Аптивус



Полезные ссылки:

Цена в Яндексе Горздрав Столички Апрель
Госреестр Википедия Реестр ЕАЭС
РЛС VIDAL Mail.Ru Drugs.com[англ]

Форма выпуска:

Капсулы овальные, розового цвета, мягкие желатиновые, с надпечаткой черного цвета "TPV 250". Содержимое капсул - прозрачная от светло-желтого до янтарного цвета жидкость.

	1 капс.
типранавир	250 мг

Вспомогательные вещества: этанол 100 мг, пропиленгликоль 73 мг, каприловая кислота и каприновая кислота - моно- и диглицериды 75 мг, макрогола глицерилрицинолеат 455 мг, трометамол 15 мг, пропилгаллат 2 мг, вода очищенная 30 мг.

Оболочки капсулы: желатин - 330.7 мг, пропиленгликоль - 107.1 мг, смесь сорбитола с глицерином (Blend A 810) - 43.6 мг, титана диоксид (E171) - 4 мг, краситель железа оксид красный (E172) - 0.45 мг, вода очищенная - до 733 мг. Чернила (Black Opacode NSP 78-17827): спирт SDA 35 - 26.134 %, пропиленгликоль - 22.0 %, краситель железа оксид черный (E172) - 20.0 %, поливинилацетата фталат - 10.913 %, вода очищенная - 9.803 %, изопропанол - 8.0%, макрогол-400 - 2.250 %, аммиак водный 28% - 0.9%.

120 шт. - флаконы (1) - пачки картонные.

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

Ипранавир ингибирует репликацию лабораторных штаммов и клинических изолятов ВИЧ-1 на моделях с острой формой Т-клеточной инфекции; пятидесятипроцентная эффективная концентрация варьирует от 0.03 до 0.07 мкмоль (18-42 нг/мл). Антивирусная активность типранавира in vitro установлена в отношении широкого спектра изолятов ВИЧ-1 группы М (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Чувствительность изолятов группы О ВИЧ-1 и ВИЧ-2 in vitro к типранавиру снижена. Пятидесятипроцентные эффективные концентрации колеблются, соответственно, от 0.164 до 1 мкмоль и от 0.233 до 0.522 мкмоль.

Исследования связывания с белками показали, что антивирусная активность типранавира в случае присутствия человеческой сыворотки снижается в среднем в 3.75 раза. При использовании типранавира с другими антиретровирусными препаратами in vitro установлено, что комбинация типранавира с другими ингибиторами протеазы (ампренавир, атазанавир, индинавир, лопинавир, нелфинавнр, ритонавир и саквинавир) оказывала от дополняющего до антагонистического действия; комбинация типранавира с ненуклеозидными ингибиторами обратной транскриптазы (делавирдин, эфавиренз и невирапин) и нуклеозидными ингибиторами обратной

транскриптазы (абакавир, диданозин, эмтрицитабин, ламивудин, ставудин, тенофовир и зидовудин) обычно оказывала дополняющее действие.

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

Устойчивость

Развитие устойчивости к типранавиру in vitro происходит медленно и сложно. In vitro показано, что изолят ВИЧ-1, который был выделен через 9 месяцев и обладал 87-кратной устойчивостью, к типранавиру, характеризовался 10 мутациями в протеазе (L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V), а также мутацией в полипротеине CA/P2, в месте деления. In vitro показано, что существует обратная корреляция между степенью устойчивости к типранавиру и способностью вирусов к репликации. Скорость роста рекомбинантных вирусов, обладающих более чем 3-кратной устойчивостью к типранавиру, составляет менее 1% от скорости роста природного типа ВИЧ-1 в тех же условиях.

Используя серию множественных пошаговых регрессивных анализов исходных генотипов и генотипов, возникших во время лечения в ходе клинических исследований, было установлено, что со сниженной чувствительностью к типранавиру и/или со сниженным эффектом в отношении вирусной нагрузки через 24 недели были связаны 16 аминокислот: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F/35G, 361, 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 HI84V. 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 Аптивус/ритонавир. У пациентов, у которых были изучены исходные вирусы, не имевшиеранее возникших мутаций, устойчивость вирусов к ингибитору протеазы не развивалась ни в одном случае.

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

Перекрестная устойчивость

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

Более чем 10-кратная устойчивость к типранавиру вирусов, выделенных у пациентов, которые получали большое число антиретровирусных средств, в т.ч. различные пептидные ингибиторы протеазы, отмечалась нечасто (менее чем у 2.5% изученных изолятов).

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

Изучение ЭКГ

Аптивус в комбинации с ритонавиром в терапевтических дозах не удлиняет интервал QTи не оказывает клинически значимого влияния на ЭКГ.

Фармакокинетика

Комбинация препарата Аптивус с низкой дозой ритонавира (2 раза/сут) 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, C_{max}, C_{min} и уменьшает клиренс типранавира. Применение Аптивуса совместно с низкой дозой ритонавира (500 мг/200 мг) сопровождалось 29-кратным увеличением средней величины базальной концентрации в плазме в период устойчивого состояния фармакокинетики по сравнению с Аптивусом, применявшимся в дозе 250 мг 2 раза/суть без ритонавира.

Всасывание

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

C_{max} в плазме достигается в течение 1-5 ч 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 C_{max} 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 ч.

Средняя базальная концентрация (до приема утренней дозы препарата) в период устойчивого состояния фармакокинетики составляла у пациенток-женщин 41.6±24.3 мкмоль, а у пациентов-мужчин 35.6±16.7 мкмоль. Величина AUC типранавира в течение 12-часового интервала дозирования составляла в среднем 851±309 мкмоль × ч (клиренс = 1.15 л/ч) у пациенток-женщин и 710±207 мкмоль × ч (клиренс =1.27 л/ч) у пациентов-мужчин.

Средний $T_{1/2}$ составлял 5.5 ч (у женщин) или 6 ч (у мужчин).

Влияние пищи на всасывание препарата после приема внутрь

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

При использовании Аптивуса вместе с низкой дозой ритонавира совместно с жидким антацидом, содержащим алюминий и магний (20 мл), значение AUC, C_{max} и C_{min} Аптивуса снижались на 25-29%. Для предотвращения снижения всасывания типранавира необходимо разделять прием типранавира/ритонавира и антацидов.

Распределение

Типранавир в значительной степени связывается с плазменными белками (>99.9%). Исследования распределения типранавира в спинномозговой и семенной жидкости у человека не проводились.

Метаболизм

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

Оральный клиренс типранавира снижался после добавления ритонавира, что может быть следствием "эффекта первого прохождения" через ЖКТ 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 ч после их применения в плазме преобладал неизмененный типранавир, составлявший не менее 98.4% от общей дозы, меченной изотопом, циркулирующей в плазме. В плазме обнаружено лишь небольшое число метаболитов типранавира, все они содержались в следовых концентрациях (не более 0.2% от меченной изотопом дозы). Большая часть, меченной дозы типранавира (около 79.9%) выводилась через кишечник в неизмененном виде, основным метаболитом (около 4.9%), было гидроксильное производное типранавира. Почками выводились в неизменном виде следовые количества типранавира (около 0.5%), основным метаболитом был глюкуронидный конъюгат типранавира (около 11%).

Выведение

Применение ^{14}C-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 ч после применения препаратов. После ежедневного применения Аптивуса/ритонавира (500 мг/200 мг в день) вместе с легкой пищей эффективный средний $T_{1/2}$ типранавира/ритонавира у здоровых добровольцев и ВИЧ-инфицированных взрослых пациентов в период устойчивого состояния фармакокинетики составлял, соответственно, 4.8 и 6 ч.

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 с легкими нарушениями функции печени изменения дозы не требуется. Влияние умеренных нарушений функции печени (класс В по классификации Чайлд-Пью) на фармакокинетику типранавира или ритонавира после их многократного применения не изучалось. Аптивус противопоказан при умеренной и значительной недостаточности функции печени.

Показания к применению:

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

Противопоказания:

— непереносимость фруктозы, так как препарат содержит до 50,4 мг сорбитола (при использовании максимальной рекомендуемой суточной дозы);

— умеренная или значительная недостаточность функции печени (класс В или С по классификации Чайлд-Пью);

— 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 ЖКТ (цизаприд), нейролептиками (пимозид), седативными/снотворными средствами (мидазолам и триазолам), антагонистами α_1-адренорецепторов (альфузозин) и силденафилом, когда он используется для лечения легочной артериальной гипертензии. Так как вышеперечисленные препараты метаболизируются с участием изоферментов цитохрома CYP3 A, 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;

— 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;

— повышенная чувствительность к активному или любому вспомогательному веществу препарата.

С *осторожностью*:

— пациенты старше 65 лет;

— пациенты, инфицированные вирусом гепатита В или С;

— пациенты, с нарушениями функции печени;

— пациенты, у которых имеются анамнестические сведения о повышении уровня ферментов печени или о гепатите.

Способ применения и дозы:

Внутрь. У **взрослых и детей старше 12 лет** рекомендуемая доза составляет 500 мг (по 1 капсуле препарата Аптивус (250 мг) совместно с ритонавиром (100 мг) 2 раза/сут).

Общие рекомендации

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

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

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

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

Сопутствующая терапия

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

Побочное действие:

У взрослых

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

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

Со стороны крови и лимфатической системы: нейтропения, анемия, тромбоцитопения.

Со стороны иммунной системы: гиперчувствительность.

Нарушения метаболизма и питания: гипертриглицеридемия, гиперлипидемия, гиперамилаземия, гиперхолестеринемия, сахарный диабет, гипергликемия, анорексия, снижение аппетита, снижение массы тела, обезвоживание, похудание лица.

Со стороны нервной системы: головная боль, внутричерепное кровоизлияние, головокружение, периферическая невропатия, сонливость, бессонница, нарушения сна.

Со стороны дыхательной системы: одышка.

Со стороны желудочно-кишечного тракта: диарея, тошнота, рвота, вздутие живота, боль в животе, чувство растяжения, жидкий стул, диспепсия, гастроэзофагеальный рефлюкс, панкреатит, увеличение уровня липазы.

Со стороны печени и желчевыводящих путей: увеличение активности ферментов печени, цитолитический гепатит, нарушения
показателей функции печени, токсический гепатит, печеночная недостаточность (включая смертельный исход), гепатит, жировая дистрофия печени, гипербилирубинемия.

Со стороны кожи и подкожных тканей: сыпь, зуд, липогипертрофия, экзантема, липоатрофия, приобретенная липодистрофия.

Со стороны скелетно-мышечной системы: миалгия, мышечные судороги.

Со стороны почек и мочевыводяших путей: почечная недостаточность.

Общие нарушения: недомогание, пирексия, гриппоподобный синдром, слабость.

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

Изменения лабораторных показателей: повышение уровня АСТ, АЛТ, амилазы, холестерина, триглицеридов, уменьшение лейкоцитов крови.

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

У детей

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

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

Передозировка:

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

Лечение: антидот не известен. Лечение передозировки должно состоять в применении общих мер поддерживающего

характера, включая удаление неабсорбировавшегося препарата из ЖКТ, путем промывания желудка и назначения активированного угля.

Применение при беременности и кормлении грудью:

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

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

Взаимодействие с другими лекарственными средствами:

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

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

При использовании первой дозы и в период устойчивого состояния фармакокинетики какого-либо суммарного влияния на активность изофермента CYP2C9 или на активность P-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 P-гликопротейна (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 P-гликопротеина. Совместное применение типранавира и препаратов, которые индуцируют CYP3A и/или P-гликопротеин, может снизить концентрацию типранавира и уменьшить его терапевтический эффект. Совместное применение Аптивуса и лекарственных препаратов, которые ингибируют P-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 интеразой

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

Нуклеозидные ингибиторы обратной транскриптазы

Зидовудин. Аптивус, применяющийся вместе с низкой дозой ритонавира, уменьшает значение AUC 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 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 ч.

Ламивудин и ставудин. Аптивус, применяемый вместе с низкой дозой ритонавира, не вызывает существенного изменения значения AUC ламивудина или ставудина. Изменение дозы ламивудина или ставудина не требуется.

Абакавир. Аптивус, применяемый вместе с низкой дозой ритонавира, уменьшает значение AUC 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 1 раз/сут 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 и 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 и минимальную концентрацию эфавиренза.

Ингибиторы протеазы

Алтренавир, 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.

Антагонисты α_1-адренорецепторов

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

Противосудорожные средства

Карбамазепин, фенобарбитал и фенитоин должны использоваться в комбинации с Аптивусом/ритонавиром с осторожностью. Одновременное использование карбамазепина в дозе 200 мг/сут с Аптивусом/ритонавиром приводило к увеличению концентрации карбамазепина в плазме и к уменьшению минимальной концентрации 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 и минимальной концентрации типранавира, соответственно, на 56% и 104%. Изменение дозы не требуется. Не рекомендуется применение флуконазола в дозе более 200 мг/сут.

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

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 однократно, затем через 1 ч 0.3 мг. 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 ч 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 этими препаратами Аптивуса и низкой дозы ритонавира не рекомендуется вследствие повышенного риска развития миопатии, включая рабдомиолиз. Если Аптивус вместе с низкой дозой ритонавира применяется совместно с аторвастатином, который метаболизируется с меньшим участием CYP3A4, необходимо соблюдать осторожность и использовать аторвастатина в наименьших дозах. Необходимо принимать во внимание возможность применения других ингибиторов ГМК-КоА-редуктазы (кроме аторвастатина), таких как правастатин, флувастатин или розувастатин.

Розувастатин и правастатин. Аптивус (вместе с низкой дозой ритонавира) увеличивает значение AUC розувастатина на 37% и максимальную концентрацию розувастатина на 123%. Одновременное применение Аптивуса/ритонавира и розувастатина следует начинать с наименьшей дозы розувастатина (5 мг/сут), 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/сут), тщательно наблюдая за побочными явлениями в соответствии с инструкцией по применению правастатина.

Ингаляционные бета-агонисты

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

Индукторы изоферментов CYP

Рифабутин. Аптивус (применяемый вместе с низкой дозой ритонавира) увеличивает концентрацию рифабутина в плазме не более, чем в 3 раза, а концентрацию 25-О-дезацетил-рифабутина (активного метаболита) не более, чем в 20 раз. Рифабутин увеличивает минимальную концентрацию типранавира на 16%. Рекомендуется уменьшение обычной дозы рифабутина (300 мг/сут), 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 рифампцина (рифампина) противопоказано. При одновременном применении ингибиторов протеазы, в том числе Аптивуса с рифампицином (рифампиином) ожидается значительное снижение концентраций ингибитора протеазы. Снижение уровней типранавира до субоптимальных значений может привести к утрате вирусологического эффекта и к развитию устойчивости вируса к Аптивусу или ко всей группе ингибиторов протеазы.

Ингибиторы изоферментов CYP

Кларитромицин. Аптивус, применяемый совместно с низкой дозой ритонавира, увеличивает значение AUC и минимальную концентрацию кларитромицина, соответственно, на 19% и 68%, и уменьшает значение AUC активного метаболита кларитромицина более чем на 95%. Эти изменения не считаются клинически значимыми. Кларитромицин увеличивает минимальную концентрацию типранавира более чем на 100%. Это существенное увеличение может быть клинически значимым. Пациенты, использующие кларитромицин в дозах, превышающих 500 мг 2 раза/сут, должны тщательно наблюдаться в отношении признаков токсичности. У пациентов с нарушениями функции! почек должны приниматься во внимание следующие изменения дозы: если клиренс креатинина составляет 30-60 мл/мин, доза кларитромицина должна быть уменьшена на 50%; если клиренс креатинина составляет менее 30 мл/мин, доза кларитромицина должна быть уменьшена на 75%. У пациентов с нормальной функцией почек изменений дозы не требуется.

Аналог нуклеозидов - ингибитор ДНК-полимеразы

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

Пероральные контрацептивные средства/эстрогены

Аптивус, применяемый вместе с низкой дозой ритонавира, снижает значение AUC и максимальную концентрацию этинилэстрадиола на 150%, но существенно не изменяет фармакокинетику норэтиндрона. В случае применения пероральных контрацептивов, основу которых составляют эстрогены, совместно с Аптивусом и ритонавиром в низкой дозе должны использоваться, альтернативные или дополнительные противозачаточные меры. Пациентки, использующие заместительную гормональную терапию, должны наблюдаться с целью выявления признаков дефицита эстрогенов. У женщин, принимающих эстрогены, может повышаться риск возникновения сыпи, не относящейся к разряду серьезных осложнений.

Ингибиторы фосфодиэстеразы-5

Тадалафил. Одновременное применение тадалафила с Аптивусом и ритонавиром в-низкой дозе уже после первого приема Аптивуса/ритонавира приводило к увеличению воздействия тадалафила в 2.3 раза, хотя в период устойчивого состояния-
фармакокинетики Аптивуса/ритонавира изменений, воздействия тадалафила не отмечалось. Если тадалафил используется во время приема первой дозы Аптивуса/ритонавира, необходимо применение тадалафила в самой низкой дозе. Но после 7-10 дней приема Аптивуса/ритонавира, когда достигается устойчивое состояние фармаконетики типранавира и ритонавира, доза тадалафила может увеличиваться (если это клинически необходимо).

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

Ингибиторы протоновой помпы

Омепразол. Аптивус, применяемый совместно с низкой дозой ритонавира, уменьшает значения AUC и максимальной концентрации омепразола соответственно на 71% и на 73%. Существенных клинических изменений свойств типранавира/ритонавира в период устойчивого состояния фармакокинетики не отмечается. При использовании омепразола совместно с Аптивусом и ритонавиром может потребоваться увеличение дозы омепразола.

Препараты растительного происхождения

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

Другие препараты

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

Бупропион. Аптивус, применявшийся совместно с ритонавиром в малых дозах, приводил в период устойчивого состояния фармакокинетики к снижению значений максимальной концентрации и AUC 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 примерно на 50%. Поэтому необходимо наблюдение пациентов в плане развития синдрома отмены опиатов. Может потребоваться увеличение дозы метадона. Ожидается, что Аптивус в сочетании с низкой дозой ритонавира будет приводить к уменьшению концентрации меперидина и к увеличению концентрации метаболита нормеперидина. Повышение дозы и длительное использование меперидина совместно с Аптивусом и низкой дозой ритонавира не рекомендуются вследствие увеличения концентрации метаболита нормеперидина, который оказывает анальгетическое действие и стимулирующее влияние на ЦНС (в том числе вызывает судороги).

Мидазолам. Одновременное использование мидазолама. для приема внутрь и Аптивуса/ритонавира противопоказано. Ритонавир является активным ингибитором изофермента CYP3A и поэтому влияет на фармакокинетику препаратов, метаболизирующихся с помощью этого изофермента. Концентрация мидазолама, применявшегося однократно внутривенно совместно с Аптивусом/ритонавиром (в период устойчивого состояния фармакокинетики), повышалась в 2.8 раза. Если Аптивус/ритонавир применяется совместно с парентерально используемым мидазоламом, необходимо тщательное мониторирование пациентов в отношении угнетения дыхания и/или удлинения седативного действия; следует принимать во внимание возможное изменение дозы.

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

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

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

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

Лоперамид. Фармакокинетический анализ показал, что при совместном применении Аптивуса/ритонавира значения AUC и максиамальной концентрации лоперамида снижались, соответственно, на 51% и 61%, а минимальная

концентрация типранавира снижалась на 26%. Клиническая значимость этих изменений неизвестна.

Дисульфирам/метронидазол

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

Флутиказона пропионат

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

Тразодон

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

Особые указания и меры предосторожности:

Перед выбором нового режима в случаях, когда предшествующая антиретровирусная терапия была неэффективной, следует тщательно проанализировать анамнез лечения конкретного пациента и типы мутаций, связанных с применением различных препаратов. По возможности, необходимо провести тесты на резистентность. Для обеспечения терапевтического эффекта Аптивус должен применяться совместно с низкой дозой ритонавира. Несоответствие правильному совместному режиму применения Аптивуса с ритонавиром приводит к снижению уровня концентрации типранавира в плазме, что может оказаться недостаточным для достижения желательного антивирусного эффекта. Пациенты должны быть проинформированы об этом.

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

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

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

Нарушения функции печени и гепатотоксичность

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

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

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

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

Имеются клинические сообщения о том, что совместное применение Аптивуса с низкой дозой ритонавира сопровождалось развитием гепатита и декомпенсацией функции печени, в том числе со смертельным исходом. Это, как правило, происходило у пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции, принимающих многочисленные сопутствующие лекарственные средства. Причинную связь с применением Аптивуса и низкой дозой ритонавира установить не удалось. У пациентов с признаками или симптомами гепатита лечение Аптивусом должно быть

прекращено. Необходимо соблюдать осторожность в случае применения Аптивуса пациентам, у которых имеются анамнестические сведения о повышении ферментов печени или о гепатите.

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

Аптивус противопоказан пациентам с умеренной или значительной печеночной недостаточностью (класс B или C 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 A и B, у которых применялись ингибиторы протеазы, сообщалось об учащении кровотечений, включая развитие спонтанных подкожных гематом и гемартроза. У некоторых пациентов дополнительно применялся фактор VIII. Более чем у половины таких больных лечение ингибиторами протеазы продолжалось или возобновлялось (если перед этим оно было прекращено). Причинную связь между ингибиторами протеазы и этими неблагоприятными явлениями установить не удалось.

Внутричерепные кровотечения

Отмечено, что применение Аптивуса совместно с низкой дозой ритонавира у некоторых пациентов сопровождалось развитием внутричерепных кровотечений 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/СПИД, в том числе у пациентов, получавших Аптивус в ходе клинических исследований. Взаимосвязь между применением Аптивуса и развитием внутричерепных кровотечений не установлена.

Влияние на агрегацию тромбоцитов и свертывание крови

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

Сахарный диабет/гипергликемия

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

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

Повышение уровня липидов

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

Перераспределение жира

Применение комбинированной антиретровирусной терапии у ВИЧ-инфицированных пациентов приводило к перераспределению жира (липодистрофия). Долгосрочные последствия этих нарушений в настоящее время не известны. Механизм их развития изучен не полностью. Предполагается наличие связи между висцеральным липоматозом и применением ингибиторов протеазы, а также наличие связи между липоатрофией и применением нуклеозидных ингибиторов обратной транскриптазы. Повышенный риск липодистрофии установлен в отношении пациентов старшего возраста, пациентов, получающих длительную антиретровирусную терапию и пациентов с сопутствующими метаболическими нарушениями. Во время клинического обследования необходима непосредственная оценка признаков перераспределения жира. Необходимо учитывать уровни липидов в сыворотке крови и глюкозы крови натощак. Коррекция нарушений липидного обмена должна осуществляться с учетом, клинических данных.

Синдром иммунной реактивации

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

Лечение пациентов, ранее не получавших антиретровирусной терапии

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

Предостережения в отношении одновременного использования других лекарственных препаратов

Аптивус, применяемый совместно с ритонавиром, может изменять содержание в плазме других препаратов, а другие препараты могут изменять содержание в плазме типранавира и ритонавира.

Влияние па способность к вождению автотранспорта и управлению механизмами

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

При нарушениях функции почек

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

При нарушениях функции печени

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

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

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

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

Имеются клинические сообщения о том, что совместное применение Аптивуса с низкой дозой ритонавира сопровождалось развитием гепатита и декомпенсацией функции печени, в том числе со смертельным исходом. Это, как правило, происходило у пациентов с развернутой стадией ВИЧ-инфекции, принимающих многочисленные сопутствующие лекарственные средства. Причинную связь с применением Аптивуса и низкой дозой ритонавира установить не удалось. У пациентов с признаками или симптомами гепатита лечение Аптивусом должно быть прекращено. Необходимо соблюдать осторожность в случае применения Аптивуса пациентам, у которых имеются анамнестические сведения о повышении ферментов печени или о гепатите.

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

Аптивус противопоказан пациентам с умеренной или значительной печеночной недостаточностью (класс В или С по классификации Чайлд-Пью).

Применение в пожилом возрасте

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 неприменением других лекарственных средств в этой возрастной группе.

Применение в детском возрасте

Птивопоказан детям до 12 лет.

Условия хранения:

Препарат следует хранить в недоступном для детей месте при температуре 2-8°C (в холодильнике).

Вскрытый флакон хранить при температуре не выше 25°C. Посде вскрытия флакон следует использовать в течение 90 дней.

Срок годности:

3 года.

Условия отпуска в аптеке:

По рецепту.

Источник: http://drugs.thead.ru/Aptivus