дозой ритонавира применяется совместно с аторвастатином, который метаболизируется с меньшим участием CYP3A4, необходимо соблюдать осторожность и использовать аторвастатина в наименьших дозах. Необходимо принимать во внимание возможность применения других ингибиторов ГМК-КоА редуктазы (кроме аторвастатина), таких как правастатин, флувастатин или розувастатин.

Розувастатин и правастатин. АПТИВУС (вместе с низкой дозой ритонавира) увеличивает значение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») розувастатина на 37% и C_{max} (максимальная концентрация) розувастатина на 123%. Одновременное применение АПТИВУСА/ритонавира и розувастатина следует начинать с наименьшей дозы розувастатина (5 мг/день), повышая ее постепенно в зависимости от эффекта лечения и проводя тщательное клиническое мониторирование в отношении побочных явлений розувастатина таким образом, как это указано в инструкции по его применению. Учитывая сходство в выведении правастатина и розувастатина, применение правастатина также рекомендуется начинать с наименьшей дозы (10 г/день), тщательно наблюдая за побочными явлениями в соответствии с инструкцией по применению правастатина.

Ингаляционные бета-агонисты

Салметерол. Одновременное применение АПТИВУСА/ритонавира не рекомендуется. Комбинация этих препаратов может повышать риск нежелательных реакций со стороны сердечно-сосудистой системы, вызываемых салметеролом, в том числе удлинение интервала QT, сердцебиение и синусовую тахикардию.

Индукторы изоферментов CYP:

Рифабутин. АПТИВУС (применяемый вместе с низкой дозой ритонавира) увеличивает концентрацию рифабутина в плазме не более, чем в 3 раза, а концентрацию 25-О-дезацетил-рифабутина (активного метаболита) не более, чем в 20 раз. Рифабутин увеличивает минимальную концентрацию (C_{min}) типранавира на 16%. Рекомендуется уменьшение обычной дозы рифабутина (300 мг/день), по крайней мере, на 75% (например, 150 мг через день или три раза в неделю). Пациенты, получающие рифабутин совместно с АПТИВУСОМ/ритонавиром, должны тщательно наблюдаться в отношении возможных неблагоприятных явлений, связанных с терапией рифабутином. Может оказаться необходимым дальнейшее снижение дозы.

Рифампицин (рифампин). Одновременное применение АПТИВУСА и рифампицина (рифампина) противопоказано. При одновременном применении ингибиторов протеазы, в том числе АПТИВУСА, с рифампицином (рифампином) ожидается значительное снижение концентраций ингибитора протеазы. Снижение уровней типранавира до субоптимальных значений может привести к утрате вирусологического эффекта и к развитию устойчивости вируса к АПТИВУСУ или ко всей группе ингибиторов протеазы.

Ингибиторы изоферментов CYP:

Кларитромицин. АПТИВУС, применяемый совместно с низкой дозой ритонавира, увеличивает значение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») и C_{min} (минимальная концентрация) кларитромицина, соответственно, на 19% и 68%, и уменьшает значение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») активного метаболита кларитромицина более чем на 95%. Эти изменения не считаются клинически значимыми. Кларитромицин увеличивает C_{min} (минимальную концентрацию) типранавира более чем на 100%. Это существенное увеличение C_{min} может быть клинически значимым. Пациенты, использующие кларитромицин в дозах, превышающих 500 мг 2 раза в день, должны тщательно наблюдаться в отношении признаков токсичности.

У пациентов с нарушениями функции почек должны приниматься во внимание следующие изменения дозы: если клиренс креатинина составляет 30-60 мл/мин, доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50%; если клиренс креатинина составляет менее 30 мл/мин, доза кларитромицина должна быть уменьшена на 75%. У пациентов с нормальной функцией почек изменений дозы не требуется.

Аналог нуклеозидов - ингибитор ДНК-полимеразы

Валацикловир. Одновременное применение валацикловира с АПТИВУСОМ/ритонавиром не сопровождалось клинически значимыми влияниями на фармакокинетику. Поэтому данные препараты могут применяться совместно без коррекции дозы.

Пероральные контрацептивные средства/эстрогены:

АПТИВУС, применяемый вместе с низкой дозой ритонавира, снижает значение AUC (площадь под кривой «концентрация-время»), и C_{max} (максимальная концентрация) этинилэстрадиола на 50%, но существенно не изменяет фармакокинетику норэтиндрона. В случае применения пероральных контрацептивов, основу которых составляют эстрогены, совместно с АПТИВУСОМ и ритонавиром в низкой дозе должны использоваться альтернативные или дополнительные противозачаточные меры. Пациентки, использующие заместительную гормональную терапию, должны наблюдаться с целью выявления признаков дефицита эстрогенов. У женщин, принимающих эстрогены, может повышаться риск возникновения сыпи, не относящейся к разряду серьезных осложнений.

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5

Тадалафил. Одновременное применение тадалафила с АПТИВУСОМ и ритонавиром в низкой дозе уже после первого приема АПТИВУСА/ритонавира приводило к увеличению воздействия тадалафила в 2,3 раза, хотя в период устойчивого состояния фармакокинетики АПТИВУСА/ритонавира изменений воздействия тадалафила не отмечалось.

Если тадалафил используется во время приема первой дозы АПТИВУСА/ритонавира, необходимо применение тадалафила в самой низкой дозе. Но после 7-10 дней приема АПТИВУСА/ритонавира, когда достигается устойчивое состояние фармаконетики типранавира и ритонавира, доза тадалафила может увеличиваться (если это клинически необходимо).

Силденафил. Безопасная и эффективная доза этого препарата в случае совместного применения с АПТИВУСОМ/ритонавиром не установлена. Существует вероятность возникновения нежелательных реакций, вызываемых силденафилом (к которым относится нарушение зрения, гипотензия, приапизм и обморок).

Ингибиторы протонной помпы:

Омепразол. АПТИВУС, применяемый совместно с низкой дозой ритонавира, уменьшает значения AUC и C_{max} омепразола соответственно на 71% и на 73%. Существенных клинических изменений свойств типранавира/ритонавира в период устойчивого состояния

фармакокинетики не отмечается. При использовании омепразола совместно с АПТИВУСОМ и ритонавиром может потребоваться увеличение дозы омепразола.

Препараты растительного происхождения:

Препараты растительного происхождения, содержащие экстракт зверобоя продырявленного, не должны применяться одновременно с АПТИВУСОМ и ритонавиром. В случае комбинации экстракта зверобоя продырявленного с ингибиторами протеазы, в том числе с АПТИВУСОМ, ожидается значительное снижение концентрации ингибитора протеазы. Снижение уровня типранавира до субоптимальных значений может привести к утрате вирусологического эффекта и к развитию устойчивости вируса к АПТИВУСУ или ко всей группе ингибиторов протеазы.

Другие препараты:

Бупренорфин/налоксон. Одновременное применение бупренорфина/налоксона с АПТИВУСОМ и ритонавиром не приводило к изменению клинического эффекта бупренорфина/налоксона. При использовании этой комбинации препаратов минимальная концентрация типранавира снижалась на 39%. Клиническое значение такого изменения концентрации типранавира в плазме неизвестно.

Бупропион. АПТИВУС, применявшийся совместно с ритонавиром в малых дозах, приводил в период устойчивого состояния фармакокинетики к снижению значений C_{max} (максимальная концентрация) и AUC (площадь под кривой «концентрация – время») бупропиона примерно на 50%. При использовании комбинации этих трех препаратов необходим тщательный клинический контроль.

Наркотические анальгетики: метадон, меперидин. Совместное применение АПТИВУСА и низкой дозы ритонавира с однократной дозой метадона приводит к уменьшению максимальной концентрации метадона (C_{max}) примерно на 50%. Поэтому необходимо наблюдение пациентов в плане развития синдрома отмены опиатов. Может потребоваться увеличение дозы метадона. Ожидается, что АПТИВУС в сочетании с низкой дозой ритонавира будет приводить к уменьшению концентрации меперидина и к увеличению концентрации метаболита нормеперидина. Повышение дозы и длительное использование меперидина совместно с АПТИВУСОМ и низкой дозой ритонавира не рекомендуются вследствие увеличения концентрации метаболита нормеперидина, который оказывает анальгетическое действие и стимулирующее влияние на ЦНС (в том числе вызывает судороги).

Мидазолам. Одновременное использование мидазолама для приема внутрь и АПТИВУСА/ритонавира противопоказано. Ритонавир является активным ингибитором изофермента CYP3A и поэтому влияет на фармакокинетику препаратов, метаболизирующихся с помощью этого изофермента. Концентрация мидазолама, применявшегося однократно внутривенно совместно с АПТИВУСОМ/ритонавиром (в период устойчивого состояния фармакокинетики), повышалась в 2,8 раза. Если АПТИВУС/ритонавир применяется совместно с парентерально используемым мидазоламом, необходимо тщательное мониторирование пациентов в отношении угнетения дыхания и/или удлинения седативного действия; следует принимать во внимание возможное изменение дозы.

Иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус, сиролимус). При использовании этих препаратов совместно с АПТИВУСОМ/ритонавиром рекомендуется мониторирование концентрации иммунодепрессантов.

Варфарин и другие пероральные антикоагулянты. Результат совместного применения АПТИВУСА/ритонавира и S-варфарина характеризовался увеличением воздействия S-варфарина на 18% после использования первой дозы АПТИВУСА/ритонавира, и уменьшением воздействия S-варфарина на 12% в период устойчивого состояния фармакокинетики АПТИВУСА/ритонавира. В случае комбинированного применения этих лекарственных препаратов рекомендуется клинический и биологический (определение МНО) контроль.

Теофиллин. АПТИВУС/ритонавир могут снижать концентрацию теофиллина, что, в свою очередь, может потребовать увеличение дозы теофиллина.

Дезипрамин. АПТИВУС, применяемый с низкой дозой ритонавира, может повышать концентрацию дезипрамина. Рекомендуется уменьшение дозы дезипрамина и мониторирование его концентрации.

Лоперамид. Фармакокинетический анализ показал, что при совместном применении АПТИВУСА/ритонавира значения AUC (площадь под кривой «концентрация-время») и C_{max} (максиамальная концентрация) лоперамида снижались, соответственно, на 51% и 61%, а C_{min} (минимальная концентрация) типранавира снижалась на 26%. Клиническая значимость этих изменений неизвестна.

Дисульфирам/метронидазол

В мягких желатиновых капсулах АПТИВУСА содержится спирт, который может вызывать дисульфирамоподобные реакции в случае совместного применения с дисульфирамом или другими препаратами, вызывающими эту реакцию (например, с метронидазолом).

Флутиказона пропионат

В постмаркетинговых исследованиях сообщалось, что при использовании ритонавира у пациентов, получавших флутиказона пропионат ингаляционно или интраназально, отмечались системные эффекты кортикостероидов, включая синдром Кушинга и супрессию функции надпочечников. Поэтому совместное применение флутиказона пропионата и АПТИВУСА/ритонавира не рекомендуется, если только потенциальная польза для пациента не превышает риск системных побочных эффектов кортикостероидов.

Тразодон

Одновременное использование тразодона с АПТИВУСОМ и низкой дозой ритонавира может увеличить концентрацию тразодона в плазме. После одновременного применения тразодона и ритонавира наблюдались такие побочные эффекты, как тошнота, головокружение, гипотензия и обморок. При использовании тразодона в комбинации с АПТИВУСОМ/ритонавиром необходимо соблюдать осторожность и рассмотреть возможность применения меньшей дозы тразодона.

Особые указания

Перед выбором нового режима в случаях, когда предшествующая антиретровирусная терапия была неэффективной, следует тщательно проанализировать анамнез лечения конкретного пациента и типы мутаций, связанных с применением различных препаратов. По возможности, необходимо провести тесты на резистентность.

Для обеспечения терапевтического эффекта АПТИВУС должен применяться совместно с низкой дозой ритонавира. Несоответствие правильному совместному режиму применения АПТИВУСА с ритонавиром приводит к снижению уровня концентрации типранавира в плазме, что может оказаться недостаточным для достижения желательного антивирусного эффекта. Пациенты должны быть проинформированы об этом.

АПТИВУС не способен излечить ВИЧ-1 инфекцию или СПИД. У пациентов, которые получают АПТИВУС или любую другую антиретровирусную терапию, могут продолжать развиваться оппортунистические инфекции и другие осложнения ВИЧ-1 инфекции.

Способность препарата уменьшать риск передачи ВИЧ-1 другим лицам не установлена.

В клинические исследования препарата АПТИВУС не было включено достаточное количество пациентов в возрасте 65 лет и старше, что позволило бы установить, отличается ли эффект лечения в этой возрастной группе от эффекта у более молодых пациентов. В целом, применение АПТИВУСА у пожилых пациентов должно осуществляться с осторожностью и под регулярным контролем, что обусловлено более высокой частотой нарушений функции печени, почек и сердца, а также сопутствующими заболеваниями или применением других лекарственных средств в этой возрастной группе.

Нарушения функции печени и гепатотоксичность

Перед началом терапии АПТИВУСОМ и ритонавиром в низкой дозе должны проводиться соответствующие лабораторные исследования, эти исследования необходимо проводить регулярно в ходе лечения. Более частый контроль требуется в тех случаях, когда АПТИВУС и ритонавир в низкой дозе применяются у пациентов с исходно повышенными уровнями АСТ и АЛТ или при наличии активного гепатита В или С, поскольку в таких случаях может быть повышен риск дальнейшего повышения уровня трансаминаз или декомпенсации функции печени.

В случае бессимптомного повышения уровней АСТ или АЛТ, превышающих верхнюю границу нормы более чем в 10 раз, терапию АПТИВУСОМ следует прекратить.

В случае развития клинических признаков гепатита, терапию АПТИВУСОМ следует прекратить.

Если установлена другая причина (например, острый гепатит А, В или С, заболевание желчного пузыря, применение других лекарственных препаратов) или если потенциальная польза превышает возможный риск, то после возвращения уровней АСТ/АЛТ к исходным значениям может рассматриваться вопрос о возобновлении применения препарата АПТИВУС.

Имеются клинические сообщения о том, что совместное применение АПТИВУСА с низкой дозой ритонавира сопровождалось развитием гепатита и декомпенсацией функции печени, в том числе со смертельным исходом. Это, как правило, происходило у пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции, принимающих многочисленные сопутствующие

лекарственные средства. Причинную связь с применением АПТИВУСА и низкой дозой ритонавира установить не удалось. У пациентов с признаками или симптомами гепатита лечение АПТИВУСОМ должно быть прекращено. Необходимо соблюдать осторожность в случае применения АПТИВУСА пациентам, у которых имеются анамнестические сведения о повышении ферментов печени или о гепатите.

Типранавир преимущественно метаболизируется в печени. Необходимо соблюдать осторожность в случае применения этого препарата у пациентов с нарушениями функции печени, поскольку концентрация типранавира в этих случаях может повышаться.

АПТИВУС противопоказан пациентам с умеренной или значительной печеночной недостаточность (категория В или С по классификации Чайлд- Пью).

Нарушения функции почек. Поскольку почечный клиренс типранавира незначителен, повышения концентрации препарата в плазме у пациентов с нарушениями функции почек не ожидается.

Гемофилия. У пациентов с гемофилией типа А и В, у которых применялись ингибиторы протеазы, сообщалось об учащении кровотечений, включая развитие спонтанных подкожных гематом и гемартроза. У некоторых пациентов дополнительно применялся фактор VIII. Более чем у половины таких больных лечение ингибиторами протеазы продолжалось или возобновлялось (если перед этим оно было прекращено). Причинную связь между ингибиторами протеазы и этими неблагоприятными явлениями установить не удалось.

Внутричерепные кровотечения. Отмечено, что применение АПТИВУСА совместно с низкой дозой ритонавира у некоторых пациентов сопровождалось развитием внутричерепных кровотечений (ВК), со смертельным исходом и без. У многих из этих пациентов наблюдались сопутствующие заболевания или одновременно применялись другие лекарственные средства, которые могли быть причиной внутричерепных кровотечений или способствовать их развитию. В целом, у пациентов не наблюдалось каких-либо определенных типов нарушений гематологических или коагулогических показателей, или нарушений, предшествующих развитию внутричерепных кровотечений.

Повышенный риск развития внутричерепных кровотечений наблюдался у пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции/СПИДом, в том числе у пациентов, получавших АПТИВУС в ходе клинических исследований. Взаимосвязь между применением АПТИВУСА и развитием внутричерепных кровотечений не установлена.

Влияние на агрегацию тромбоцитов и свертывание крови.

АПТИВУС, применяемый совместно с низкой дозой ритонавира, должен использоваться с осторожностью у пациентов с повышенным риском кровотечений, возникающих вследствие травм, хирургических операций или других причин, или у пациентов, которые получают лекарственные препараты, способные увеличивать риск кровотечений (например, антитромбоцитарные средства и антикоагулянты), или высокие дозы витамина Е.

Сахарный диабет/гипергликемия. На основании обзора постмаркетинговых данных сообщалось о том, что у ВИЧ-инфицированных пациентов, получавших терапию ингибиторами протеазы, отмечалось развитие сахарного диабета или обострение ранее установленного сахарного диабета и гипергликемии. У некоторых пациентов в связи с этими явлениями требовалось применение инсулина или пероральных гипогликемических средств (или коррекция их дозы). В некоторых случаях отмечалось развитие диабетического кетоацидоза.

У пациентов, прекращавших терапию ингибиторами протеазы, в некоторых случаях гипергликемия сохранялась. Причинная связь между терапией ингибиторами протеазы и этими явлениями не установлена.

Повышение уровня липидов. Лечение АПТИВУСОМ в комбинации с низкой дозой ритонавира и другими антиретровирусными средствами сопровождалось повышением уровня триглицеридов и общего холестерина в плазме. Уровень триглицеридов и холестерина должен определяться перед началом применения АПТИВУСА и в продолжении терапии. Коррекция, обусловленного лечением, повышения уровня липидов должна проводиться в зависимости от клинических данных.

Перераспределение жира. Применение комбинированной антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов приводило к перераспределению жира (липодистрофия). Долгосрочные последствия этих нарушений в настоящее время не известны. Механизм их развития изучен не полностью. Предполагается наличие связи между висцеральным липоматозом и применением ингибиторов протеазы, а также наличие связи между липоатрофией и применением нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Повышенный риск липодистрофии установлен в отношении пациентов старшего возраста, пациентов, получающих длительную антиретровирусную терапию и пациентов с сопутствующими метаболическими нарушениями. Во время клинического

обследования необходима непосредственная оценка признаков перераспределения жира. Необходимо учитывать уровни липидов в сыворотке крови и глюкозы крови натощак. Коррекция нарушений липидного обмена должна осуществляться с учетом клинических данных.

Синдром иммунной реактивации. У пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию, включая АПТИВУС, сообщалось о развитии синдрома иммунной реактивации. Во время начальной фазы комбинированной антиретровирусной терапии у пациентов с сохранной иммунной системой может развиться воспалительная реакция в ответ на вялотекущие оппортунистические инфекции или на остаточные явления этих инфекций (например, инфекция, вызванная Mycobacterium avium, пневмония, вызванная Pneumocystis carinii, туберкулез, цитомегаловирус или реактивация вируса простого герпеса и опоясывающего лишая), что может потребовать обследования и лечения.

Лечение пациентов, ранее не получавших антиретровирусной терапии

Использование АПТИВУСА совместно с низкой дозой ритонавира у пациентов, инфицированных ВИЧ природного типа, ранее не получавших антиретровирусной терапии, не рекомендуется.

Предостережения в отношении одновременного использования других лекарственных препаратов. АПТИВУС, применяемый совместно с ритонавиром, может изменять содержание в плазме других препаратов, а другие препараты могут изменять содержание в плазме типранавира и ритонавира. Описание установленных и потенциальных механизмов взаимодействий АПТИВУСА, приведено в разделе «Взаимодействия».

Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

Специальных исследований по влиянию препарата на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводилось.

Форма выпуска

Капсулы 250 мг.

По 120 капсул в пластиковый флакон белого цвета, запечатанный фольгой и укупоренный завинчивающейся пластиковой крышкой с контролем первого вскрытия. Флакон с инструкцией по применению в картонную пачку.

Условия хранения

При температуре 2-8 °С (в холодильнике).

Вскрытый флакон хранить при температуре не выше 25°С.

Хранить в недоступном для детей месте!

Срок годности

3 года.

После вскрытия флакона, использовать препарат в течение 90 дней.

Не использовать после истечения срока годности указанного на упаковке.

Условия отпуска из аптек

По рецепту.

Наименование и адрес юридического лица, на имя которого выдано регистрационное удостоверение

Беринтер Ингельхайм Интернешнл ГмбХ

Бингер Штрассе 173, 55216 Ингельхайм-на-Рейне, Германия

Наименование и адрес места осуществления производства лекарственного препарата (выпускающий контроль качества)

Беринтер Ингельхайм Роксан Инк., США

1809 Уилсон Роуд, Колумбус, Огайо 43228, США

Получить дополнительную информацию о препарате, а также направить свои претензии и информацию о нежелательных явлениях можно по следующему адресу в России

ООО «Беринтер Ингельхайм»

125171, Москва, Ленинградское шоссе, 16А, стр.3

Тел/Факс: 8 800 700 99 93

Старший менеджер по регистрации Т.П. Новинская