МИНЗДРАВ РОССИИ
ЛП 001124-030414
СОГЛАСОВАНО

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

ИНСТРУКЦИЯ
по применению лекарственного препарата для медицинского применения

Аптивус®
наименование лекарственного препарата
капсулы 250 мг
лекарственная форма, дозировка
Берингер Ингельхайм Роксан Инк., США
наименование производителя, страна

Изменение № 1

Дата внесения Изменения «____» 030414 20___ г.

Старая редакция	Новая редакция
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	**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; 50% эффективная концентрация варьирует от 0,03 до 0,07 мкмоль (18-42 нг/мл). Антивирусная активность типранавира *in vitro* установлена

Старая редакция	Новая редакция
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.	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. 50% 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

Старая редакция	Новая редакция
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	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 дикого 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

Старая редакция	Новая редакция
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,	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 препаратом АПТИВУС, 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 дикого 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 типранавира/ритонавира. У пациентов, у которых исходные вирусы не имели ранее возникших мутаций, устойчивость вирусов к ингибитору протеазы не развивалась ни в

Старая редакция	Новая редакция
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	одном случае. В клиническом исследовании среди детей, у которых развилась вирусологическая неэффективность или отсутствие 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 дикого типа, характеризовались сниженной чувствительностью к таким ингибиторам

Старая редакция	Новая редакция
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	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 препарата АПТИВУС совместно с низкой дозой ритонавира (500 мг/200 мг два раза в сутки) сопровождалось 29-кратным увеличением средней величины базальной концентрации в плазме в период устойчивого состояния фармакокинетики по сравнению с

Старая редакция	Новая редакция
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 Р-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	типранавиром, применявшимся в дозе 500 мг 2 раза в день без ритонавира. *Всасывание.* Всасывание типранавира ограничено, количественные данные об абсолютном всасывании пока отсутствуют. Типранавир является субстратом для Р-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 препарата АПТИВУС, применяющегося вместе с низкой дозой ритонавира, в период устойчивого состояния отражается в виде линейной функции. Средняя максимальная концентрация типранавира в плазме после применения препарата АПТИВУС совместно с ритонавиром (500 мг/200 мг два раза в сутки) в течение 2-4 недель без ограничений в приеме пищи составляла 94,8 ± 22,8 мкмоль у женщин и 77,6 ± 16,6 мкмоль у мужчин, и достигалась примерно через 3 часа.

Старая редакция	Новая редакция
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).	Средняя базальная концентрация (до приема утренней дозы препарата) в период устойчивого состояния фармакокинетики составляла у женщин 41,6 ± 24,3 мкмоль, а у 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 женщин и 710 ± 207 мкмоль • час (клиренс = 1,27 л/час) у мужчин. Средний период полувыведения составлял 5,5 часов у женщин или 6,0 часов у мужчин.
Влияние пищи на всасывание препарата после приема внутрь	*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.	Установлено, что в случае приема типранавира 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 типранавира/ритонавира натощак. Учитывая лучшую переносимость ритонавира в случае его приема во время еды и важность одновременного применения типранавира и ритонавира, АПТИВУС должен приниматься во время еды.
При использовании АПТИВУСА вместе с низкой дозой ритонавира совместно с жидким антацидом, содержащим алюминий	При использовании препарата АПТИВУС вместе с низкой дозой ритонавира совместно с антацидом, содержащим алюминий и

Старая редакция	Новая редакция
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.	магний (20 мл), значение AUC (площадь под кривой «концентрация-время»), C_{max} (максимальная концентрация) и C_{min} (минимальная концентрация) препарата АПТИВУС 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%).	*Распределение.* Типранавир в значительной степени связывается с плазменными белками (> 99,9%).
Исследования распределения типранавира в спинно-мозговой и семенной жидкости у человека не проводились.	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.	*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.	Общий клиренс типранавира снижался после добавления ритонавира, что могло быть следствием «эффекта первого прохождения» через желудочно-кишечный тракт и печень.
Метаболизм типранавира в присутствии низкой дозы ритонавира минимален. При применении ^{14}C-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	Метаболизм типранавира в присутствии низкой дозы ритонавира минимален. При применении меченного изотопом ^{14}C-типранавира/ритонавира (500 мг/200 мг два раза 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

Старая редакция	Новая редакция
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	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 неизмененном виде следовые количества типранавира (около 0,5%), основным метаболитом был глюкуронидный конъюгат типранавира (около 11,0%). *Выведение.* Применение меченного изотопом ^{14}С-типранавира у пациентов, получавших АПТИВУС/ритонавир (500 мг/200 мг два раза 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 типранавира/ритонавира. После ежедневного применения типранавира/ритонавира (500 мг/200 мг два раза в сутки вместе с легкой пищей эффективный средний период

Старая редакция	Новая редакция
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	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 концентрации 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 скорости выведения препарата из организма не ожидается. *Дисфункция печени.* У пациентов с легкими нарушениями функции печени изменения дозы не требуется. Влияние печеночной недостаточности средней степени тяжести (класс В по классификации Чайлд-Пью) на

Старая редакция	Новая редакция
многократного применения не изучалось. АПТИВУС противопоказан при умеренной и значительной недостаточности функции печени.	фармакокинетику типранавира или ритонавира после их многократного применения не изучалось. АПТИВУС противопоказан при печеночной недостаточности средней и тяжелой степени тяжести.
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	**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); - печеночная недостаточность средней и тяжелой степени тяжести (класс В или С по классификации Чайлд-Пью); - противопоказано совместное применение препарата АПТИВУС и низкой дозы ритонавира с антиаритмическими средствами (такими как, амиодарон, бепридил, хинидин), антигистаминными средствами (такими как, астемизол, терфенадин), производными спорыньи (такими как, дигидроэрготамин, эргоновин, эрготамин, метилэргоновин), средствами, влияющими на моторику желудочно-кишечного тракта (такими как, цизаприд), антипсихотическими средствами (такими как, пимозид, сертиндол и кветиапин), седативными/снотворными средствами

Старая редакция	Новая редакция
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. **Способ применения и дозы**	(такими как, мидазолам, для приема внутрь, и триазолам), антагонистами альфа-1 адренорецепторов (альфузозином) и силденафилом, когда они используются для лечения артериальной легочной гипертензии. Так как вышеперечисленные препараты метаболизируются с участием изоферментов цитохрома CYP3A, совместное применение этих препаратов с типранавиром 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 нежелательных явлений; - противопоказано совместное применение препарата АПТИВУС и низкой дозы ритонавира с антиаритмическими средствами флекаинидом, пропафеноном и метопрололом (при лечении сердечной недостаточности); - одновременное применение рифампицина с типранавиром и низкой дозой ритонавира противопоказано; - одновременное применение типранавира /ритонавира с растительными препаратами, содержащими экстракт Зверобоя продырявленного противопоказано, вследствие риска снижения концентрации типранавира в плазме и уменьшения его клинического эффекта; - совместное применение колхицина с

Старая редакция	Новая редакция
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	типранавиром/ ритонавиром у пациентов с нарушениями функции печени и/или почек противопоказано; - детский возраст до 12 лет. **Способ применения и дозы** *Внутрь* *Взрослые и дети старше 12 лет:* Рекомендуемая суточная доза препарата АПТИВУС составляет 1000 мг. По две капсулы (250 мг) совместно с 200 мг ритонавира два раза в день во время еды. Для обеспечения терапевтического эффекта АПТИВУС должен применяться с низкой дозой ритонавира. Доза ритонавира менее 200 мг 2 раза в день не должна применяться, так как это может повлиять на эффективность лечения. За информацией о противопоказаниях, предостережениях, побочных эффектах и потенциальных взаимодействиях ритонавира, пожалуйста, обратитесь к инструкции по применению ритонавира. *Общие рекомендации* АПТИВУС необходимо принимать каждый день в рекомендованной дозе. В случае пропуска приема препарата более 5 часов не следует принимать удвоенную дозу, необходимо принять следующую дозу в обычное время, в которое регулярно принимается комбинация АПТИВУС/ритонавир. В случае пропуска

Старая редакция	Новая редакция
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,	приема препарата менее 5 часов следует принять пропущенную дозу так быстро, как это возможно, затем принимать следующую дозу в обычное время, в которое регулярно принимается комбинация АПТИВУС/ритонавир. *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. *Особые группы пациентов:* *Подростки старше 12 лет:* В ходе курса лечения необходимо тщательно мониторировать вирусологический ответ и переносимость препарата у данной группы пациентов. *Пожилые пациенты:* В целом, применение препарата АПТИВУС у пожилых пациентов должно осуществляться с осторожностью и при тщательном мониторировании, что обусловлено более высокой частотой нарушений функции печени, почек и сердца, а также сопутствующими заболеваниями или применением других лекарственных средств в этой возрастной группе.

Старая редакция	Новая редакция
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	*Пациенты с почечной недостаточностью:* Коррекции дозы у пациентов с нарушениями функции почек не требуется. *Пациенты с печеночной недостаточностью:* Типранавир преимущественно метаболизируется в печени. Необходимо соблюдать осторожность в случае применения этого препарата у пациентов с печеночной недостаточностью легкой степени тяжести (класс А по классификации Чайлд-Пью), поскольку концентрация типранавира в этих случаях может повышаться. АПТИВУС противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести (класса В или С по классификации Чайлд- Пью). **Побочное действие** *У взрослых:* Самыми частыми неблагоприятными явлениями были диарея, тошнота, головная боль, пирексия, рвота, усталость, боль в животе и гиперлипидемия. Нежелательные реакции, наблюдавшиеся у пациентов, получавших типранавир/ритонавир в плацебо-контролируемых исследованиях, представлены ниже с указанием их частоты: очень частые (≥1/10), частые (от ≥1/100 до

Старая редакция	Новая редакция
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. **Взаимодействия с другими лекарственными препаратами** Типранавир является субстратом, индуктором и ингибитором цитохрома Р450 CYP3A. Однако при использовании совместно с ритонавиром в рекомендуемой дозе отмечается суммарное ингибирование Р450 CYP3A. Совместное применение АПТИВУСА и низкой дозы ритонавира с препаратами, в основном метаболизирующимися с участием изофермента CYP3A, может приводить к	<1/10), нечастые (от ≥1/1000 до <1/100), редкие (от ≥1/10000 до <1/1000). *Со стороны крови и лимфатической системы:* Нечасто - нейтропения, анемия, тромбоцитопения; *Со стороны иммунной системы:* Нечасто – реакции гиперчувствительности; *Нарушения метаболизма и питания:* Часто - гипертриглицеридемия, гиперлипидемия; Нечасто - гиперамилаземия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, гипергликемия, анорексия, снижение аппетита, снижение массы тела; Редко - обезвоживание, похудание лица; *Со стороны нервной системы:* Часто - головная боль; Нечасто - головокружение, периферическая нейропатия, сонливость, бессонница, нарушения сна; Редко - внутричерепное кровоизлияние; *Со стороны дыхательной системы:* Нечасто - одышка; *Со стороны желудочно-кишечного тракта:* Очень часто - диарея, тошнота; Часто - рвота, вздутие живота, боль в животе, чувство растяжения, жидкий стул, диспепсия; Нечасто - гастроэзофагеальный рефлюкс, панкреатит;

Старая редакция	Новая редакция
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	Редко - увеличение активности липазы; *Со стороны печени и желчевыводящих путей:* Нечасто - повышение активности ферментов печени, нарушения показателей функции печени, токсический гепатит; Редко - печеночная недостаточность (включая смертельный исход), гепатит, жировая дистрофия печени, гипербилирубинемия; *Со стороны кожи и подкожных тканей:* Часто – сыпь; Нечасто - зуд, липогипертрофия, экзантема, липоатрофия, приобретенная липодистрофия; *Со стороны скелетно-мышечной системы:* Нечасто - миалгия, мышечные спазмы; *Со стороны почек и мочевыводящих путей:* Нечасто - почечная недостаточность; *Общие нарушения:* Часто – недомогание; Нечасто - пирексия, гриппоподобный синдром, слабость. В клинических исследованиях наблюдалась реактивация вирусных инфекций, вызываемых вирусами herpes simplex и herpes zoster. *Изменения лабораторных показателей* повышение активности АСТ, АЛТ, гиперамилаземия, гиперхолестеринемия, гипертриглицеридемия, лейкопения.

Старая редакция	Новая редакция
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.	Есть данные, свидетельствующие о том, что риск повышения трансаминаз в течение второго года терапии ниже, чем в течение первого года. *Описание отдельных нежелательных реакций:* *Гепатотоксичность:* В ходе клинических исследований в группе пациентов, принимающих типранавир/ ритонавир, отмечалось повышение активности АСТ и АЛС чаще, чем в группе сравнения (10% и 3,4% соответственно). Фактором риска являлся сопутствующий гепатит В или С и базовое незначительное повышение активности ферментов АЛТ и АСТ. *Гиперлипидемия:* В ходе клинических исследований в группе пациентов, принимающих типранавир/ ритонавир, гиперлипидемия отмечалась чаще, чем в группе сравнения (25,2% и 15,6% соответственно). *Кровотечения:* Отмечено, что применение препарата АПТИВУС 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

Старая редакция	Новая редакция
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	лекарственные средства, которые могли быть причиной внутричерепных кровотечений или способствовать их развитию. В целом, у пациентов не наблюдалось каких-либо определенных типов нарушений гематологических показателей, показателей коагулограммы, 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 типранавира и развитием внутричерепных кровотечений не установлена. *Кожная сыпь:* В ходе клинических исследований частота возникновения сыпи была сопоставима в группе пациентов, принимающих типранавир /ритонавир, и в группе сравнения (16,3% и 12,5 % соответственно). Случаев синдрома Стивенса-Джонсона и токсического эпидермального некролиза зафиксировано не было. На фоне комбинированной антиретровирусной терапии, включая ингибиторы протеазы, отмечалось перераспределение подкожной клетчатки

Старая редакция	Новая редакция
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,	(истончение подкожной клетчатки лица и конечностей и увеличение подкожной клетчатки в области живота, внутренних органов, груди и живота, гипертрофия молочных желез), гипертриглицеридемия, гиперхолестеринемия, инсулинорезистентность, гипергликемия, а также повышение креатининфосфокиназы, миалгия, миозит, редко - рабдомиолиз (особенно при комбинации с нуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы). У ВИЧ-инфицированных пациентов с тяжелым иммунодефицитом в начале комбинированной антиретровирусной терапии могут развиваться воспалительные реакции на оппортунистические инфекции. Также могут развиваться аутоиммунные заболевания (напр. Базедова болезнь), однако такие заболевания могут возникнуть через несколько месяцев после начала лечения, и реактивация вирусов herpes simplex и herpes zoster. Были зафиксированы случаи остеонекроза, особенно у пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции или длительно получающих комбинированную антиретровирусную терапию. Частота возникновения остеонекроза неизвестна. *Дети* Самые частые неблагоприятные реакции были аналогичны наблюдавшимся у

Старая редакция	Новая редакция
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*	взрослых. У детей чаще, чем у взрослых, наблюдались рвота и сыпь и повышение температуры. Лабораторные нарушения, связывавшиеся с лечением, были аналогичны наблюдавшимся у взрослых. **Взаимодействия с другими лекарственными препаратами** Типранавир является субстратом, индуктором и ингибитором цитохрома P450 CYP3A. Однако при использовании совместно с ритонавиром отмечается суммарное ингибирование P450 CYP3A. Совместное применение препарата АПТИВУС 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 ожидаемых лекарственных взаимодействий и возможного развития серьезных неблагоприятных явлений, перечисляются в разделе «Противопоказания». При использовании первой дозы и в период устойчивого состояния фармакокинетики какого-либо суммарного влияния на активность изофермента CYP2C9 или на

Старая редакция	Новая редакция
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	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 типранавира и лекарственных препаратов, которые ингибируют Р-гликопротеин, может повысить концентрацию типранавира в

Старая редакция	Новая редакция
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	плазме. *Антиретровирусные препараты:* *Ингибиторы слияния:* *Энфувиртид.* Совместное применение энфувиртида с препаратом АПТИВУС 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 интегразы* *Ралтегравир.* АПТИВУС/ритонавир в многократных дозах не оказывали существенного влияния на концентрацию ралтегравира в сыворотке крови. При совместном применении типранавира/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 концентрацию метаболитов зидовудина. Изменение дозы зидовудина при совместном применении с типранавиром/ритонавиром не требуется. *Диданозин.* АПТИВУС, применяемый

Старая редакция	Новая редакция
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)	совместно с низкой дозой ритонавира, приводит к снижению величины AUC (площадь под кривой «концентрация-время») диданозина. Клиническая значимость уменьшения концентрации диданозина в плазме не установлена. Во избежание лекарственных взаимодействий прием диданозина в кишечнорастворимой лекарственной форме должен быть отделен от приема типранавира/ритонавира, по крайней мере, на 2 часа. *Ламивудин, ставудин и эмтрицитабин.* АПТИВУС, применяемый вместе с низкой дозой ритонавира, не вызывает существенного изменения значения AUC (площадь под кривой «концентрация-время») ламивудина, ставудина и эмтрицитабина. Изменение дозы ламивудина, ставудина и эмтрицитабина 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 концентрации абакавира не установлена, поэтому изменение дозы абакавира не требуется. *Нуклеотидные ингибиторы обратной транскриптазы:* *Тенофовир.* АПТИВУС, применяемый вместе с низкой дозой ритонавира, не вызывал

Старая редакция	Новая редакция
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	существенного изменения концентрации тенофовира в плазме. Изменение дозы тенофовира не требуется. *Ненуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы:* *Невирапин.* Существенного взаимодействия между препаратом АПТИВУС, 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 типранавиром и ритонавиром в низкой дозе (500/200 мг два раза в сутки) 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. *Этравирин.* АПТИВУС/ритонавир на 76% снижает значение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») этравирина, что значительно уменьшает эффективность этравирина. Совместное применение

Старая редакция	Новая редакция
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.	типранавира/ритонавира с этравирином не рекомендуется. *Рилпивирин.* Взаимодействие рилпинивира и типранавира не было изучено. Совместное применение с ритонавиром/дарунавиром или ритонавиром/лопинавиром приводило к повышению концентрации рилпивирина в плазме, однако, изменения дозы при совместном применении рилпивирина с ритонавиром/дарунавиром или ритонавиром/лопинавиром не требовалось. При совместном применении типранавира/ритонавира с рилпивирином необходим тщательный контроль концентрации препаратов в плазме, так как может потребоваться коррекция их дозы. *Ингибиторы протеазы:* *Ампренавир, атазанавир, лопинавир, саквинавир.* Одновременное использование препарата АПТИВУС 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 типранавиром/ритонавиром не рекомендуется. У пациентов, получающих комбинацию

Старая редакция	Новая редакция
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-*	препаратов АПТИВУС и ампренавир (оба препарата используются вместе с низкой дозой ритонавира), может увеличиваться риск повышения активности печеночных трансаминаз. Если данная комбинированная терапия считается абсолютно необходимой, изменение дозы не рекомендуется. Данные о взаимодействии препарата АПТИВУС и низкой дозы ритонавира с другими ингибиторами протеазы (кроме указанных выше) в настоящее время отсутствуют. *Другие ингибиторы протеазы:* В настоящее время нет данных о взаимодействии типранавира/ ритонавира с другими (не перечисленными выше) ингибиторами протеазы. *Антагонист альфа-1 адренорецепторов* *Альфузозин.* Одновременное применение типранавира и альфузозина приводит к увеличению концентрации альфузозина и может вызывать гипотензию. Одновременное применение типранавира с альфузозином, когда он используется для лечения артериальной легочной гипертензии, противопоказано. *Антипсихотические средства:* *Пимозид, сертиндол и кветиапин.* Совместное применение типранавира/ритонавира с пимозидом, сертиндолом и кветиапином

Старая редакция	Новая редакция
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	противопоказано, так как ингибирование изофермента CYP3A типранавиром/ритонавиром, может привести к серьезным жизнеугрожающим состояниям, включая кому. *Противосудорожные средства:* Карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин должны использоваться в комбинации с типранавиром/ритонавиром с осторожностью. Одновременное использование карбамазепина в дозе 200 мг в день с типранавиром/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 фармакокинетики. 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,

Старая редакция	Новая редакция
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	применяемый вместе с низкой дозой ритонавира, может увеличивать концентрацию кетоконазола или итраконазола. Итраконазол и кетоконазол должны использоваться с осторожностью при совместном применении с типранавиром/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 препаратом АПТИВУС, применяемым совместно с низкой дозой ритонавира, затруднительно. Необходимо избегать одновременного назначения с вориконазолом типранавира/ ритонавира. *Антиподагрические препараты* *Колхицин* является субстратом изофермента CYP3A и гликопротеина-P. При совместном применении колхицина с типранавиром/ритонавиром у пациентов с нормальной функцией печени и почек может потребоваться снижение дозы колхицина или его отмена. 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

Старая редакция	Новая редакция
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	может повторяться не ранее чем через 3 дня. У пациентов с нарушениями функции печени и/или почек совместное применение колхицина с типранавиром/ритонавиром противопоказано. *Препараты, применяющиеся для лечения гепатита С* *Боцепревир* В фармакокинетических исследованиях было показано, что боцепревир снижал воздействие ритонавира; лопинавира, усиленного ритонавиром; атазанавира, усиленного ритонавиром, и дарунавира, усиленного ритонавиром. Воздействие боцепревира уменьшалось на 45 % и 32% при совместном применении с лопинавиром, усиленным ритонавиром, и с дарунавиром, усиленным ритонавиром. Эти лекарственные взаимодействия могут снижать эффективность ингибиторов протеазы ВИЧ и/ или боцепревира, поэтому совместное применение боцепревира и типранавира/ритонавира не рекомендуется. *Телапревир.* Совместное применение препарата АПТИВУС и телапревира не изучалось. Телапревир метаболизируется в печени изоферментами CYP3A и является субстратом для гликопротеина-Р; также другие изоферменты могут принимать участие в метаболизме телапревира. При

Старая редакция	Новая редакция
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	совместном применении ингибиторов протеазы, усиленных ритонавиром, и телапревира концентрация в плазме телапревира и ингибиторов протеазы, применяемых с ритонавиром, может меняться, поэтому совместное применение типранавира/ритонавира с телапревиром не рекомендуется. *Вазодилатирующие средства* *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 типранавира/ритонавира. После начала применения типранавира/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* АПТИВУС, применяемый совместно с низкой дозой ритонавира, увеличивает концентрацию в плазме аторвастатина в 8-10 раз и снижает значение AUC (концентрация

Старая редакция	Новая редакция
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-	под кривой «концентрация-время») гидроксильных метаболитов, примерно, на 85%. Аторвастатин не оказывает значительного влияния на показатели AUC, Cmax и Cmin типранавира. Одновременное применение аторвастатина с препаратом АПТИВУС и низкой дозой ритонавира не рекомендуется. В тех случаях, когда совместное применение необходимо, следует учитывать, что суточная доза аторвастатина не должна превышать 10 мг. Рекомендуется начинать терапию с наименьшей дозы аторвастатина при тщательном клиническом контроле переносимости или использовать другие ингибиторы ГМК-КоА редуктазы, такие как правастатин, флувастатин или розувастатин. *Симвастатин и ловастатин* метаболизируются при активном участии изоферментов цитохрома CYP3A4. Следует избегать одновременного использования симвастатина/ловастатина с типранавиром и низкой дозой ритонавира вследствие повышенного риска развития миопатии, включая рабдомиолиз. *Розувастатин и правастатин.* АПТИВУС (вместе с низкой дозой ритонавира) увеличивает значение AUC (площадь под кривой «концентрация-время») и C_{max} (максимальная концентрация) розувастатина на 37% и 123%, соответственно.

Старая редакция	Новая редакция
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*	Одновременное применение типранавира /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 мг/день), тщательно наблюдая за побочными явлениями в соответствии с инструкцией по применению правастатина. *Ингаляционные бета-агонисты* *Салметерол.* Одновременное применение типранавира /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

Старая редакция	Новая редакция
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	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 типранавиром/ритонавиром, должны тщательно наблюдаться в отношении возможных неблагоприятных явлений, связанных с терапией рифабутином. Может оказаться необходимым дальнейшее снижение дозы. *Рифампицин*. Одновременное применение препарата АПТИВУС и рифампицина противопоказано. При одновременном применении ингибиторов протеазы, в том числе препарата АПТИВУС, с рифампицином ожидается значительное снижение концентраций ингибитора протеазы. Снижение концентрации типранавира до субоптимальных значений может привести к утрате вирусологического эффекта и к развитию устойчивости вируса к препарату АПТИВУС или ко всей группе ингибиторов протеазы. *Противомалярийные препараты* *Галофантрин, люмефантрин* При одновременном применении типранавира/ ритонавира и противомалярийных препаратов ожидается

Старая редакция	Новая редакция
соблюдать осторожность и рассмотреть возможность применения меньшей дозы тразодона.	повышение концентрации последних. Существует вероятность возникновения нежелательных реакций, вызываемых противомалярийными препаратами. Совместное применение типранавира/ ритонавира с галофантрином и люмефантрином не рекомендуется. *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 наблюдаться в отношении признаков токсичности. У пациентов с нарушениями функции почек должны приниматься во внимание следующие изменения дозы: если клиренс

Старая редакция	Новая редакция
	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 изменения дозы не требуется. *Кобицистат и препараты его содержащие:* АПТИВУС/ритонавир не следует назначать совместно с кобицистатом и препаратами его содержащими. Кобицистат значительно ингибирует печеночные ферменты. При совместном применении типранавира и кобицистата, эффективность обоих препаратов значительно ниже, чем при их раздельном применении. *Аналог нуклеозидов - ингибитор ДНК-полимеразы* *Валацикловир.* Одновременное применение валацикловира с типранавиром/ритонавиром не сопровождалось клинически значимыми влияниями на их 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

Старая редакция	Новая редакция
	не изменяет фармакокинетику норэтиндрона. В случае применения пероральных контрацептивов, основу которых составляют эстрогены, совместно с препаратом АПТИВУС 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* *Варденафил* При совместном применении комбинации препарата АПТИВУС и низкой дозы ритонавира с варденафилом необходимо соблюдать осторожность, так как использование данной комбинации может существенно повысить концентрацию варденафила и, как следствие, привести к увеличению частоты таких побочных реакций, как гипотензия, нарушение зрения, приапизм, обусловленных варденафилом. *Тадалафил.* Одновременное применение тадалафила с типранавиром и ритонавиром в низкой дозе уже после первого приема типранавира/ритонавира приводило к

Старая редакция	Новая редакция
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	увеличению воздействия тадалафила в 2,3 раза, хотя в период устойчивого состояния фармакокинетики типранавира/ритонавира изменений воздействия тадалафила не отмечалось. Если тадалафил используется во время приема первой дозы типранавира/ритонавира, необходимо применение тадалафила в самой низкой дозе. Но после 7-10 дней приема типранавира/ритонавира, когда достигается устойчивое состояние фармаконетики типранавира и ритонавира, доза тадалафила может увеличиваться (если это клинически необходимо). *Силденафил* Безопасная и эффективная доза силденафила в случае совместного применения с препаратом АПТИВУС и ритонавиром не установлена. Существует вероятность возникновения нежелательных реакций, вызываемых силденафилом (к которым относится нарушение зрения, гипотензия, приапизм и синкопе). Совместное применение типранавира/ ритонавира с силденафилом, использующимся для лечения артериальной легочной гипертензии, противопоказано. *Антагонисты Н2 рецепторов* Нет данных о взаимодействии типранавира/ритонавира с антагонистами Н2

Старая редакция	Новая редакция
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	рецепторов. Снижение pH желудка, в результате приема антагонистов H2 рецепторов, не влияет на концентрацию типранавира. *Антиаритмические препараты* Одновременное применение амиодарона, бепридила, хинидина с препаратом АПТИВУС и низкой дозой ритонавира противопоказано. При использовании данной комбинации ожидается значительное повышение концентрации амиодарона, бепридила, хинидина. Одновременное применение флекаинида, пропафенона, метопролола (при сердечной недостаточности) с препаратом АПТИВУС и низкой дозой ритонавира противопоказано. При использовании данной комбинации ожидается значительное повышение концентрации флекаинида, пропафенона и метопролола. *Антигистаминные препараты* Одновременное применение астемизола и терфенадина с препаратом АПТИВУС и низкой дозой ритонавира противопоказано. При использовании данной комбинации ожидается значительное повышение концентрации астемизола и терфенадина. *Алкалоиды спорыньи* Одновременное применение дигидроэрготамина, эргоновина, эрготамина, метилэргоновина с препаратом АПТИВУС и

Старая редакция	Новая редакция
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	низкой дозой ритонавира противопоказано. При использовании данных комбинаций ожидается значительное повышение концентрации дигидроэрготамина, эргоновина, эрготамина, метилэргоновина. *Антациды:* При использовании препарата АПТИВУС вместе с низкой дозой ритонавира совместно с антацидами, содержащими алюминий и магний (20 мл), значение AUC (площадь под кривой «концентрация-время»), C_{max} (максимальная концентрация) и C_{min} (минимальная концентрация) типранавира снижались на 25-29%. Для предотвращения снижения всасывания типранавира необходимо разделять прием типранавира/ритонавира и антацидов, как минимум, на два часа. *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 концентрации типранавира/ритонавира в период устойчивого состояния фармакокинетики не отмечается. При использовании омепразола совместно с препаратом АПТИВУС и ритонавиром может потребоваться увеличение дозы

Старая редакция	Новая редакция
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	омепразола. *Препараты растительного происхождения:* Препараты растительного происхождения, содержащие экстракт зверобоя продырявленного, не должны применяться одновременно с типранавиром/ритонавиром. В случае комбинации экстракта зверобоя продырявленного с ингибиторами протеазы, в том числе с препаратом АПТИВУС, ожидается значительное снижение концентрации ингибитора протеазы. Снижение концентрации типранавира до субоптимальных значений может привести к утрате вирусологического эффекта и к развитию устойчивости вируса к препарату АПТИВУС или ко всей группе ингибиторов протеазы. *Другие препараты:* *Цизаприд* Одновременное применение цизаприда с препаратом АПТИВУС и низкой дозой ритонавира противопоказано. При использовании данной комбинации ожидается значительное повышение концентрации цизаприда. *Триазолам* Одновременное применение триазолама с препаратом АПТИВУС и низкой дозой ритонавира противопоказано. При использовании данной комбинации ожидается значительное повышение

Старая редакция	Новая редакция
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	концентрации триазолама. *Бупренорфин/налоксон.* Одновременное применение бупренорфина/налоксона с типранавиром 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 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 типранавира и низкой дозы ритонавира с однократной дозой метадона приводит к уменьшению максимальной концентрации метадона (C_{max}) примерно на 50%. Поэтому необходимо наблюдение пациентов в отношении развития синдрома отмены опиатов. Может потребоваться увеличение

Старая редакция	Новая редакция
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	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 типранавиром и низкой дозой ритонавира не рекомендуются вследствие увеличения концентрации метаболита нормеперидина, который оказывает анальгетическое действие и стимулирующее влияние на ЦНС. *Мидазолам.* Одновременное использование мидазолама для приема внутрь и типранавира/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 типранавиром/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.

Старая редакция	Новая редакция
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	*Иммунодепрессанты (циклоспорин, такролимус, сиролимус).* При использовании этих препаратов совместно с типранавиром/ритонавиром рекомендуется мониторирование концентрации иммунодепрессантов. *Варфарин и другие пероральные антикоагулянты.* Результат совместного применения типранавира/ритонавира и S-варфарина характеризовался увеличением воздействия S-варфарина на 18% после использования первой дозы типранавира/ритонавира, и уменьшением воздействия S-варфарина на 12% в период устойчивого состояния фармакокинетики типранавира/ритонавира. В случае комбинированного применения этих лекарственных препаратов рекомендуется клинический (определение МНО) контроль. *Теофиллин.* АПТИВУС, применяемый совместно с ритонавиром может снижать концентрацию теофиллина, что, в свою очередь, может потребовать увеличения 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

Старая редакция	Новая редакция
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*	типранавира/ритонавира и лоперамида значения AUC (площадь под кривой «концентрация-время») и C_{max} (максимальная концентрация) лоперамида снижались, соответственно, на 51% и 61%, а C_{min} (минимальная концентрация) типранавира снижалась на 26%. Клиническая значимость этих изменений неизвестна. *Дисульфирам/метронидазол* Препарат содержит 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 типранавира/ритонавира не рекомендуется, если только потенциальная польза от применения флутиказона пропионата для пациента не превышает риск системных побочных эффектов кортикостероидов. *Дигоксин*

Старая редакция	Новая редакция
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».	Необходим контроль за концентрацией дигоксина в плазме до достижения устойчивого состояния фармакокинетики типранавира. *Тразодон* Одновременное использование тразодона с типранавиром 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 синкопе. При использовании тразодона в комбинации с типранавиром/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

Старая редакция	Новая редакция
Влияние на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами Специальных исследований по влиянию препарата на способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами не проводилось.	правильному совместному режиму применения препарата АПТИВУС с ритонавиром приводит к снижению концентрации типранавира в плазме, что может оказаться недостаточным для достижения желаемого 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 препарата АПТИВУС у пожилых пациентов должно осуществляться с осторожностью и при тщательном мониторировании, что обусловлено более высокой частотой нарушений функции печени, почек и сердца, а также сопутствующими заболеваниями или

Старая редакция	Новая редакция
	применением других лекарственных средств в этой возрастной группе. *Нарушения функции печени и гепатотоксичность* Перед началом терапии препаратом АПТИВУС 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 повышенной активностью АСТ и АЛТ или при наличии активного гепатита В или С, поскольку в таких случаях может быть повышен риск дальнейшего повышения активности трансаминаз или декомпенсации функции печени. Терапию препаратом АПТИВУС не следует начинать у пациентов, у которых исходная активность АСТ или АЛТ более чем в 5 раз превышает верхнюю границу нормы (до тех пор, пока она стабильно не снизится до уровня менее чем в 5 раз превышающего верхнюю границу нормы). В случае бессимптомного повышения активности АСТ или АЛТ, превышающей верхнюю границу нормы более чем в 10 раз, терапию препаратом АПТИВУС следует прекратить. В случае развития клинических признаков

Старая редакция	Новая редакция
	гепатита терапию препаратом АПТИВУС следует прекратить. Если установлена другая причина (например, острый гепатит А, В или С, заболевание желчного пузыря, применение других лекарственных препаратов) или если потенциальная польза от применения типранавира превышает возможный риск, то после возвращения активности АСТ/АЛТ к исходным значениям может рассматриваться вопрос о возобновлении применения препарата АПТИВУС. Имеются клинические сообщения о том, что совместное применение типранавира 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 препарата АПТИВУС и низкой дозой ритонавира установить не удалось. У пациентов с признаками или симптомами гепатита лечение препаратом АПТИВУС должно быть прекращено. Необходимо соблюдать осторожность в случае применения препарата АПТИВУС пациентам, у которых имеются анамнестические сведения о повышении

Старая редакция	Новая редакция
	активности ферментов печени или о гепатите. Типранавир преимущественно метаболизируется в печени. Необходимо соблюдать осторожность в случае применения этого препарата у пациентов с нарушениями функции печени, и с печеночной недостаточностью легкой степени (класс А по классификации Чайлд-Пью), поскольку концентрация типранавира в этих случаях может повышаться. АПТИВУС противопоказан пациентам с печеночной недостаточностью средней и тяжелой степени тяжести (класса 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

Старая редакция	Новая редакция
	ингибиторами протеазы и этими неблагоприятными явлениями установить не удалось. *Внутричерепные кровотечения.* Отмечено, что применение препарата АПТИВУС 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 гематологических нарушений или нарушений коагулограммы, 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 препарата АПТИВУС и развитием внутричерепных кровотечений не установлена. *Влияние на агрегацию тромбоцитов и*

Старая редакция	Новая редакция
	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

Старая редакция	Новая редакция
	ингибиторами протеазы и этими явлениями не установлена. *Повышение уровня липидов.* Лечение препаратом АПТИВУС 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 препарата АПТИВУС и в продолжении терапии. Коррекция нарушений липидного обмена должна осуществляться с учетом клинических данных. *Перераспределение жира.* Применение комбинированной антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов приводило к перераспределению жира (липодистрофия). Долгосрочные последствия этих нарушений в настоящее время неизвестны. 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, длительно получающих

Старая редакция	Новая редакция
	антиретровирусную терапию и пациентов с сопутствующими метаболическими нарушениями. Во время клинического обследования необходима непосредственная оценка признаков перераспределения жира. Необходимо учитывать уровень липидов в сыворотке крови и глюкозы крови натощак. Коррекция нарушений липидного обмена должна осуществляться с учетом клинических данных. *Синдром восстановления иммунитета.* У пациентов, получавших комбинированную антиретровирусную терапию, включая АПТИВУС, сообщалось о развитии синдрома восстановления иммунитета. 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, пневмоцистная пневмония, туберкулез, цитомегаловирус или реактивация вирусов herpes simplex и herpes zoster), что может потребовать обследования и лечения. Аутоиммунные заболевания (напр. Базедова болезнь) также могут отмечаться в случае синдрома восстановления иммунитета. Однако такие заболевания могут возникнуть через

Старая редакция	Новая редакция
	несколько месяцев после начала лечения. *Кожная сыпь* В ходе клинических исследований были зафиксированы случаи кожной сыпи легкой и средней степени тяжести, включая крапивницу, розеолезную сыпь, фотосенсибилизацию. Также отмечались случаи кожной сыпи, сопровождающейся болью или тугоподвижностью суставов, ощущением сдавленности в горле, зудом. В клинических исследованиях с участием подростков случаи сыпи отмечались чаще, чем у взрослых. *Остеонекроз* Этиология остеонекроза мультифакториальна (применение глюкокортикостероидов, употребление алкоголя, тяжелая иммуносупрессия, повышение индекса массы тела), случаи остеонекроза отмечались и при применении типранавира, особенно у пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции и/или длительно получавших комбинированную антиретровирусную терапию. Пациенты должны быть предупреждены о необходимости обращения к врачу в случае ломоты и боли в суставах, тугоподвижности суставов или трудности при движении. *Лечение пациентов, ранее не получавших антиретровирусной терапии* Использование препарата АПТИВУС

Старая редакция	Новая редакция
	совместно с низкой дозой ритонавира у пациентов, инфицированных ВИЧ дикого типа, ранее не получавших антиретровирусной терапии, не рекомендуется. *Предостережения в отношении одновременного использования других лекарственных препаратов.* АПТИВУС, применяемый совместно с ритонавиром, может влиять на концентрацию в плазме других препаратов, а другие препараты могут влиять на концентрацию в плазме типранавира и ритонавира. Описание установленных и потенциальных механизмов взаимодействий типранавира, приведено в разделе «Взаимодействия с другими лекарственными препаратами». Капсулы препарата АПТИВУС содержат этанол (7% v/v). Это необходимо принимать во внимание при назначении женщинам в период беременности и грудного вскармливания, детям, пациентам с заболеваниями печени, эпилепсией, пациентам с алкоголизмом. **Влияние на способность к управлению транспортными средствами и механизмами** Специальных исследований по влиянию типранавира/ритонавира на способность к управлению транспортными средствами и механизмами не проводилось. Однако, в

Старая редакция	Новая редакция
	связи с возможным развитием головокружения, сонливости и усталости необходимо соблюдать осторожность при управлении транспортными средствами и механизмами. В случае появления усталости, головокружения или сонливости следует избегать таких потенциально опасных видов деятельности, как управление транспортными средствами и механизмами.

Старший менеджер по регистрации Новинская Т.П.

Общество с ограниченной ответственностью "Берингер Ингельхайм" * ИНН 7714103413 * Boehringer Ingelheim Москва

МЗ РФ
ФГБУ ЭКСПЕРТНЫЙ ОТЧЕТ ДЕЙСТВИТЕЛЕН ДЛЯ ДАННОЙ ВЕРСИИ ДОКУМЕНТА НЦЭСМП
0 0 0 0 0 0 0 0 0 5