

**ALLEGATO I**

**RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO**

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aptivus 250 mg capsule molli

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula molle contiene 250 mg di tipranavir.

Eccipienti con effetti noti: Ogni capsula molle contiene 100,0 mg di etanolo, 455,0 mg di olio di ricino poliossidrilato e 12,6 mg di sorbitolo

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula molle.

Capsule rosa, oblunghe di gelatina molle con stampata la sigla "TPV 250" in nero.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Aptivus, somministrato insieme a ritonavir a basso dosaggio, è indicato per il trattamento antiretrovirale in associazione dell'infezione da HIV-1 in pazienti adulti e adolescenti di 12 anni o più precedentemente pluritrattati con virus resistente a più di un inibitore della proteasi. Aptivus deve essere utilizzato solo come componente di un regime antiretrovirale di associazione in pazienti per i quali non vi siano alternative terapeutiche.

La scelta di iniziare il trattamento con Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, deve considerare attentamente la storia di trattamento del singolo paziente ed il tipo di mutazioni associate ai differenti agenti. Test genotipici e fenotipici (quando disponibili) e la storia di trattamento devono guidare l'uso di Aptivus. All'inizio del trattamento devono essere tenute in considerazione le combinazioni di mutazioni che possono influire negativamente sulla risposta virologica ad Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Aptivus deve essere sempre somministrato con ritonavir a basso dosaggio perché ne migliora la farmacocinetica ed in associazione ad altri farmaci antiretrovirali. Pertanto prima di iniziare la terapia con Aptivus occorre consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) di ritonavir (particolarmente riguardo a controindicazioni, avvertenze ed effetti indesiderati).

Aptivus deve essere prescritto da medici esperti nel trattamento dell'infezione da HIV-1.

#### Posologia

*Adulti e adolescenti (da 12 – a 18 anni di età)*

La dose raccomandata di Aptivus è di 500 mg, somministrati in associazione a 200 mg di ritonavir (ritonavir a basso dosaggio), due volte al giorno (vedere paragrafo 4.4 per le misure precauzionali negli adolescenti).

Dosi di ritonavir inferiori a 200 mg due volte al giorno non devono essere utilizzate perché potrebbero alterare il profilo di efficacia dell'associazione.

Poiché attualmente sono disponibili solo dati limitati di efficacia e sicurezza per gli adolescenti (vedere paragrafo 5.1) un attento monitoraggio della risposta virologica e della tollerabilità in questa popolazione di pazienti è suggerito.

#### *Omissione di una dose*

I pazienti devono essere informati della necessità di assumere Aptivus e ritonavir ogni giorno come prescritto. Se viene saltata una dose da più di 5 ore, il paziente deve essere informato di attendere ed assumere la dose successiva di Aptivus e ritonavir all'orario regolarmente fissato. Se una dose viene saltata da meno di 5 ore, il paziente deve essere informato di assumere immediatamente la dose persa e quindi assumere la dose successiva di Aptivus e ritonavir all'orario regolarmente fissato.

#### *Anziani*

Gli studi clinici effettuati con Aptivus non includono un numero sufficiente di soggetti di 65 anni o più per determinare se essi rispondano in modo differente rispetto ai soggetti più giovani (vedere paragrafo 5.2).

In generale, si deve procedere con cautela nel somministrare e monitorare Aptivus negli anziani per la maggiore incidenza di una ridotta funzionalità epatica, renale o cardiaca e di patologie concomitanti o di altre terapie (vedere paragrafo 4.4).

#### *Compromissione epatica*

Tipranavir è metabolizzato dal sistema epatico. Pertanto una compromissione epatica potrebbe determinare un aumento dell'esposizione a tipranavir ed un peggioramento del suo profilo di sicurezza. Pertanto, Aptivus deve essere utilizzato con cautela e con una aumentata frequenza di controlli, nei pazienti con lieve compromissione epatica (Classe A di Child-Pugh). Aptivus è controindicato nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave (Classe B o C di Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

#### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale non è richiesto alcun aggiustamento posologico (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Aptivus capsule nei bambini di età compresa tra 2 e 12 anni non sono state stabilite.

I dati al momento disponibili sono riportati nei paragrafi 5.1 e 5.2, ma non può essere fatta alcuna raccomandazione riguardante la posologia.

Inoltre con Aptivus capsule non è possibile ottenere un adeguato aggiustamento posologico per i bambini di età inferiore ai 12 anni. Per i bambini di età compresa tra 2 e 12 anni è disponibile Aptivus soluzione orale (far riferimento al relativo RCP per ulteriori dettagli).

La sicurezza e l'efficacia di Aptivus nei bambini di età inferiore a 2 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

#### Modo di somministrazione

Uso orale.

Aptivus capsule molli in associazione a ritonavir a basso dosaggio deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafo 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con compromissione epatica moderata o grave (Child-Pugh B o C).

L'associazione di rifampicina con Aptivus e ritonavir a basso dosaggio è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

Preparazioni a base di piante medicinali contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) poiché sussiste il rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di tipranavir e conseguente riduzione della sua efficacia clinica (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con sostanze attive la cui clearance dipenda fortemente dal CYP3A e per le quali elevate concentrazioni plasmatiche siano associate a eventi gravi e/o pericolosi per la vita. Queste sostanze attive includono antiaritmici (quali amiodarone, bepridile, chinidina), antistaminici (quali astemizolo, terfenadina), derivati della ergot (quali diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina), agenti procinetici gastrointestinali (quali cisapride), antipsicotici (quali pimozide, sertindolo, quetiapina, lurasidone), sedativi/ipnotici (quali triazolam e midazolam somministrati oralmente) e inibitori dell'HMG-CoA riduttasi (quali simvastatina e lovastatina) (vedere paragrafo 4.5). Anche l'uso dell'antagonista del recettore adrenergico alfa-1 alfuzosina e di sildenafil quando usato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa. Inoltre, la co-somministrazione di Aptivus in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e di medicinali la cui clearance dipenda fortemente dal CYP2D6 come gli antiaritmici flecainide, propafenone e metoprololo somministrato in caso di insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di colchicina con Aptivus/ritonavir nei pazienti con compromissione renale o epatica (vedere paragrafo 4.5).

#### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Aptivus deve essere somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio per assicurarne l'effetto terapeutico (vedere paragrafo 4.2). Il mancato rispetto della corretta somministrazione di tipranavir con ritonavir a basso dosaggio determina livelli plasmatici ridotti di tipranavir che possono essere insufficienti per ottenere l'effetto antivirale atteso. I pazienti devono essere istruiti di conseguenza.

Aptivus non è una cura risolutiva per l'infezione da HIV-1 o per l'AIDS. I pazienti in trattamento con Aptivus od ogni altra terapia antiretrovirale possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche od altre complicanze legate alla infezione da HIV-1.

Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

##### Passaggio da Aptivus capsule alla soluzione orale

Aptivus capsule non è intercambiabile con la soluzione orale. A parità di dose, l'esposizione a tipranavir soluzione orale è maggiore rispetto a tipranavir capsule. Inoltre, la composizione della soluzione orale è differente da quella delle capsule, soprattutto va considerata l'elevata quantità di vitamina E. Entrambi questi fattori possono contribuire ad un aumento del rischio di reazioni avverse (tipo, frequenza e/o gravità). Pertanto i pazienti non devono sostituire la terapia con Aptivus capsule con terapia con Aptivus soluzione orale (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

##### Passaggio da Aptivus soluzione orale alle capsule

Aptivus soluzione orale non è intercambiabile con le capsule. A parità di dose, l'esposizione a tipranavir capsule è minore rispetto a tipranavir soluzione orale. Tuttavia, i bambini già in trattamento con Aptivus soluzione orale che raggiungano i 12 anni di età devono sostituire la soluzione orale con le capsule, soprattutto per il migliore profilo di sicurezza. Si deve considerare che il passaggio dalla soluzione orale alle capsule di Aptivus potrebbe essere associato ad una esposizione ridotta. Pertanto,

si raccomanda di monitorare attentamente la risposta virologica durante la fase di passaggio da Aptivus soluzione orale alle capsule nei bambini di 12 anni (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

### Malattie epatiche

Aptivus è controindicato in pazienti con insufficienza epatica moderata o grave (Classe B o C di Child-Pugh). Al momento i dati disponibili sull'utilizzo di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, in pazienti infetti anche da epatite B o C sono limitati. I pazienti con epatite cronica B o C e trattati con associazioni di farmaci antiretrovirali sono esposti ad un maggiore rischio di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali. Aptivus deve essere utilizzato in questa popolazione di pazienti solo se il beneficio atteso supera il rischio potenziale e con un aumentato monitoraggio clinico e di laboratorio. In caso di terapia antivirale concomitante per epatite B o C, fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relativo a questi farmaci.

I pazienti con compromissione epatica lieve (Classe A di Child-Pugh) devono essere attentamente monitorati.

I pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, inclusa epatite cronica attiva, presentano con maggior frequenza alterazioni della funzionalità epatica durante la terapia di associazione e devono essere monitorati in accordo alla clinica standard. In pazienti con patologie epatiche pre-esistenti, Aptivus con ritonavir deve essere sospeso quando insorgano segni di peggioramento della funzionalità epatica.

Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio è stato associato a segnalazioni di epatite clinica e scompenso epatico, inclusi alcuni casi fatali. Ciò si è generalmente verificato in pazienti con infezione da HIV in stadio avanzato in trattamento con concomitanti terapie multiple. Si deve procedere con cautela nel somministrare Aptivus a pazienti con alterazioni degli enzimi epatici o con anamnesi di epatite. In questi pazienti deve essere considerato il controllo dei livelli di ALAT/ASAT.

La terapia con Aptivus non deve essere iniziata in quei pazienti con ASAT o ALAT maggiori di 5 volte il Limite Superiore Normale (ULN) finché i valori basali di ASAT/ALAT non si siano stabilizzati ad un valore inferiore a 5 volte l'ULN, a meno che il beneficio atteso non giustifichi il potenziale rischio.

La terapia con Aptivus deve essere sospesa in quei pazienti con aumenti di ASAT o ALAT di 10 volte l'ULN o che sviluppino segni o sintomi di epatite clinica durante la terapia. Se è identificata una causa differente (come epatite acuta A, B o C, malattie alla colecisti, altri medicinali), allora il trattamento con Aptivus può essere riconsiderato quando i livelli di ASAT/ALAT siano tornati ai valori basali del paziente.

### Monitoraggio epatico

Il monitoraggio dei parametri epatici deve essere effettuato prima di iniziare la terapia, dopo due, quattro settimane e quindi ogni quattro settimane fino a 24 settimane, e successivamente ogni otto, dodici settimane. Un monitoraggio più frequente (cioè prima dell'inizio della terapia, ogni due settimane durante i primi tre mesi di trattamento, successivamente mensilmente fino a 48 settimane e quindi ogni otto, dodici settimane) è giustificato quando Aptivus e ritonavir a basso dosaggio sono somministrati a pazienti con elevati livelli di ASAT e ALAT, lieve compromissione epatica, epatite cronica B o C od altre malattie epatiche preesistenti.

### Pazienti naïve al trattamento

In uno studio eseguito in pazienti adulti mai trattati con terapia antiretrovirale, tipranavir 500 mg con ritonavir 200 mg due volte al giorno ha mostrato, rispetto a lopinavir/ritonavir, un significativo aumento (grado 3 e 4) delle transaminasi senza vantaggio in termini di efficacia (tendenza verso una minor efficacia). Lo studio è stato interrotto prematuramente dopo 60 settimane.

Pertanto, tipranavir con ritonavir non deve essere utilizzato in pazienti mai trattati con terapia antiretrovirale (vedere paragrafo 4.2).

### Compromissione renale

Poiché la clearance renale di tipranavir è trascurabile, non è atteso un aumento delle concentrazioni plasmatiche in pazienti con compromissione renale.

### Emofilia

Sono stati riportati casi di aumento di sanguinamento, inclusi ematomi cutanei spontanei e emartrosi in pazienti con emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi. Ad alcuni pazienti è stata somministrata una dose aggiuntiva di Fattore VIII. In più della metà dei casi riportati, il trattamento con gli inibitori della proteasi è stato continuato o ripreso qualora fosse stato interrotto. È stata supposta una relazione causale, sebbene il meccanismo di azione non sia stato chiarito. Pertanto i pazienti emofiliaci devono essere informati del possibile aumento degli episodi di sanguinamento.

### Sanguinamento

I partecipanti allo studio RESIST trattati con Aptivus e ritonavir tendevano a mostrare un maggior rischio di sanguinamento; alla settimana 24 il rischio relativo era 1,98 (95% CI= 1,03 - 3,80). Alla settimana 48 il rischio relativo era sceso a 1,27 (95% CI= 0,76 - 2,12). Non c'era una tendenza per gli eventi di sanguinamento e non sono state riscontrate differenze dei parametri di coagulazione nei gruppi di trattamento. Il significato di questo risultato deve essere ulteriormente monitorato.

Sono stati riportati casi fatali e non di emorragia intracranica nei pazienti in trattamento con Aptivus, molti dei quali presentavano altre condizioni mediche od erano in trattamento con medicinali che possono aver causato o contribuito allo sviluppo di tali eventi. Tuttavia in alcuni casi il ruolo di Aptivus non può essere escluso. In generale nei pazienti non è stato osservato un quadro anormale dei parametri ematologici o di coagulazione o predittivo dello sviluppo di emorragia intracranica. Pertanto attualmente non è indicato il controllo routinario dei parametri di coagulazione nella gestione dei pazienti in cura con Aptivus.

Già in passato era stato osservato un rischio aumentato di emorragia intracranica nei pazienti con HIV in stato avanzato/AIDS, come quelli in trattamento con Aptivus nel corso degli studi clinici.

In test *in vitro*, si è osservato che tipranavir inibisce in maniera consistente l'aggregazione delle piastrine di pazienti trattati con Aptivus e ritonavir.

Nei ratti la co-somministrazione di vitamina E aumentava gli effetti di sanguinamento di tipranavir (vedere paragrafo 5.3).

Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che possano essere a rischio di aumento di sanguinamento per trauma, intervento chirurgico od altre condizioni mediche o che siano in trattamento con medicinali noti per aumentare il rischio di sanguinamento quali gli agenti antiaggreganti piastrinici e gli anticoagulanti o che stanno assumendo integrazioni di vitamina E. Sulla base dei limiti di esposizione disponibili dall'osservazione degli studi clinici, si raccomanda di non co-somministrare ai pazienti più di 1.200 UI di vitamina E al giorno.

### Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

### Sindrome da immuno riattivazione

In pazienti affetti da HIV con grave immuno deficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni

opportunistici asintomatici o residui e causare gravi condizioni cliniche o l'aggravamento dei sintomi. Tipicamente queste reazioni sono state osservate entro le prime poche settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi significativi sono le retiniti da citomegalovirus, infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e polmonite da pneumocystis. Ogni sintomo infiammatorio deve essere valutato e quando necessario il relativo trattamento deve essere istituito. Inoltre negli studi clinici con Aptivus associato a ritonavir a basso dosaggio è stata osservata la riattivazione di herpes simplex e herpes zoster.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

### Rash

Rash da lieve a moderato incluso rash orticarioide, rash maculopapulare e fotosensibilità sono stati riportati in soggetti trattati con Aptivus, somministrato in associazione a bassi dosaggi di ritonavir. Alla settimana 48 di uno studio di fase III, sono stati osservati vari tipi di rash nel 15,5% dei maschi e nel 20,5% delle femmine trattati con Aptivus, somministrato in associazione a bassi dosaggi di ritonavir. Inoltre in uno studio di interazione effettuato su volontarie sane a cui è stata somministrata una dose singola di etinilestradiolo seguita da Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, il 33% dei soggetti ha sviluppato rash. Rash associato a dolore articolare o rigidità, senso di costrizione laringea della gola o prurito generalizzato è stato riportato sia negli uomini che nelle donne in trattamento con Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio. Negli studi clinici effettuati su pazienti pediatriche la frequenza dei rash (di tutti i gradi e causalità) nelle 48 settimane era maggiore rispetto ai pazienti adulti.

### Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

### Interazioni

Il profilo di interazione di tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, è complesso. I meccanismi accertati e potenziali che contribuiscono al profilo di interazione di tipranavir sono stati descritti (vedere paragrafo 4.5).

#### *Abacavir e zidovudina*

L'uso concomitante di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con zidovudina o abacavir, determina una significativa diminuzione della concentrazione plasmatica di questi inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI). Pertanto l'uso concomitante di zidovudina o abacavir con Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, non è consigliato se non in mancanza di altri NRTI disponibili adatti alla cura del paziente (vedere paragrafo 4.5).

#### *Inibitori della proteasi*

L'uso concomitante di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con gli inibitori della proteasi amprenavir, lopinavir o saquinavir (ciascuno associato a ritonavir a basso dosaggio) in un regime dual-boosted, determina una diminuzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di questi inibitori della proteasi. Quando Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, è stato co-somministrato con atazanavir sono stati osservati una diminuzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di atazanavir ed un aumento marcato delle concentrazioni di tipranavir e ritonavir (vedere paragrafo 4.5). Al momento non sono disponibili dati sulle interazioni di tipranavir, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con inibitori della proteasi diversi da quelli sopra

elencati. Pertanto la co-somministrazione di tipranavir, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con gli inibitori della proteasi non è raccomandato.

#### *Contraccettivi orali ed estrogeni*

La co-somministrazione di Aptivus con ritonavir non è raccomandata data la riduzione dei livelli ematici di etinil estradiolo. Misure contraccettive alternative od addizionali devono essere assunte quando contraccettivi orali a base di estrogeni sono somministrati in concomitanza ad Aptivus in associazione a ritonavir a basso dosaggio (vedere paragrafo 4.5). Le pazienti in trattamento con estrogeni come terapia ormonale sostitutiva devono essere tenute sotto controllo clinico per segni di deficienza estrogenica. Le donne che assumono estrogeni possono incorrere in un aumentato rischio di rash cutaneo non grave.

#### *Anticonvulsivanti*

La prescrizione di carbamazepina, fenobarbital e fenitoina deve essere effettuata con cautela. Aptivus può essere meno efficace a causa delle ridotte concentrazioni di tipranavir nel plasma dei pazienti che assumono questi medicinali in concomitanza.

#### *Halofantrina, lumefantrina*

A causa del loro profilo metabolico e dell'intrinseco rischio di indurre torsione di punta, la somministrazione di halofantrina e lumefantrina con Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, non è raccomandata.

#### *Disulfiram/metronidazolo*

Aptivus capsule molli contiene alcol (etanolo 7%, cioè 100 mg per capsula o fino a 200 mg per dose) che può indurre reazioni tipiche del disulfiram quando somministrato in concomitanza a disulfiram od altri farmaci che producono questa reazione (es. metronidazolo).

#### *Fluticasone*

L'uso di tipranavir, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e fluticasone od altri glucocorticoidi che sono metabolizzati dal CYP3A4 non è raccomandato a meno che il beneficio atteso non superi il rischio di effetti sistemici corticosteroidi, inclusa la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.5).

#### *Atorvastatina*

Tipranavir, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, aumenta le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (vedere paragrafo 4.5). La co-somministrazione non è raccomandata. Devono essere presi in considerazione altri inibitori dell'HMG-CoA riduttasi quali pravastatina, fluvastatina o rosuvastatina (vedere paragrafo 4.5). Tuttavia, se per la cura del paziente fosse richiesta in modo specifico la atorvastatina, la somministrazione deve iniziare con la dose più bassa ed è necessario un attento monitoraggio.

#### *Omeprazolo ed altri inibitori della pompa protonica*

L'uso combinato di Aptivus e ritonavir con omeprazolo, esomeprazolo o altri inibitori della pompa protonica non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

#### *Colchicina*

Nei pazienti con funzione renale ed epatica normale, in caso di co-somministrazione si raccomanda una riduzione del dosaggio di colchicina od un'interruzione del trattamento con colchicina (vedere paragrafo 4.5).

#### *Salmeterolo*

L'uso concomitante di salmeterolo ed Aptivus, con ritonavir a bassa dose, non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).



### *Bosentan*

A causa della significativa epatotossicità di bosentan e del potenziale aumento della tossicità epatica associata ad Aptivus, co-somministrato con ritonavir a bassa dose, questa associazione non è raccomandata.

### Avvertenze correlate ad alcuni eccipienti

Poiché Aptivus contiene piccole quantità di sorbitolo, i pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al fruttosio non devono assumere questo farmaco.

Aptivus contiene olio di ricino poliossidrilato che può causare disturbi gastrici e diarrea.

Questo medicinale contiene il 7% in volume di etanolo (alcol), cioè fino a 400 mg per dose giornaliera equivalenti ad 8 ml di birra o meno di 4 ml di vino. Nocivo per coloro che soffrono di alcolismo. Da tenere in considerazione nelle donne in gravidanza o che allattano, nei bambini e nei gruppi a rischio come pazienti con patologia epatica o epilessia.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Il profilo di interazione di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, è complesso e richiede una particolare attenzione soprattutto in associazione con altri agenti antiretrovirali.

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

### Profilo metabolico di tipranavir

Tipranavir è un substrato, un induttore e un inibitore del CYP3A del citocromo P450. Quando somministrato in associazione a ritonavir alla dose raccomandata (vedere paragrafo 4.2), si verifica una netta inibizione del CYP3A del P450. La co-somministrazione di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con agenti metabolizzati principalmente dal CYP3A può determinare modifiche delle concentrazioni plasmatiche di tipranavir o degli altri agenti che potrebbero alterarne gli effetti terapeutici ed indesiderati (vedere più sotto l'elenco ed i dettagli degli agenti considerati). Gli agenti controindicati in modo specifico a causa della importanza attesa delle interazioni e del potenziale di reazioni avverse, sono descritti in questo paragrafo ed elencati nel paragrafo 4.3.

Uno studio cocktail è stato effettuato in 16 volontari sani trattati due volte al giorno con 500 mg di tipranavir e 200 mg di ritonavir capsule per 10 giorni per valutare l'effetto netto sull'attività di CYP 1A2 (caffaina), 2C9 (warfarina), 2D6 (destrometorfano) epatici, di CYP 3A4 (midazolam) intestinale ed epatico e P-glicoproteina (P-gp) (digossina). Allo steady-state, si è verificata una significativa induzione di CYP 1A2 e una lieve induzione di CYP 2C9. È stata osservata una potente inibizione di CYP 2D6 e delle attività del CYP 3A4 sia epatico che intestinale. L'attività della P-gp è significativamente inibita dopo la prima dose, ma si osserva una lieve induzione allo steady-state. Le raccomandazioni pratiche che derivano da questo studio sono esposte di seguito.

Studi effettuati in microsomi epatici umani indicano che tipranavir è un inibitore del CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 e CYP 2D6. L'effetto potenziale netto di tipranavir con ritonavir sul CYP 2D6 è inibitorio, perché ritonavir è un inibitore del CYP 2D6. L'effetto netto *in vivo* di tipranavir con ritonavir sul CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 indica, in uno studio preliminare, un potenziale di induzione di tipranavir con ritonavir su CYP 1A2 e in minore misura su CYP 2C9 e sulla P-gp dopo numerosi giorni di trattamento. Non sono disponibili dati che indichino se tipranavir inibisca o induca la glucuronosil transferasi.

Gli studi *in vitro* dimostrano che tipranavir è un substrato ed anche un inibitore della P-gp.

È difficile prevedere l'effetto netto di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, sulla biodisponibilità orale e sulla concentrazione plasmatica di agenti che sono doppi substrati sia per il CYP3A che per la P-gp. L'effetto netto varierà in funzione dell'affinità relativa delle sostanze co-

somministrate per il CYP3A e per la P-gp e della misura del metabolismo/efflusso di primo passaggio intestinale.

La co-somministrazione di Aptivus con agenti che inducono il CYP3A e/o la P-gp può ridurre le concentrazioni di tipranavir e il suo effetto terapeutico (vedere più sotto l'elenco e i dettagli degli agenti considerati). La co-somministrazione di Aptivus e farmaci che inibiscono la P-gp può aumentare le concentrazioni plasmatiche di tipranavir.

Interazioni note e interazioni teoriche con i medicinali antiretrovirali selezionati e con medicinali non-antiretrovirali sono elencate nella tabella seguente.

#### Tabella delle interazioni

Le interazioni tra Aptivus e i medicinali co-somministrati sono elencate nella tabella seguente (aumento è indicato come “↑”, diminuzione è indicata come “↓”, nessun cambiamento è indicato come “↔”, una volta al giorno è indicato come “QD”, due volte al giorno è indicato come “BID”). Se non diversamente riportato, gli studi elencati di seguito sono stati condotti con la dose raccomandata di Aptivus/r (cioè 500/200 mg BID). Alcuni studi farmacocinetici di interazione non sono stati condotti utilizzando la dose raccomandata, ciononostante, i risultati di molti di questi studi possono essere estrapolati per la dose raccomandata dal momento che le dosi utilizzate (ad esempio TPV/r 500/100 mg, TPV/r 750/200 mg) rappresentavano quelle estreme di induzione ed inibizione dell'enzima epatico e comprendevano la dose raccomandata di Aptivus/r.

Medicinali per area terapeutica	Interazione variazione geometrica media (%)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
<b>Antinfettivi</b>		
<b>Antiretrovirali</b>		
<b>Inibitori nucleosidici e nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI)</b>		
Poiché non esiste alcun impatto significativo degli analoghi nucleosidici e nucleotidici sul sistema enzimatico del citocromo P450, non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Aptivus quando somministrato con questi agenti.		
<b>Abacavir</b> 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Abacavir $C_{max}$ ↓ 46% Abacavir AUC ↓ 36%  L'importanza clinica di questa riduzione non è stata stabilita, ma può diminuire l'efficacia di abacavir.  Meccanismo non noto.	L'uso concomitante di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con abacavir non è raccomandato a meno che non siano disponibili altri NRTI per la cura del paziente. In questi casi non può essere raccomandato alcun aggiustamento della dose di abacavir (vedere paragrafo 4.4).
<b>Didanosina</b> 200 mg BID, ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg BID) – 125 mg BID, < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Didanosina $C_{max}$ ↓ 43% Didanosina AUC ↓ 33%  Didanosina $C_{max}$ ↓ 24% Didanosina AUC ↔  L'importanza clinica di questa riduzione delle concentrazioni di didanosina non è stata stabilita.  Meccanismo sconosciuto.	L'assunzione di didanosina in capsule molli gastro-resistenti deve essere effettuata ad almeno due ore di distanza dalla assunzione di Aptivus capsule molli, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, per evitare incompatibilità tra le formulazioni.
<b>Emtricitabina</b> Non sono stati effettuati studi	Interazioni potenziali con i trasportatori renali non possono	Nei pazienti con funzione renale normale non è necessario

d'interazione.	essere completamente escluse.	alcun aggiustamento della dose. In caso di somministrazione concomitante di emtricitabina e Aptivus/ritonavir, la funzione renale deve essere valutata prima di iniziare la co-somministrazione.
<b>Lamivudina</b> 150 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Non è stata osservata alcuna interazione clinicamente rilevante.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>Stavudina</b> 40 mg BID > 60 kg 30 mg BID < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Non è stata osservata alcuna interazione clinicamente rilevante.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>Zidovudina</b> 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Zidovudina $C_{max}$ ↓ 49% Zidovudina AUC ↓ 36%  L'importanza clinica di questa riduzione non è stata stabilita, ma può diminuire l'efficacia di zidovudina.  Meccanismo non noto.	L'uso concomitante di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con zidovudina non è raccomandato a meno che non siano disponibili altri NRTI per la cura del paziente. In questi casi non può essere raccomandato alcun aggiustamento della dose di zidovudina (vedere paragrafo 4.4).
<b>Tenofovir</b> 300 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Non è stata osservata alcuna interazione clinicamente rilevante.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)</b>		
<b>Efavirenz</b> 600 mg QD	Non è stata osservata alcuna interazione clinicamente rilevante.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>Etravirina</b>	Etravirina $C_{max}$ ↓ 71% Etravirina AUC ↓ 76% Etravirina $C_{min}$ ↓ 82%  L'uso concomitante di Aptivus/ritonavir ha causato un calo dell'esposizione a etravirina che poteva pregiudicare in modo significativo la risposta virologica a etravirina.	La co-somministrazione di etravirina e Aptivus/ritonavir non è raccomandata.
<b>Nevirapina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	I dati limitati resi disponibili da uno studio di fase IIa condotto su pazienti HIV-positivi suggeriscono che non sia attesa un'interazione tra nevirapina e TPV/r. Inoltre uno studio condotto con TPV/r e un altro NNRTI (efavirenz) non ha mostrato alcuna interazione clinicamente rilevante (vedere sopra).	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.

<b>Rilpivirina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	L'uso concomitante di rilpivirina con alcuni inibitori della proteasi potenziati da ritonavir ha dimostrato un aumento nel plasma delle concentrazioni di rilpivirina.	Quando rilpivirina è co-somministrata con Aptivus/ritonavir, si raccomanda uno stretto monitoraggio dei segni di tossicità di rilpivirina e possibilmente anche un aggiustamento della dose di rilpivirina.
--	--	---

<b>Inibitori della proteasi (PI)</b>		
Come da attuali linee guida sul trattamento, la terapia con due inibitori della proteasi non è generalmente raccomandata.		
<b>Amprenavir/ritonavir</b> 600/100 mg BID	<p>Amprenavir <math>C_{max}</math> ↓ 39%</p> <p>Amprenavir AUC ↓ 44%</p> <p>Amprenavir <math>C_{min}</math> ↓ 55%</p> <p>L'importanza clinica di questa riduzione delle concentrazioni di amprenavir non è stata stabilita.</p> <p>Meccanismo non noto.</p>	<p>L'uso concomitante di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con amprenavir/ritonavir non è raccomandato.</p> <p>Tuttavia se si dovesse rendere necessaria l'associazione di tali medicinali, si raccomanda fortemente di monitorare i livelli plasmatici di amprenavir (vedere paragrafo 4.4).</p>
<b>Atazanavir/ritonavir</b> 300/100 mg QD (TPV/r 500/100 mg BID)	<p>Atazanavir <math>C_{max}</math> ↓ 57%</p> <p>Atazanavir AUC ↓ 68%</p> <p>Atazanavir <math>C_{min}</math> ↓ 81%</p> <p>Meccanismo non noto.</p> <p>Tipranavir <math>C_{max}</math> ↑ 8%</p> <p>Tipranavir AUC ↑ 20%</p> <p>Tipranavir <math>C_{min}</math> ↑ 75%</p> <p>Inibizione di CYP 3A4 da parte di atazanavir/ritonavir e induzione da parte di tipranavir/r.</p>	<p>L'uso concomitante di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con atazanavir/ritonavir non è raccomandato.</p> <p>Tuttavia se si dovesse rendere necessaria l'associazione di tali medicinali, si raccomanda fortemente di monitorare la sicurezza di tipranavir e le concentrazioni plasmatiche di atazanavir (vedere paragrafo 4.4).</p>
<b>Lopinavir/ritonavir</b> 400/100 mg BID	<p>Lopinavir <math>C_{max}</math> ↓ 47%</p> <p>Lopinavir AUC ↓ 55%</p> <p>Lopinavir <math>C_{min}</math> ↓ 70%</p> <p>L'importanza clinica di questa riduzione delle concentrazioni di lopinavir non è stata stabilita.</p> <p>Meccanismo non noto.</p>	<p>L'uso concomitante di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con lopinavir/ritonavir non è raccomandato.</p> <p>Tuttavia se si dovesse rendere necessaria l'associazione di tali medicinali, si raccomanda fortemente di monitorare i livelli plasmatici di lopinavir (vedere paragrafo 4.4).</p>
<b>Saquinavir/ritonavir</b> 600/100 mg QD	<p>Saquinavir <math>C_{max}</math> ↓ 70%</p> <p>Saquinavir AUC ↓ 76%</p> <p>Saquinavir <math>C_{min}</math> ↓ 82%</p> <p>L'importanza clinica di questa riduzione delle concentrazioni di saquinavir non è stata stabilita.</p> <p>Meccanismo non noto.</p>	<p>L'uso concomitante di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con saquinavir/ritonavir non è raccomandato.</p> <p>Tuttavia se si dovesse rendere necessaria l'associazione di tali medicinali, si raccomanda fortemente di monitorare i livelli plasmatici di saquinavir (vedere paragrafo 4.4).</p>

<b>Inibitori della proteasi diversi da quelli precedentemente citati</b>	Attualmente non sono disponibili dati sull'interazione tra tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, ed inibitori della proteasi oltre a quelli precedentemente citati.	La somministrazione concomitante di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
<b>Inibitori di fusione</b>		
<b>Enfuvirtide</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	In studi nei quali tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, veniva utilizzato con o senza enfuvirtide, è stato osservato che le concentrazioni plasmatiche di valle allo steady-state di tipranavir erano più elevate del 45% nei pazienti trattati con enfuvirtide rispetto a quelli non trattati con enfuvirtide. Non sono disponibili informazioni sui parametri AUC e $C_{max}$ . Un'interazione farmacocinetica tra questi due medicinali non è attesa ed inoltre l'interazione non è stata confermata da nessuno studio d'interazione controllato.	L'impatto clinico proveniente dai dati osservati, riguardante in particolare il profilo di sicurezza di tipranavir con ritonavir, non è noto. Tuttavia, i dati clinici resi disponibili dagli studi RESIST non suggeriscono alcuna significativa alterazione del profilo di sicurezza di tipranavir con ritonavir associato ad enfuvirtide se confrontato con i pazienti trattati con tipranavir e ritonavir senza enfuvirtide.
<b>Inibitori dell'attività di strand transfer dell'integrasi</b>		
<b>Raltegravir 400 mg BID</b>	Raltegravir $C_{max}$ ↔ Raltegravir AUC 0-12 ↔ Raltegravir C12: ↓ 45%  Nonostante una riduzione di quasi della metà di C12, i precedenti studi clinici con questa associazione non hanno mostrato un risultato indebolito.  Si pensa che il meccanismo d'azione sia l'induzione di glucoronosiltransferasi da parte di tipranavir/r.	Non si raccomanda alcun particolare aggiustamento della dose.
<b>Potenziatori farmacocinetici</b>		
<b>Cobicistat e prodotti contenenti cobicistat</b>	Quando tipranavir e cobicistat sono co-somministrati, l'esposizione è nettamente inferiore rispetto a quella di tipranavir potenziato da ritonavir a basso dosaggio.	Aptivus/ritonavir non deve essere somministrato in concomitanza a cobicistat o prodotti contenenti cobicistat.

<b>Agenti anti-HIV</b>		
<p><b>Boceprevir</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>In uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani, boceprevir ha ridotto l'esposizione a ritonavir e ad alcuni inibitori della proteasi potenziati da ritonavir. L'esposizione a boceprevir era ridotta quando co-somministrato con lopinavir potenziato da ritonavir o da darunavir potenziato da ritonavir. Queste interazioni farmaco-farmaco possono ridurre l'efficacia degli inibitori della proteasi dell'HIV e/o di boceprevir quando co-somministrati.</p>	<p>La co-somministrazione di boceprevir e Aptivus/ritonavir non è raccomandata.</p>
<p><b>Telaprevir</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>Telaprevir è metabolizzato nel fegato dal CYP3A ed è un substrato della P-glicoproteina (P-gp), ma altri enzimi possono essere coinvolti nel metabolismo. Quando Aptivus/ritonavir è co-somministrato con telaprevir, potrebbe essere atteso un calo o un aumento dell'esposizione a telaprevir. Esiste un effetto eterogeneo di telaprevir sui livelli plasmatici dell'inibitore della proteasi rafforzato da ritonavir, dipendente dagli inibitori della proteasi. Pertanto non può essere esclusa una modifica dell'esposizione ad Aptivus.</p>	<p>La co-somministrazione di telaprevir e Aptivus/ritonavir non è raccomandata.</p>
<b>Antifungini</b>		
<p><b>Fluconazolo</b> 200 mg QD (giorno 1) poi 100 mg QD</p>	<p>Fluconazolo ↔</p> <p>Tipranavir <math>C_{max}</math> ↑ 32% Tipranavir AUC ↑ 50% Tipranavir <math>C_{min}</math> ↑ 69%</p> <p>Meccanismo non noto.</p>	<p>Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. Dosi di fluconazolo &gt; 200 mg/die non sono raccomandate.</p>
<p><b>Itraconazolo</b> <b>Ketoconazolo</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>Sulla base di considerazioni teoriche si prevede che, tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, possa aumentare le concentrazioni di itraconazolo o ketoconazolo.</p> <p>Sulla base di considerazioni teoriche, le concentrazioni di</p>	<p>Itraconazolo o ketoconazolo devono essere utilizzati con cautela (dosi &gt; 200 mg/die non sono raccomandate).</p>

	tipranavir o ritonavir potrebbero aumentare in seguito alla co-somministrazione con itraconazolo o ketoconazolo.	
<b>Voriconazolo</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Risulta difficile poter prevedere le interazioni con tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, dal momento che il metabolismo del voriconazolo coinvolge molteplici sistemi dell'isoenzima CYP.	Sulla base dell'interazione nota tra voriconazolo e basse dosi di ritonavir (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di voriconazolo), la co-somministrazione di tipranavir/r e voriconazolo deve essere evitata, a meno che la valutazione del rapporto rischio/beneficio per il paziente giustifichi l'uso di voriconazolo.
<b>Antigottosi</b>		
<b>Colchicina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Sulla base di considerazioni teoriche, le concentrazioni di colchicina possono aumentare a seguito della co-somministrazione di tipranavir e ritonavir a bassa dose, a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di tipranavir/ritonavir. Tuttavia non può essere esclusa una riduzione delle concentrazioni di colchicina poiché sia tipranavir che ritonavir mostrano una potenziale induzione verso il CYP3A e la P-gp.  La colchicina è un substrato del CYP3A4 e P-gp (un trasportatore intestinale di efflusso).	Si raccomanda una riduzione del dosaggio di colchicina o un'interruzione del trattamento con colchicina nei pazienti con funzione renale o epatica normale, se è richiesto il trattamento con Aptivus/ritonavir (vedere paragrafo 4.4).  Nei pazienti con compromissione renale o epatica, la co-somministrazione di colchicina ai pazienti in trattamento con Aptivus/ritonavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).
<b>Antibiotici</b>		
<b>Claritromicina 500 mg BID</b>	Claritromicina $C_{max}$ ↔ Claritromicina AUC ↑ 19% Claritromicina $C_{min}$ ↑ 68%  14-OH-claritromicina $C_{max}$ ↓ 97% 14-OH-claritromicina AUC ↓ 97% 14-OH-claritromicina $C_{min}$ ↓ 95%  Tipranavir $C_{max}$ ↑ 40% Tipranavir AUC ↑ 66% Tipranavir $C_{min}$ ↑ 100%  Inibizione di CYP 3A4 da parte	Mentre le modifiche dei parametri della claritromicina non sono da considerarsi clinicamente rilevanti, la riduzione dell'AUC del metabolita 14-OH- deve essere considerata quando il medicinale viene utilizzato nella cura delle infezioni da <i>Haemophilus influenzae</i> per le quali il metabolita 14-OH risulta il più attivo. L'aumento della $C_{min}$ di tipranavir può essere clinicamente rilevante. I pazienti che utilizzano claritromicina a dosi maggiori



	di tipranavir /r e P-gp (un trasportatore intestinale di efflusso) inibizione da parte della claritromicina.	di 500 mg due volte al giorno devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni di tossicità della claritromicina e di tipranavir. Per pazienti affetti da disfunzione renale deve essere considerata una riduzione della dose di claritromicina (vedere i riassunti delle caratteristiche del prodotto di claritromicina e ritonavir).
<b>Rifabutina 150 mg QD</b>	Rifabutina $C_{max}$ ↑ 70% Rifabutina AUC ↑ 190% Rifabutina $C_{min}$ ↑ 114%  25-O-desacetilrifabutina $C_{max}$ ↑ 3,2 volte 25-O-desacetilrifabutina AUC ↑ 21 volte 25-O-desacetilrifabutina $C_{min}$ ↑ 7,8 volte  Inibizione di CYP 3A4 da parte di tipranavir /r  Nessun cambiamento clinicamente significativo è stato osservato nei parametri farmacocinetici di tipranavir.	È raccomandata una riduzione della dose abituale di rifabutina di 300 mg/die almeno del 75% (cioè 150 mg a giorni alterni o tre volte a settimana). I pazienti che ricevono rifabutina con Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, devono essere costantemente monitorati a causa dell'insorgenza di eventi avversi associati alla terapia con rifabutina. Possono essere necessari ulteriori riduzioni della dose.
<b>Rifampicina</b>	La co-somministrazione di inibitori della proteasi con rifampicina diminuisce in modo rilevante le concentrazioni di questi inibitori. Nel caso di tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, l'uso concomitante con rifampicina può causare livelli inferiori ai livelli ottimali di tipranavir che possono portare ad una perdita nella risposta virologica ed alla possibile resistenza a tipranavir.	L'uso contemporaneo di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e rifampicina è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Devono essere considerati agenti antimicobatterici alternativi come rifabutina
<b>Antimalarici</b>		
<b>Alofantrina</b> <b>Lumefantrina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Sulla base di considerazioni teoriche si prevede che, tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, possa aumentare le concentrazioni di alofantrina e lumefantrina.  Inibizione di CYP 3A4 da parte di tipranavir /r.	A causa del loro profilo metabolico e dell'intrinseco rischio di indurre la torsione di punta, la somministrazione di alofantrina e lumefantrina con Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).

<b>Anticonvulsivanti</b>		
<b>Carbamazepina 200 mg BID</b>	<p>Carbamazepina totale* C<sub>max</sub> ↑ 1%3  Carbamazepina totale* AUC ↑ 16%  Carbamazepina totale* C<sub>min</sub> ↑ 23%</p> <p>*Carbamazepina totale = totale di carbamazepina ed epossicarbamazepina (entrambe sono molecole farmacologicamente attive).</p> <p>L'incremento di tutti i parametri farmacocinetici di carbamazepina non comporta conseguenze cliniche di rilievo.</p> <p>Tipranavir C<sub>min</sub> ↓ 61% (paragonato con i dati storici)</p> <p>La diminuzione delle concentrazioni di tipranavir può portare ad una diminuzione dell'efficacia.</p> <p>Carbamazepina induce CYP 3A4.</p>	<p>Carbamazepina deve essere utilizzata con cautela in associazione con Aptivus, somministrato insieme a ritonavir a basso dosaggio. Dosi maggiori di carbamazepina (&gt; 200 mg) possono provocare diminuzioni ancora maggiori delle concentrazioni plasmatiche di tipranavir (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p><b>Fenobarbitale</b>  <b>Fenitoina</b>  Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>Fenitoina e fenobarbitale inducono CYP 3A4</p>	<p>Fenitoina e fenobarbitale devono essere utilizzati con cautela in associazione a Aptivus, somministrato con ritonavir a basso dosaggio (vedere paragrafo 4.4).</p>
<b>Antispastici</b>		
<p><b>Tolterodina</b>  Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>Sulla base di considerazioni teoriche si prevede che, tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, possa aumentare le concentrazioni di tolterodina.</p> <p>Inibizione di CYP 3A4 e di CYP 2D6 da parte di tipranavir /r.</p>	<p>La co-somministrazione non è raccomandata.</p>
<b>Antagonisti del recettore dell'endotelina</b>		
<p><b>Bosentan</b></p>	<p>Sulla base di considerazioni teoriche, le concentrazioni di bosentan possono aumentare a seguito della co-somministrazione di tipranavir e ritonavir a bassa dose.</p> <p>Inibizione di CYP3A4 da parte</p>	<p>La co-somministrazione di bosentan ed Aptivus con ritonavir a bassa dose non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).</p>

	di tipranavir/r.	
<b>Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi</b>		
<b>Atorvastatina 10 mg QD</b>	<p>Atorvastatina <math>C_{max}</math> ↑ 8,6 volte  Atorvastatina AUC ↑ 9,4 volte  Atorvastatina <math>C_{min}</math> ↑ 5,2 volte</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Inibizione di CYP 3A4 da parte di tipranavir /r</p>	<p>La co-somministrazione di atorvastatina ed Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, non è raccomandata. Deve essere considerato l'impiego di altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi quali pravastatina, fluvastatina o rosuvastatina (vedere anche paragrafo 4.4 e le avvertenze per rosuvastatina e pravastatina). Nei casi in cui la co-somministrazione sia necessaria, non deve essere superata la dose giornaliera di atorvastatina di 10 mg. Si raccomanda di iniziare con la dose più bassa ed è necessario effettuare un attento monitoraggio clinico (vedere paragrafo 4.4).</p>
<b>Rosuvastatina 10 mg QD</b>	<p>Rosuvastatina <math>C_{max}</math> ↑ 123%  Rosuvastatina AUC ↑ 37%  Rosuvastatina <math>C_{min}</math> ↑ 6%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Meccanismo non noto.</p>	<p>La co-somministrazione di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e rosuvastatina deve essere iniziata con la dose più bassa (5 mg/die) di rosuvastatina, titolata sulla base della risposta terapeutica e affiancata da un attento monitoraggio clinico per osservare i sintomi associati a rosuvastatina che sono descritti nel relativo foglio illustrativo.</p>
<b>Pravastatina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	<p>Sulla base delle similarità nel meccanismo di eliminazione di pravastatina e rosuvastatina, TPV/r potrebbe aumentare i livelli plasmatici di pravastatina.</p> <p>Meccanismo non noto.</p>	<p>La co-somministrazione di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e pravastatina deve essere iniziata con la dose più bassa (10 mg/die) di pravastatina, titolata sulla base della risposta terapeutica e affiancata da un attento monitoraggio clinico per osservare i sintomi da pravastatina che sono descritti nel relativo foglio illustrativo.</p>
<b>Simvastatina</b> <b>Lovastatina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	<p>Gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi simvastatina e lovastatina sono fortemente dipendenti da CYP3A per il loro metabolismo.</p>	<p>L'uso contemporaneo di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e di simvastatina o lovastatina è controindicato per l'aumentato rischio di miopatia,</p>

		inclusa rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.3).
<b>PREPARATI A BASE DI PIANTE MEDICINALI</b>		
<b>Erba di San Giovanni</b> <i>(Hypericum perforatum)</i> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	I livelli plasmatici di tipranavir possono essere ridotti dall'uso contemporaneo di preparati a base di piante medicinali che contengono l'erba di San Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Ciò è dovuto all'induzione da parte dell'erba di San Giovanni degli enzimi che metabolizzano tale farmaco.	Preparati a base di piante medicinali che contengono l'erba di San Giovanni non devono essere somministrati insieme ad Aptivus, somministrato con ritonavir a basso dosaggio. La co-somministrazione di Aptivus e ritonavir con l'erba di San Giovanni può diminuire in modo rilevante le concentrazioni di tipranavir e ritonavir, portare a livelli inferiori agli ottimali di tipranavir, perdita nella risposta virologica e possibile resistenza a tipranavir.
<b>Agonisti selettivi dei recettori beta2-adrenergici per aerosol</b>		
<b>Salmeterolo</b>	La somministrazione concomitante di tipranavir e ritonavir a bassa dose può comportare un aumentato rischio degli effetti indesiderati di tipo cardiovascolare associati a salmeterolo, incluso il prolungamento QT, palpitazioni e tachicardia del seno.  Inibizione di CYP3A4 da parte di tipranavir/r.	La somministrazione concomitante di Aptivus, co-somministrato a ritonavir a bassa dose, non è raccomandata.
<b>Contraccettivi orali/Estrogeni</b>		
<b>Etinilestradiolo 0,035 mg/ Noretindrone 1,0 mg QD</b> (TPV/r 750/200 mg BID)	Etinilestradiolo $C_{max}$ ↓ 52% Etinilestradiolo AUC ↓ 43%  Meccanismo non noto.  Noretindrone $C_{max}$ ↔ Noretindrone AUC ↑ 27%  Tipranavir ↔	L'uso contemporaneo di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, non è raccomandata. Se vengono utilizzati contraccettivi orali a base di estrogeni contemporaneamente ad Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, si deve ricorrere a misure anticoncezionali alternative od aggiuntive. Le pazienti che utilizzano gli estrogeni come terapia ormonale sostitutiva devono essere clinicamente monitorate per rilevare i sintomi dovuti a carenza da estrogeni (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).

<b>Inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE5)</b>		
<p><b>Sildenafil</b> <b>Vardenafil</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>La co-somministrazione di tipranavir e basse dosi di ritonavir con inibitori della PDE5 può aumentare in modo significativo le concentrazioni di PDE5 ed è possibile che si verifichi un aumento degli eventi avversi correlati agli inibitori della PDE5 quali ipotensione, alterazioni della vista e priapismo.</p> <p>Inibizione di CYP3A4 da parte di tipranavir/r.</p>	<p>Si deve prestare particolare attenzione quando gli inibitori della fosfodiesterasi (PDE5) sildenafil e vardenafil vengono prescritti contemporaneamente ad Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio.</p> <p>Non è stata stabilita una dose sicura ed efficace quando usato con Aptivus, co-somministrato con ritonavir a bassa dose. C'è un aumentato potenziale per gli effetti indesiderati associati agli inibitori della PDE5 (che include disturbi visivi, ipotensione, erezione prolungata, sincope).</p> <p>La co-somministrazione di Aptivus/ritonavir con sildenafil, quando utilizzato per trattare l'ipertensione arteriosa polmonare, è controindicata.</p>
<p><b>Tadalafil 10 mg QD</b></p>	<p>Tadalafil prima dose <math>C_{max}</math> ↓ 22% Tadalafil prima dose AUC ↑ 133%</p> <p>Inibizione e induzione di CYP 3A4 da parte di tipranavir /r</p> <p>Tadalafil steady-state <math>C_{max}</math> ↓ 30% Tadalafil steady-state AUC ↔</p> <p>Nessun cambiamento clinicamente significativo è stato osservato nei parametri farmacocinetici di tipranavir.</p>	<p>È raccomandata l'assunzione di tadalafil almeno 7 giorni dopo la somministrazione di Aptivus con ritonavir.</p> <p>Non è stata stabilita una dose sicura ed efficace quando usato con Aptivus, co-somministrato con ritonavir a bassa dose. C'è un aumentato potenziale per gli effetti indesiderati associati agli inibitori della PDE5 (che include disturbi visivi, ipotensione, erezione prolungata, sincope).</p>
<b>Analgesici narcotici</b>		
<p><b>Metadone 5 mg QD</b></p>	<p>Metadone <math>C_{max}</math> ↓ 55% Metadone AUC ↓ 53% Metadone <math>C_{min}</math> ↓ 50%</p> <p>R-metadone <math>C_{max}</math> ↓ 46% R-metadone AUC ↓ 48%</p> <p>S-metadone <math>C_{max}</math> ↓ 62% S-metadone AUC ↓ 63%</p> <p>Meccanismo non noto.</p>	<p>I pazienti devono essere monitorati per la sindrome da astinenza da oppiacei.</p> <p>Potrebbe essere necessario un aumento della dose di metadone.</p>

<p><b>Meperidina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>Tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, diminuisce le concentrazioni di meperidina mentre aumenta quelle del suo metabolita normeperidina.</p>	<p>A causa dell'aumento della concentrazione del metabolita normeperidina, che esercita sia un'attività analgesica che un'attività stimolante del SNC (ad es. convulsioni), non si raccomanda né un aumento di dosaggio né un uso prolungato di meperidina con Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio.</p>
<p><b>Buprenorfina/Naloxone</b></p>	<p>Buprenorfina ↔  Norbuprenorfina AUC ↓ 79% Norbuprenorfina C<sub>max</sub> ↓ 80% Norbuprenorfina C<sub>min</sub> ↓ 80%</p>	<p>A causa della riduzione dei livelli del metabolita attivo norbuprenorfina, la co-somministrazione di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e buprenorfina/naloxone può determinare una riduzione dell'efficacia clinica di buprenorfina. Pertanto, i pazienti devono essere monitorati per verificare l'insorgenza di sindrome da astinenza da oppiacei.</p>
<p><b>Immunosoppressori</b></p>		
<p><b>Ciclosporina</b> <b>Tacrolimus</b> <b>Sirolimus</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>Le concentrazioni di ciclosporina, tacrolimus o sirolimus, se somministrati contemporaneamente a tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, non sono prevedibili a causa degli effetti di antagonismo di tipranavir con ritonavir a basso dosaggio, su CYP3A e P-gp.</p>	<p>Si raccomanda un controllo più frequente delle concentrazioni di questi medicinali fino a quando i livelli ematici non si siano stabilizzati.</p>
<p><b>Antitrombotici</b></p>		
<p><b>Warfarin 10 mg QD</b></p>	<p>Prima dose tipranavir/r: S-warfarin C<sub>max</sub> ↔ S-warfarin AUC ↑ 18%  Steady-state tipranavir/r: S-warfarin C<sub>max</sub> ↓ 17% S-warfarin AUC ↓ 12%  Inibizione di CYP 2C9 con la prima dose di tipranavir/r, successivamente induzione di CYP 2C9 quando tipranavir/r raggiunge lo steady-state.</p>	<p>L'uso contemporaneo di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e warfarin può portare a cambiamenti dei valori di INR (International Normalised Ratio) e può influenzare l'effetto anticoagulante (effetto trombogenico) o aumentare il rischio di emorragie. Quando questi medicinali sono associati si raccomanda un attento monitoraggio clinico e biologico (misurazione dell'INR).</p>

<b>Antiacidi</b>		
<b>Antiacido a base di alluminio e magnesio QD</b>	<p>Tipranavir <math>C_{max}</math> ↓ 25%</p> <p>Tipranavir AUC ↓ 27%</p> <p>Meccanismo non noto.</p>	<p>La somministrazione di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e di antiacidi deve essere separata da un intervallo di tempo di almeno due ore.</p>
<b>Inibitori della pompa protonica (PPI)</b>		
<b>Omeprazolo 40 mg QD</b>	<p>Omeprazolo <math>C_{max}</math> ↓ 73%</p> <p>Omeprazolo AUC ↓ 70%</p> <p>Effetti simili sono stati osservati per l'S-enantiomero, esomeprazolo.</p> <p>Induzione di CYP 2C19 da parte di tipranavir/r.</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>L'uso contemporaneo di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con omeprazolo od esomeprazolo non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4). Qualora non fosse possibile evitare la somministrazione contemporanea di questi farmaci, può essere preso in considerazione un aumento della dose di omeprazolo od esomeprazolo sulla base della risposta clinica alla terapia. Non esistono dati disponibili che indichino che un aggiustamento della dose di omeprazolo od esomeprazolo possa risolvere l'interazione farmacocinetica osservata. Avvertenze circa la dose massima di omeprazolo od esomeprazolo da assumere sono descritte nel relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto. Non è necessario un aggiustamento della dose di tipranavir con ritonavir.</p>
<p><b>Lansoprazolo</b></p> <p><b>Pantoprazolo</b></p> <p><b>Rabeprazolo</b></p> <p>Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>Sulla base dei profili metabolici di tipranavir/r e degli inibitori della pompa protonica, si può immaginare un'interazione. A causa dell'inibizione di CYP3A4 e dell'induzione di CYP2C19 da parte di tipranavir/r, le concentrazioni plasmatiche di lansoprazolo e pantoprazolo sono difficili da prevedere. Le concentrazioni plasmatiche di rabeprazolo possono diminuire a causa dell'induzione di CYP2C19 da parte di tipranavir/r.</p>	<p>L'uso contemporaneo di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e di inibitori della pompa protonica non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4). Se l'associazione è considerata inevitabile, deve essere effettuata sotto attento controllo medico.</p>

<b>Antagonisti del recettore-H2</b>		
Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Non sono disponibili dati sull'uso contemporaneo degli antagonisti del recettore-H2 e tipranavir in associazione a ritonavir a basso dosaggio.	Un aumento del pH a livello gastrico, che può essere dovuto alla terapia con antagonisti del recettore-H2, non risulta avere alcun impatto sulle concentrazioni plasmatiche di tipranavir.
<b>Antiarritmici</b>		
<b>Amiodarone</b> <b>Bepiridil</b> <b>Chinidina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Sulla base di considerazioni teoriche, si può prevedere che tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, aumenti le concentrazioni di amiodarone, bepridil e chinidina.  Inibizione di CYP 3A4 da parte di Aptivus/r	L'uso contemporaneo di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con amiodarone, bepridil o chinidina è controindicato a causa di potenziali eventi gravi e/o pericolosi per la vita (vedere paragrafo 4.3).
<b>Flecainide</b> <b>Propafenone</b> <b>Metoprololo</b> (sommministrato in caso di insufficienza cardiaca) Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Sulla base di considerazioni teoriche, si può prevedere che Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, aumenti le concentrazioni di flecainide, propafenone e metoprololo.  Inibizione di CYP 3D6 da parte di tipranavir/r	L'uso contemporaneo di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con flecainide, propafenone o metoprololo è controindicato (vedere paragrafo 4.3).
<b>Antistaminici</b>		
<b>Astemizolo</b> <b>Terfenadina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Sulla base di considerazioni teoriche, si può prevedere che tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, aumenti le concentrazioni di astemizolo e terfenadina.  Inibizione di CYP 3A4 da parte di tipranavir/r	L'uso contemporaneo di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con astemizolo o terfenadina è controindicato a causa di potenziali eventi gravi e/o pericolosi per la vita (vedere paragrafo 4.3).
<b>Derivati dell'ergot</b>		
<b>Diidroergotamina</b> <b>Ergonovina</b> <b>Ergotamina</b> <b>Metilergonovina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Sulla base di considerazioni teoriche, si può prevedere che tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, aumenti le concentrazioni di diidroergotamina, ergonovina, ergotamina e metilergonovina.  Inibizione di CYP 3A4 da parte di tipranavir/r	L'uso contemporaneo di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con diidroergotamina, ergonovina, ergotamina o metilergonovina è controindicato a causa di potenziali eventi gravi e/o pericolosi per la vita (vedere paragrafo 4.3).





<b>Analoghi nucleosidici inibitori della DNA polimerasi</b>		
<b>Valaciclovir</b> 500 mg in dose singola	La co-somministrazione di valaciclovir, tipranavir e ritonavir a bassa dose non è associata ad effetti farmacocinetici clinicamente rilevanti.  Tipranavir: ↔ Valaciclovir: ↔	Valaciclovir ed Aptivus con ritonavir a bassa dose possono essere co-somministrati senza aggiustamento della dose.
<b>Antagonisti del recettore adrenergico alfa-1</b>		
<b>Alfuzosina</b>	Sulla base di considerazioni teoriche, la co-somministrazione di tipranavir con ritonavir a bassa dose e alfuzosina risulta in aumentate concentrazioni di alfuzosina e può comportare ipotensione.  Inibizione di CYP3A4 da parte di tipranavir/r.	L'uso concomitante di Aptivus, co-somministrato con ritonavir a bassa dose, con alfuzosina è controindicato.
<b>Altri</b>		
<b>Teofillina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Sulla base dei dati ricavati dallo studio cocktail in cui l'AUC della caffeina (substrato del CYP1A2) era diminuita del 43%, si può prevedere che l'associazione tipranavir con ritonavir può diminuire le concentrazioni di teofillina.  Induzione di CYP 1A2 da parte di tipranavir/r.	Le concentrazioni plasmatiche di teofillina devono essere monitorate durante le prime due settimane di co-somministrazione con Aptivus, somministrato con ritonavir a basso dosaggio, e, se necessario, la dose di teofillina deve essere incrementata.
<b>Desipramina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, può aumentare le concentrazioni di desipramina.  Inibizione di CYP 2D6 da parte di tipranavir/r.	Si raccomanda una riduzione del dosaggio ed un monitoraggio della concentrazione di desipramina.
<b>Digossina</b> 0,25 mg QD (ev)  <b>Digossina</b> 0,25 mg QD (po)	Prima dose tipranavir/r: Digossina C <sub>max</sub> ↔ Digossina AUC ↔  Steady-state tipranavir/r: Digossina C <sub>max</sub> ↓ 20% Digossina AUC ↔  Prima dose tipranavir/r: Digossina C <sub>max</sub> ↑ 93% Digossina AUC ↑ 91%  Inibizione transitoria di P-gp da parte di tipranavir/r, seguita da induzione di P-gp da parte di	Si raccomanda un monitoraggio delle concentrazioni sieriche di digossina fino al raggiungimento dello steady-state.

	<p>Aptivus/r allo steady-state.</p> <p>Steady-state tipranavir/r: Digossina <math>C_{max}</math> ↓ 38% Digossina AUC ↔</p>	
<p><b>Trazodone</b> Lo studio di interazione è stato condotto solo con ritonavir</p>	<p>In uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani, l'uso contemporaneo di ritonavir a basso dosaggio (200 mg due volte al giorno) con una singola dose di trazodone, ha provocato un aumento della concentrazione plasmatica di trazodone (aumento dell'AUC di 2,4 volte). In questo studio sono stati osservati eventi avversi quali nausea, capogiri, ipotensione e sincope in seguito alla somministrazione contemporanea di trazodone e ritonavir. Tuttavia, non è noto se l'associazione tipranavir/ritonavir possa causare un maggiore incremento dell'esposizione a trazodone.</p>	<p>L'associazione deve essere utilizzata con cautela e deve essere considerata una dose ridotta di trazodone.</p>
<p><b>Bupropione 150 mg BID</b></p>	<p>Bupropione <math>C_{max}</math> ↓ 51% Bupropione AUC ↓ 56%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>La diminuzione dei livelli plasmatici di bupropione è dovuta probabilmente all'induzione dell'attività di CYP 2B6 e di quella di UGT da parte di RTV.</p>	<p>Qualora non fosse possibile evitare la co-somministrazione con bupropione, è necessario effettuare un attento monitoraggio clinico per verificare l'efficacia del bupropione, e non bisogna superare il dosaggio raccomandato, nonostante l'induzione osservata.</p>
<p><b>Loperamide 16 mg QD</b></p>	<p>Loperamide <math>C_{max}</math> ↓ 61% Loperamide AUC ↓ 51%</p> <p>Meccanismo sconosciuto.</p> <p>Tipranavir <math>C_{max}</math> ↔ Tipranavir AUC ↔ Tipranavir <math>C_{min}</math> ↓ 26%</p>	<p>Uno studio di interazione farmacodinamica condotto su volontari sani ha dimostrato che la somministrazione di loperamide ed Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, non causa alcun cambiamento clinicamente rilevante della risposta respiratoria al diossido di carbonio. La rilevanza clinica della diminuzione della concentrazione plasmatica di loperamide non è nota.</p>

<p><b>Fluticasone propionato</b> Lo studio di interazione è stato condotto solo con ritonavir</p>	<p>In uno studio clinico in cui il ritonavir 100 mg capsule BID veniva somministrato in associazione a 50 µg di fluticasone propionato per via intranasale (4 volte al giorno) per 7 giorni in soggetti sani, i livelli plasmatici di fluticasone propionato sono significativamente aumentati mentre i livelli intrinseci di cortisolo sono diminuiti approssimativamente dell'86% (90% con un intervallo di confidenza di 82-89%). Si possono verificare effetti ancora più rilevanti quando il fluticasone propionato viene inalato. Sono stati riportati effetti sistemici da corticosteroidi incluso la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica nei pazienti trattati con ritonavir e fluticasone propionato somministrato per via intranasale o inalato; questo può accadere con altri corticosteroidi metabolizzati attraverso il sistema del P450 3A come ad esempio la budesonide.</p> <p>Non è noto se l'associazione di tipranavir con ritonavir possa causare un maggiore aumento dell'esposizione a fluticasone.</p>	<p>La somministrazione contemporanea di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e questi corticosteroidi non è raccomandata a meno che il potenziale beneficio di questo trattamento non superi il rischio di effetti sistemici derivanti dall'utilizzo di corticosteroidi (vedere paragrafo 4.4). Si deve considerare una riduzione della dose di glucocorticoidi seguita da un attento monitoraggio per verificare gli effetti sistemici e locali o il passaggio ad un glucocorticoide che non sia un substrato del CYP3A4 (ad. es. beclometasone). Inoltre, nel caso in cui venga sospesa la somministrazione di glucocorticoidi, si deve effettuare una diminuzione graduale della dose per un periodo più lungo. Gli effetti di un'elevata esposizione sistemica a fluticasone sui livelli plasmatici del ritonavir non sono ancora noti.</p>
---	---	---

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Contracezione in entrambi i sessi

Tipranavir interagisce negativamente con i contraccettivi orali. Pertanto durante il trattamento deve essere usato un altro metodo anticoncezionale efficace e sicuro (vedere paragrafo 4.5).

##### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di tipranavir in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Tipranavir deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto.

##### Allattamento

Analogamente con la raccomandazione che le madri infette da HIV non devono in nessun caso allattare al seno i propri figli per evitare il rischio di trasmissione post-natale dell'HIV, le madri devono sospendere l'allattamento al seno se stanno assumendo Aptivus.

## Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sulla fertilità. Gli studi preclinici condotti con tipranavir non hanno evidenziato alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

## **4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari**

In alcuni pazienti sono stati riportati senso di instabilità, sonnolenza e fatica; pertanto si raccomanda cautela quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari. Se i pazienti manifestano fatica, senso di instabilità o sonnolenza, devono evitare operazioni potenzialmente pericolose come guidare o utilizzare macchinari.

## **4.8 Effetti indesiderati**

### Riassunto del profilo di sicurezza

Tra le reazioni avverse riportate per Aptivus, le più comuni erano disturbi gastrointestinali quali diarrea e nausea come anche iperlipidemia. Le reazioni avverse più gravi includono compromissione epatica e tossicità epatica. L'emorragia intracranica (ICH) è stata osservata solo nell'esperienza successiva alla commercializzazione (vedere paragrafo 4.4).

Aptivus, somministrato insieme a ritonavir a basso dosaggio, è stato associato a significativa tossicità epatica. Negli studi di fase III RESIST, la frequenza dell'aumento delle transaminasi era significativamente superiore nel braccio trattato con tipranavir e ritonavir rispetto al braccio di confronto. Pertanto è necessario un attento monitoraggio dei pazienti trattati con Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio (vedere paragrafo 4.4).

Al momento sono disponibili dati limitati sull'uso di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, in pazienti affetti anche da epatite B o C. Pertanto Aptivus deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti anche da epatite B o C. Aptivus deve essere utilizzato in questa popolazione di pazienti solo se il beneficio atteso supera il rischio potenziale e con un aumentato monitoraggio clinico e di laboratorio.

### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La valutazione delle reazioni avverse riportate negli studi clinici sull'HIV-1 si basa sull'esperienza di tutti gli studi di fase II e III condotti su pazienti adulti trattati con dosi di 500 mg di tipranavir e 200 mg di ritonavir due volte al giorno (n=1.397) e sono di seguito elencate per classificazione per sistemi e organi secondo le seguenti categorie:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ), raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse associate ad Aptivus sulla base degli studi clinici e dell'esperienza successiva alla commercializzazione:

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
non comune	neutropenia, anemia, trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
non comune	ipersensibilità
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
comune	ipertrigliceridemia, iperlipidemia
non comune	anoressia, calo di appetito, calo di peso, iperamilasemia, ipercolesterolemia, diabete mellito, iperglicemia
raro	disidratazione

<b>Disturbi psichiatrici</b>	
non comune	insonnia, disturbi del sonno
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
comune	cefalea
non comune	senso di instabilità, neuropatia periferica, sonnolenza
raro	emorragia intracranica*
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
non comune	dispnea
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
molto comune	diarrea, nausea
comune	vomito, flatulenza, dolore addominale, distensione addominale, dispepsia
non comune	reflusso gastroesofageo, pancreatite
raro	aumento della lipasi
<b>Patologie epatobiliari</b>	
non comune	aumento di enzimi epatici (ALAT, ASAT), epatite citolitica, test di funzionalità epatica anormale (ALAT, ASAT), epatite tossica
raro	insufficienza epatica (incluso esito fatale), epatite, steatosi epatica, iperbilirubinemia
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
comune	rash
non comune	prurito, esantema
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	
non comune	mialgia, spasmi muscolari
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
non comune	insufficienza renale
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
comune	senso di fatica
non comune	piressia, sindrome simil influenzale, sensazione di malessere

\* vedere il paragrafo Descrizione delle reazioni avverse selezionate “Sanguinamento” per la fonte delle informazioni.

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

I seguenti aspetti di sicurezza clinica (epatotossicità, iperlipidemia, eventi di sanguinamento, rash) sono stati riscontrati con maggior frequenza tra i pazienti trattati con tipranavir e ritonavir rispetto ai pazienti, sottoposti al trattamento di confronto, negli studi RESIST, o sono stati osservati con la somministrazione di tipranavir e ritonavir. Il significato clinico di queste osservazioni non è stato completamente analizzato.

### *Epatotossicità*

Dopo 48 settimane di follow-up, la frequenza di alterazioni di Grado 3 o 4 delle ALAT e/o ASAT era superiore nei pazienti trattati con tipranavir e ritonavir rispetto ai pazienti del braccio di confronto (rispettivamente 10% e 3,4%). Analisi multivariate hanno dimostrato che ALAT o ASAT basali superiori a Grado 1 DAIDS e concomitanza di epatite B o C costituivano fattori di rischio per queste alterazioni. La maggior parte dei pazienti era in grado di continuare il trattamento con tipranavir e ritonavir.

### *Parametri metabolici*

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

### *Iperlipidemia*

Aumenti di Grado 3 o 4 dei trigliceridi sono occorsi più frequentemente nel braccio tipranavir con ritonavir rispetto al braccio di confronto. Alla settimana 48 le percentuali erano 25,2 % dei pazienti del braccio tipranavir con ritonavir e 15,6 % del braccio di confronto.

### *Sanguinamento*

Questa reazione avversa è stata identificata nel corso della vigilanza successiva alla commercializzazione, ma non è stata osservata negli studi clinici controllati, randomizzati (n=6.300). I partecipanti allo studio RESIST trattati con tipranavir e ritonavir tendevano a mostrare un maggior rischio di sanguinamento; alla settimana 24 il rischio relativo era 1,98 (95% CI= 1,03 - 2,12). Alla settimana 48 il rischio relativo era 1,27 (95% CI= 0,76 - 2,12). Non c'era una tendenza per gli eventi di sanguinamento e non sono state riscontrate differenze dei parametri di coagulazione nei gruppi di trattamento. Il significato di questo risultato deve essere ulteriormente monitorato.

Sono stati riportati casi fatali e non di emorragia intracranica nei pazienti in trattamento con tipranavir, molti dei quali presentavano altre condizioni mediche od erano in trattamento con medicinali che possono aver causato o contribuito allo sviluppo di tali eventi. Tuttavia in alcuni casi il ruolo di tipranavir non può essere escluso. In generale nei pazienti non è stato osservato un quadro anormale dei parametri ematologici o di coagulazione o predittivo dello sviluppo di emorragia intracranica. Pertanto attualmente non è indicato il controllo routinario dei parametri di coagulazione nella gestione dei pazienti in cura con Aptivus.

Già in passato era stato osservato un rischio aumentato di emorragia intracranica nei pazienti con HIV in stato avanzato/AIDS, come quelli in trattamento con Aptivus nel corso degli studi clinici.

### *Rash*

Uno studio di interazione tra tipranavir, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e etinil estradiolo/noretindrone condotto in donne, ha dimostrato un'elevata frequenza di rash non grave. Negli studi RESIST, il rischio di rash era simile tra il braccio tipranavir con ritonavir e il braccio di confronto (rispettivamente 16,3 % verso 12,5 %; vedere paragrafo 4.4). Nel programma di sviluppo clinico di tipranavir non sono stati riportati casi di sindrome di Stevens-Johnson o di Necrolisi Tossica Epidermica.

### *Alterazioni dei risultati di laboratorio*

Le frequenze delle alterazioni cliniche di laboratorio marcate (Grado 3 o 4) riportate in almeno il 2% dei pazienti appartenenti ai bracci trattati con tipranavir e ritonavir negli studi clinici di fase III (RESIST-1 e RESIST-2) dopo 48 settimane sono state aumento delle ASAT (6,1%), aumento delle ALAT (9,7%), aumento di amilasi (6,0%), aumento di colesterolo (4,2%), aumento di trigliceridi (24,9%) e diminuzione della conta di globuli bianchi (5,7%).

Con gli inibitori della proteasi sono stati riportati aumento della creatin fosfochinasi, mialgia, miosite e raramente rabdomiolisi, particolarmente in associazione con gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa.

Nei pazienti infetti da HIV con grave immunodeficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria alle infezioni

opportunistiche asintomatiche o residue. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4). Negli studi RESIST sono state osservate infezioni dovute alla riattivazione dei virus dell'herpes simplex e dell'herpes zoster.

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

In uno studio clinico in aperto, di dose-finding con tipranavir e ritonavir (Studio 1182.14), 28 bambini di età pari o superiore a 12 anni hanno assunto Aptivus capsule. In generale le reazioni avverse erano state simili a quelle riscontrate negli adulti, ad eccezione di vomito, rash e piressia che erano riportate con maggior frequenza nei bambini che negli adulti. Le reazioni avverse di entità moderata o grave più frequentemente riportate alla settimana 48 di analisi sono di seguito riportate.

**Reazioni avverse moderate o gravi più frequentemente riportate nei pazienti di età pediatrica compresa tra 12 e 18 anni che hanno assunto Aptivus capsule (riportate in 2 o più bambini, Studio 1182.14, settimana 48 di analisi, Full Analysis Set).**

<b>Pazienti totali trattati (N)</b>	<b>28</b>
<b>Eventi [N(%)]</b>	
Vomito/conato	3 (10,7)
Nausea	2 (7,1)
Dolore addominale <sup>1</sup>	2 (7,1)
Rash <sup>2</sup>	3 (10,7)
Insonnia	2 (7,1)
Aumento delle ALAT	4 (14,3)

<sup>1</sup> Include dolore addominale (N=1) e dispepsia (N=1).

<sup>2</sup> Rash consiste in uno o più dei termini preferiti per rash, eruzione dovuta al farmaco, rash maculare, rash papulare, eritema, rash maculo-papulare, rash pruriginoso, e orticaria

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Le esperienze di sovradosaggio di tipranavir nell'uomo sono molto limitate. Non sono noti segni e sintomi specifici di sovradosaggio. Generalmente dal sovradosaggio può risultare un aumento della frequenza ed una maggior gravità delle reazioni avverse.

Non esiste antidoto noto per il sovradosaggio di tipranavir. Il trattamento del sovradosaggio deve consistere in misure di supporto generali, incluso il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente. Se indicato, l'eliminazione di tipranavir non assorbito deve essere ottenuta provocando vomito o con lavanda gastrica. Si può anche ricorrere alla somministrazione di carbone attivo come aiuto nella rimozione del farmaco non assorbito. Poiché tipranavir si lega fortemente alle proteine, è improbabile che la dialisi sia utile per una rimozione significativa del farmaco.



## 5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

### 5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitori delle proteasi, codice ATC: J05AE09

#### Meccanismo d'azione

Il virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) codifica una aspartil proteasi che è essenziale per la suddivisione e maturazione dei precursori delle proteine virali. Tipranavir è un inibitore non-peptidico della proteasi dell'HIV-1 che inibisce la replicazione virale prevenendo la maturazione delle particelle virali.

#### Attività antivirale *in vitro*

Tipranavir inibisce la replicazione nei ceppi di laboratorio dell'HIV-1 e negli isolati clinici in modelli acuti di infezione delle cellule T, con un valore di concentrazione efficace al 50% e al 90% (EC<sub>50</sub> e EC<sub>90</sub>) compresa rispettivamente tra 0,03 e 0,07 µM (18-42 ng/ml) e tra 0,07 e 0,18 µM (42-108 ng/ml). Tipranavir dimostra attività antivirale *in vitro* contro un ampio gruppo di HIV-1 appartenenti al sottotipo M non-clade B (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Gli isolati del gruppo O e dell'HIV-2 mostrano una ridotta suscettibilità a tipranavir *in vitro* con valori di EC<sub>50</sub> compresi tra 0,164-1 µM e 0,233-0,522 µM rispettivamente. Gli studi di legame proteico hanno dimostrato che l'attività antivirale di tipranavir diminuisce mediamente di 3,75 volte in presenza di siero umano.

#### Resistenza

Lo sviluppo della resistenza a tipranavir *in vitro* è lento e complesso. In un particolare test di resistenza *in vitro*, dopo 9 mesi è stato selezionato un ceppo HIV-1 che era 87 volte resistente a tipranavir e conteneva 10 mutazioni della proteasi: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V come anche una mutazione della gag poliproteina al sito di divisione CA/P2. Esperimenti di genetica inversa hanno dimostrato che era necessaria la presenza di 6 mutazioni nella proteasi (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) per conferire una resistenza > a 10 volte a tipranavir mentre il genotipo pieno a 10 mutazioni conferiva una resistenza di 69 volte a tipranavir. *In vitro* esiste una correlazione inversa fra il grado di resistenza a tipranavir e la capacità dei virus di replicarsi. I virus ricombinanti che mostrino una resistenza a tipranavir ≥ 3 volte crescono a meno dell'1% della velocità rilevata per un ceppo HIV-1 selvaggio nelle stesse condizioni. I virus resistenti a tipranavir che emergono *in vitro* dai ceppi HIV-1 selvaggi mostrano una suscettibilità ridotta agli inibitori della proteasi amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir e ritonavir, ma rimangono sensibili a saquinavir.

Attraverso una serie di analisi di regressione a gradi multipli del genotipo basale e durante il trattamento in tutti gli studi clinici, 16 aminoacidi sono stati associati alla ridotta suscettibilità a tipranavir e/o ridotta risposta della carica virale dopo 48 settimane: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D e 84V. Gli isolati clinici che mostravano un calo della suscettibilità a tipranavir ≥ 10 volte contenevano otto o più mutazioni associate a tipranavir. Negli studi clinici di fase II e III, 276 pazienti sottoposti a test del genotipo in corso di trattamento hanno dimostrato che le mutazioni predominanti che sorgono con il trattamento con tipranavir sono L33F/I/V, V82T/L, e I84V. La combinazione di tutti e tre è solitamente richiesta per la suscettibilità ridotta. Le mutazioni alla posizione 82 avvengono attraverso due percorsi: uno dalla mutazione pre-esistente 82A selettiva per 82T, l'altra dal tipo selvaggio 82V selettiva per 82L.

#### Resistenza crociata

Tipranavir mantiene una significativa attività antivirale (resistenza < 4 volte) contro la maggior parte degli isolati clinici dell'HIV-1 caratterizzati da una ridotta suscettibilità dopo il trattamento con gli inibitori della proteasi attualmente approvati: amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir e saquinavir. Una resistenza a tipranavir maggiore di 10 volte non è comune (<2,5% degli

isolati testati) in virus ottenuti da pazienti con elevata esperienza ai trattamenti che abbiano assunto più inibitori peptidici della proteasi.

#### Valutazione dell'elettrocardiogramma

L'effetto di tipranavir con ritonavir a bassa dose sull'intervallo QTcF è stato misurato in uno studio in cui 81 soggetti sani hanno ricevuto i seguenti trattamenti due volte al giorno per 2,5 giorni: tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir ad una dose superiore a quella terapeutica (750/200 mg), e placebo/ritonavir (-/200 mg). Dopo l'aggiustamento rispetto al basale e al placebo, la massima variazione della media QTcF era di 3.2 ms (unilaterale al 95% CI superiore: 5.6 ms) per la dose da 500/200 mg e di 8.3 ms (unilaterale al 95% CI superiore: 10.8 ms) per la dose superiore a quella terapeutica da 750/200 mg. Quindi tipranavir alla dose terapeutica con ritonavir a bassa dose non ha prolungato l'intervallo QTc, ma può farlo alla dose superiore a quella terapeutica.

#### Dati di farmacodinamica clinica

Questa indicazione si basa sui risultati di due studi di fase III, effettuati in pazienti adulti precedentemente pluritrattati (numero mediano di agenti antiretrovirali già utilizzati uguale a 12) con virus resistente agli inibitori della proteasi e di uno studio di fase II che ha valutato la farmacocinetica, la sicurezza e l'efficacia di Aptivus in pazienti adolescenti di età compresa fra 12 e 18 anni in maggior parte già trattati in precedenza.

I seguenti dati clinici derivano da una analisi dei dati a 48 settimane ottenuti dagli studi in corso (RESIST-1 e RESIST-2) che misurano gli effetti sui livelli plasmatici di HIV RNA e sulla conta delle cellule CD4. RESIST-1 e RESIST-2 sono studi in corso, randomizzati, in aperto, multicentrici effettuati in pazienti HIV positivi già trattati con le tre classi di farmaci antiretrovirali e valutano il trattamento con 500 mg di tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio 200 mg; (due volte al giorno), più un regime di base ottimizzato (OBR) definito in modo individuale per ogni paziente in base al test di resistenza genotipica e alla storia del paziente. Il regime di confronto includeva un PI potenziato da ritonavir (anche questo definito su base individuale) più un OBR. Il PI potenziato da ritonavir è stato scelto tra saquinavir, amprenavir, indinavir o lopinavir/ritonavir.

Tutti i pazienti avevano ricevuto almeno due trattamenti antiretrovirali contenenti PI ed erano in fallimento virologico al trattamento con PI al momento dell'arruolamento nello studio. Doveva essere presente almeno una mutazione primaria del gene della proteasi tra 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V o 90M al basale, con non più di due mutazioni ai codoni 33, 82, 84 o 90.

Dopo 8 settimane, i pazienti nel braccio di confronto che rispondevano ai criteri definiti del protocollo di mancanza iniziale di risposta virologica avevano la possibilità di sospendere il trattamento e passare a tipranavir con ritonavir in uno studio separato di roll-over.

I 1.483 pazienti inclusi nell'analisi primaria avevano un'età mediana di 43 anni (intervallo 17-80), l'86% erano maschi, il 75% bianchi, il 13% neri e l'1% asiatici. Nel braccio di tipranavir e in quello del regime di confronto la conta di cellule CD4 mediana basale era rispettivamente di 158 e 166 cellule/mm<sup>3</sup>, (intervallo 1-1.893 e 1-1.184 cellule/mm<sup>3</sup>); l'HIV-1 RNA plasmatico mediano basale era rispettivamente di 4,79 e 4,80 log<sub>10</sub> copie/ml (intervallo 2,34-6,52 e 2,01-6,76 log<sub>10</sub> copie/ml).

I pazienti erano stati trattati in precedenza con una media di 6 NRTIs, 1 NNRTI e 4 PIs. In entrambi gli studi un totale del 67% dei virus dei pazienti era resistente ed il 22% era potenzialmente resistente ai PIs di confronto pre-selezionati. Un totale del 10% dei pazienti aveva utilizzato in precedenza enfuvirtide. I pazienti mostravano isolati basali di HIV-1 con una mediana di 16 mutazioni del gene della proteasi dell'HIV-1, inclusa una media di 3 mutazioni primarie del gene della proteasi D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V e L90M. Riguardo alle mutazioni ai codoni 33, 82, 84 e 90 circa il 4% non presentava mutazioni, il 24% presentava mutazioni ai codoni 82 (meno del 1% dei pazienti presentava la mutazione V82L) e 90, il 18% presentava mutazioni ai codoni 84 e 90 ed il 53% aveva almeno una mutazione chiave al codone 90. Un paziente nel braccio in trattamento con tipranavir aveva quattro mutazioni. Inoltre la maggior parte dei partecipanti aveva sviluppato mutazioni associate sia alla resistenza a NRTI che a NNRTI. La sensibilità fenotipica basale è stata

valutata in 454 isolati basali di pazienti. Si è verificata un calo medio della suscettibilità di 2 volte il tipo selvaggio (WT) per tipranavir, 12 volte il WT per amprenavir, 55 volte il WT per atazanavir, 41 volte il WT per indinavir, 87 volte il WT per lopinavir, 41 volte il WT per nelfinavir, 195 volte il WT per ritonavir e 20 volte il WT per saquinavir.

La risposta combinata al trattamento alla settimana 48 (endpoint composito definito come pazienti con diminuzione confermata di RNA virale  $\geq 1$  log rispetto al valore iniziale e senza evidenza di fallimento del trattamento) per entrambi gli studi è stata del 34% nel braccio tipranavir con ritonavir e del 15% nel braccio di confronto. La risposta al trattamento è presentata nella tabella sottostante per tutta la popolazione (è indicato l'uso di enfurvitide), e dettagliata per strati di PI per il sottogruppo di pazienti con ceppi genotipicamente resistenti.

**Risposta\* al trattamento alla settimana 48 (dati cumulati degli studi RESIST-1 e RESIST-2 in pazienti già trattati)**

Studio RESIST	Tipranavir/RTV		CPI/RTV**		valore di p
	n (%)	N	n (%)	N	
<b>Popolazione totale</b>					
FAS	255 (34,2)	746	114 (15,5)	737	<0,0001
PP	171 (37,7)	454	74 (17,1)	432	<0,0001
<b>- con ENF (FAS)</b>	85 (50,0)	170	28 (20,7)	135	<0,0001
<b>- senza ENF (FAS)</b>	170 (29,5)	576	86 (14,3)	602	<0,0001
<b>Genotipicamente Resistente</b>					
<b>LPV/rtv</b>					
FAS	66 (28,9)	228	23 (9,5)	242	<0,0001
PP	47 (32,2)	146	13 (9,1)	143	<0,0001
<b>APV/rtv</b>					
FAS	50 (33,3)	150	22 (14,9)	148	<0,0001
PP	38 (39,2)	97	17 (18,3)	93	0,0010
<b>SQV/rtv</b>					
FAS	22 (30,6)	72	5 (7,0)	71	<0,0001
PP	11 (28,2)	39	2 (5,7)	35	0,0650
<b>IDV/rtv</b>					
FAS	6 (46,2)	13	1 (5,3)	19	0,0026
PP	3 (50,0)	6	1 (7,1)	14	0,0650

\* Endpoint composito definito come pazienti con una diminuzione confermata di 1 log di RNA rispetto al valore iniziale e senza evidenza di fallimento del trattamento

\*\* PI/RTV di confronto: LPV/r 400 mg/100 mg due volte al giorno (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg due volte al giorno (n=23), SQV/r 1.000 mg/100 mg due volte al giorno o 800 mg/200 mg due volte al giorno (n=162), APV/r 600 mg/100 mg due volte al giorno (n=194)

ENF Enfuvirtide; FAS Serie Completa di Analisi; PP Per Protocollo; APV/rtv Amprenavir/ritonavir; IDV/rtv Indinavir/ritonavir; LPV/rtv Lopinavir/ritonavir; SQV Saquinavir/ritonavir

Il tempo mediano al fallimento del trattamento combinato a 48 settimane per entrambi gli studi è stato di 115 giorni nel braccio tipranavir con ritonavir e 0 giorni nel braccio di confronto (nessuna risposta al trattamento è stata imputata al giorno 0).

Durante le 48 settimane di trattamento, la percentuale di pazienti nel braccio tipranavir con ritonavir rispetto al confronto PI/ritonavir con RNA dell'HIV-1 < 400 copie/ml era rispettivamente del 30% e del 14%, e con RNA dell'HIV-1 < 50 copie/ml era rispettivamente del 23% e del 10%. Tra tutti i pazienti randomizzati e trattati, la variazione mediana dai valori iniziali dell'RNA dell'HIV-1 all'ultima misurazione fino alla settimana 48 era -0,64 log<sub>10</sub> copie/ml nei pazienti in trattamento con tipranavir e ritonavir rispetto a -0,22 log<sub>10</sub> copie/ml nel gruppo di confronto trattato con PI/ritonavir.

Tra tutti i pazienti randomizzati e trattati, la variazione mediana dai valori iniziali della conta delle cellule CD4+ all'ultima misurazione fino alla settimana 48 era + 23 cellule/mm<sup>3</sup> nei pazienti in trattamento con tipranavir e ritonavir (N=740) rispetto a + 4 cellule/mm<sup>3</sup> nel gruppo confronto trattato con PI/ritonavir (N=727).

La superiorità di tipranavir, somministrato in associazione a bassi dosaggi di ritonavir, rispetto al braccio di confronto inibitore della proteasi/ritonavir è stata osservata per tutti i parametri di efficacia alla settimana 48. Non è stato dimostrato che tipranavir sia superiore a questi inibitori della proteasi associati a ritonavir di confronto, in pazienti che ospitano ceppi suscettibili a questi inibitori della proteasi. I dati ottenuti dagli studi RESIST dimostrano anche che tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, determina una migliore risposta al trattamento alla settimana 48 quando la terapia OBR contiene agenti antiretrovirali con mantenuta sensibilità virale al test genotipico (es. enfuvirtide).

Al momento non sono disponibili dati da studi controllati che valutino l'effetto di tipranavir sulla progressione clinica dell'HIV.

#### Popolazione pediatrica

I pazienti pediatrici, positivi all'HIV di età compresa tra 2 e 18 anni, sono stati valutati in uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico (studio 1182.14). I pazienti che dovevano avere una carica virale di HIV-1 RNA al basale di almeno 1.500 copie/ml, erano stratificati per età (2 a < 6 anni, 6 a < 12 anni e 12 a 18 anni) e randomizzati a ricevere uno dei seguenti regimi posologici di tipranavir con ritonavir: la dose di 375 mg/m<sup>2</sup>/150 mg/m<sup>2</sup> era confrontata con la dose di 290 mg/m<sup>2</sup>/115 mg/m<sup>2</sup> in aggiunta ad una terapia ottimizzata con due medicinali non inibitori della proteasi selezionati in base ai risultati del test di resistenza genotipica basale. Tutti i pazienti hanno inizialmente assunto Aptivus soluzione orale. I pazienti pediatrici che avevano almeno 12 anni e ricevevano la dose massima di 500 mg/200 mg due volte al giorno potevano, dal giorno 28 dello studio, passare a Aptivus capsule. Lo studio ha valutato i dati di farmacocinetica, sicurezza e tollerabilità come anche le risposte viro-immunologiche nelle 48 settimane di trattamento.

Non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza di Aptivus capsule in bambini con meno di 12 anni di età. Poiché Aptivus capsule e soluzione orale non sono bioequivalenti, i risultati ottenuti con la soluzione orale non possono essere trasferiti alle capsule (vedere anche paragrafo 5.2). Nei pazienti con una superficie corporea inferiore a 1,33 m<sup>2</sup> non si può ottenere un appropriato aggiustamento posologico con le capsule.

Le caratteristiche basali e i risultati di efficacia alla settimana 48 di trattamento per i pazienti pediatrici trattati con Aptivus capsule sono elencati nella tabella seguente. Sono riportati i dati relativi ai 29 pazienti che sono passati alle capsule durante le prime 48 settimane. A causa delle limitazioni del disegno dello studio (ad es. switch non randomizzato consentito in accordo alla decisione paziente/medico), ogni confronto fra i pazienti trattati con le capsule e i pazienti trattati con la soluzione orale non è significativo.

## Caratteristiche basali per i pazienti di 12 – 18 anni che prendevano le capsule

Variabile		Valore
Numero di Pazienti		29
Età-Mediana (anni)		15,1
Sesso	% Maschi	48,3%
Razza	% Bianchi	69,0%
	% Neri	31,0%
	% Asiatici	0,0%
HIV-1 RNA basale (log <sub>10</sub> copie/ml)	Mediana (Min – Max)	4,6 (3,0 – 6,8)
	% con VL > 100.000 copie/ml	27,6%
CD4+ basali (cellule/mm <sup>3</sup> )	Mediana (Min – Max)	330 (12 – 593)
	% ≤ 200	27,6%
% basale di cellule CD4+	Mediana (Min – Max)	18,5% (3,1% – 37,4%)
ADI* precedente	% con Categoria C	29,2%
Storia del trattamento	% con ogni ARV	96,6%
	Mediana # precedente NRTIs	5
	Mediana # precedente NNRTIs	1
	Mediana # precedente PIs	3

\* AIDS che definisce la malattia

## Risultati di efficacia alla settimana 48 per i pazienti di 12 – 18 anni che prendevano le capsule

Endpoint	Risultato
Numero di pazienti	29
Endpoint primario di efficacia: % con VL < 400	31,0%
Variazione mediana dal basale nel log <sub>10</sub> HIV-1 RNA (copie/ml)	-0,79
Variazione mediana dal basale nella conta delle cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> )	39
Variazione mediana dal basale nella % delle cellule CD4+	3%

### Analisi della resistenza a tipranavir in pazienti già sottoposti a trattamento

Negli studi RESIST la percentuale di risposta al trattamento con tipranavir e ritonavir è stata valutata in funzione del genotipo e fenotipo basale a Tipranavir. Sono state valutate le relazioni tra suscettibilità fenotipica al basale; mutazioni primarie agli inibitori della proteasi (PI); mutazioni della proteasi ai codoni 33, 82, 84 e 90; mutazioni associate a resistenza a tipranavir e risposta alla terapia a tipranavir con ritonavir.

È da notare che i pazienti arruolati negli studi RESIST presentavano un pattern mutazionale al basale di almeno una mutazione primaria al gene della proteasi ai codoni 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V o 90M e non più di due mutazioni ai codoni 33, 82, 84 o 90.

Sono state effettuate le seguenti osservazioni:

- *Mutazioni primarie agli inibitori della proteasi (PI)*

Sono state condotte analisi per valutare la risposta virologica in funzione del numero di mutazioni primarie ai PI (qualsiasi variazione della proteasi ai codoni 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 e 90) presenti al basale. Le percentuali di risposta erano maggiori tra i pazienti trattati con tipranavir e ritonavir rispetto ai pazienti trattati con l'inibitore della proteasi di confronto, associato a ritonavir, sia nei pazienti che associavano enfuvirtide che in quelli non trattati con enfuvirtide. Tuttavia in alcuni pazienti che non associavano enfuvirtide l'attività antivirale iniziava tra la settimana 4 e la settimana 8.

- *Mutazioni ai codoni della proteasi 33, 82, 84 e 90*

Una ridotta risposta virologica era osservata nei pazienti infetti con ceppi virali che presentavano due o più mutazioni ai codoni della proteasi 33, 82, 84 o 90 e non associavano il trattamento con enfuvirtide.

- *Mutazioni associate a resistenza a Tipranavir*

La risposta virologica alla terapia con tipranavir e ritonavir è stata valutata utilizzando un punteggio mutazionale relativo al genotipo basale dei pazienti arruolati negli studi RESIST 1 e RESIST 2. Questo punteggio (ottenuto valutando i 16 aminoacidi associati a ridotta suscettibilità a tipranavir e/o ridotta risposta virologica: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54°/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D, e 84V) è stato applicato alle sequenze della proteasi virale al basale. È stata dimostrata una correlazione tra punteggio mutazionale di tipranavir e risposta al trattamento con tipranavir e ritonavir dopo 48 settimane di trattamento.

Questo punteggio è stato ottenuto da una selezionata popolazione di pazienti RESIST che, come criterio di inclusione, presentavano specifiche mutazioni; pertanto l'estrapolazione ad una popolazione più ampia richiede cautela.

Alla settimana 48 una maggiore percentuale di pazienti trattati con tipranavir e ritonavir ha ottenuto una risposta al trattamento rispetto al gruppo di confronto trattato con un inibitore della proteasi/ritonavir con quasi tutte le possibili combinazioni del profilo di resistenza genotipico (vedere tabella sotto riportata).

**Proporzione di pazienti che rispondono al trattamento alla settimana 48 (risposta confermata dalla riduzione della carica virale al basale  $\geq 1 \log_{10}$  copie/ml), in funzione del numero di mutazioni basali a tipranavir e all'uso di enfuvirtide nella popolazione RESIST.**

	ENF Naïve	No ENF naïve*
Numero di mutazioni a TPV**	TPV/r	TPV/r
0-1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
$\geq 5$	47%	13%
Tutti i pazienti	61%	29%

\*Include tutti i pazienti che non hanno ricevuto ENF e quelli che erano già in trattamento e hanno continuato ENF

\*\* Mutazioni della proteasi alle posizioni L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D o I84V  
ENF Enfuvirtide; TPV/r Tipranavir con ritonavir

Evidenti riduzioni dell'HIV1-RNA fino alla settimana 48 erano maggiormente osservate nei pazienti che ricevevano tipranavir con ritonavir ed erano naïve all'enfuvirtide. Nei pazienti trattati con tipranavir e ritonavir senza l'associazione con enfuvirtide è stata osservata una minore percentuale di risposta a 48 settimane, dovuta alla mancata associazione di enfuvirtide (vedere tabella sotto riportata).

### Riduzione media della carica virale dal basale alla settimana 48 in funzione del numero di mutazioni a tipranavir e all'uso di enfuvirtide nei pazienti RESIST

	ENF Naïve	No ENF naïve*
Numero di mutazioni a TPV**	TPV/r	TPV/r
0- 1	-2,3	-1,6
2	-2,1	-1,1
3	-2,4	-0,9
4	-1,7	-0,8
≥ 5	-1,9	-0,6
Tutti i pazienti	-2,0	-1.0

\* Include tutti i pazienti che non hanno ricevuto ENF e quelli che erano già in trattamento e hanno continuato ENF

\*\* Mutazioni della proteasi alle posizioni L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D o I84V  
ENF Enfuvirtide; TPV/r Tipranavir con ritonavir

#### - Resistenza fenotipica a Tipranavir

L'aumento della suscettibilità fenotipica basale a tipranavir si correla con ridotta risposta virologica. Isolati con valori basali tra >0 e 3 sono considerati suscettibili, isolati tra 3 e 10 mostrano una ridotta suscettibilità e isolati con valori basali >10 sono resistenti.

Conclusioni relative alla rilevanza di particolari mutazioni o profili mutazionali sono soggette a modifiche per l'aggiunta di nuovi dati. Si consiglia di consultare sempre un sistema aggiornato di interpretazione per l'analisi dei risultati dei test di resistenza.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Per raggiungere le concentrazioni plasmatiche efficaci di tipranavir e un regime che preveda la somministrazione due volte al giorno è essenziale l'associazione a bassi dosaggi di ritonavir (vedere paragrafo 4.2). Ritonavir agisce inibendo il CYP3A del citocromo epatico P450, la glicoproteina P (P-gp) della pompa di efflusso intestinale e probabilmente anche il CYP3A del citocromo intestinale P450. Come dimostrato in una valutazione dose-ranging condotta in 113 volontari maschi e femmine HIV negativi, ritonavir aumenta l'AUC<sub>0-12h</sub>, C<sub>max</sub> e C<sub>min</sub> e diminuisce la clearance di tipranavir. Tipranavir 500 mg somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio (200 mg; due volte al giorno) è stato associato ad un aumento di 29 volte delle concentrazioni plasmatiche minime di tipranavir allo stato di equilibrio stazionario al mattino, media geometrica rispetto a tipranavir 500 mg somministrato due volte al giorno senza ritonavir.

#### Assorbimento

L'assorbimento di tipranavir nell'uomo è limitato, sebbene non sia disponibile una quantificazione assoluta dell'assorbimento. Tipranavir è un substrato per la P-gp, un debole inibitore della P-gp e sembra essere anche un potente induttore della P-gp. I dati suggeriscono che, sebbene ritonavir sia un inibitore della P-gp, l'effetto netto di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, allo

steady-state del dosaggio proposto sia di induzione della P-gp. Le concentrazioni plasmatiche massime sono raggiunte entro 1 – 5 ore dopo la somministrazione in funzione del dosaggio utilizzato. Dopo somministrazioni ripetute, le concentrazioni plasmatiche di tipranavir sono più basse di quanto prevedibile dai dati di somministrazione singola, presumibilmente a causa dell'induzione dell'enzima epatico. Nella maggior parte dei soggetti lo steady-state è raggiunto dopo 7 giorni di trattamento. Tipranavir in associazione a ritonavir a bassi dosaggi mostra una farmacocinetica lineare allo steady-state.

La somministrazione di Aptivus capsule 500 mg due volte al giorno in associazione con 200 mg di ritonavir due volte al giorno per un periodo compreso tra 2 e 4 settimane senza restrizioni alimentari ha prodotto una concentrazione plasmatica massima media ( $C_{max}$ ) di  $94,8 \pm 22,8 \mu\text{M}$  per le pazienti ( $n=14$ ) e  $77,6 \pm 16,6 \mu\text{M}$  per i pazienti ( $n=106$ ) raggiunta circa 3 ore dopo la somministrazione. Il valore medio della concentrazione minima prima della somministrazione mattutina allo "steady-state" era pari a  $41,6 \pm 24,3 \mu\text{M}$  per le pazienti e  $35,6 \pm 16,7 \mu\text{M}$  per i pazienti. L'AUC di tipranavir a intervalli di somministrazione di 12 ore era mediamente  $851 \pm 309 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  ( $CL=1,15 \text{ l/h}$ ) per le pazienti e  $710 \pm 207 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  ( $CL=1,27 \text{ l/h}$ ) per i pazienti. Le emivite erano mediamente comprese tra 5,5 (femmine) e 6,0 ore (maschi).

#### Effetti del cibo sull'assorbimento orale

Il cibo migliora la tollerabilità di tipranavir con ritonavir. Pertanto Aptivus, associato a ritonavir a basso dosaggio, deve essere somministrato con il cibo.

L'assorbimento di tipranavir in associazione a ritonavir a bassi dosaggi è ridotto in presenza di antiacidi (vedere paragrafo 4.5).

#### Distribuzione

Tipranavir si lega in modo elevato alle proteine plasmatiche (>99,9%). Nei campioni clinici prelevati da volontari sani e soggetti HIV-1 positivi che ricevevano tipranavir senza ritonavir, la frazione media di tipranavir non legata presente nel plasma era simile in entrambe le popolazioni (volontari sani  $0,015\% \pm 0,006\%$ ; soggetti HIV positivi  $0,019\% \pm 0,076\%$ ). Le concentrazioni plasmatiche totali in questi campioni erano comprese tra 9 e  $82 \mu\text{M}$ . La frazione non legata di tipranavir sembrava essere indipendente dalla concentrazione totale del farmaco in questo intervallo di concentrazione.

Non sono stati effettuati studi per determinare la distribuzione di tipranavir nel fluido cerebrospinale o nello sperma.

#### Biotrasformazione

Gli studi *in vitro* sul metabolismo effettuati in microsomi epatici umani indicano che il CYP3A4 è l'isoforma CYP predominante coinvolto nel metabolismo del tipranavir.

La clearance orale di tipranavir decresceva dopo l'aggiunta di ritonavir il che può significare una ridotta clearance di primo passaggio della sostanza al tratto gastrointestinale e al fegato.

Il metabolismo di tipranavir in presenza di bassi dosaggi di ritonavir è minimo. In uno studio condotto sull'uomo con  $^{14}\text{C}$ -tipranavir (500 mg di  $^{14}\text{C}$ -tipranavir con 200 mg di ritonavir, due volte al giorno), tipranavir immutato era predominante ed ammontava al 98,4% o più della radioattività plasmatica totale circolante 3, 8 o 12 ore dopo la somministrazione. Sono stati trovati nel plasma solo alcuni metaboliti, tutti presenti in tracce (0,2% o meno della radioattività plasmatica). Nelle feci tipranavir immutato rappresentava la maggior parte della radioattività fecale (79,9% della radioattività fecale). Il metabolita fecale più abbondante, pari al 4,9% della radioattività fecale (3,2% della dose) era un idrossimetabolita di tipranavir. Nelle urine tipranavir immutato era stato trovato in tracce (0,5% della radioattività delle urine). Il metabolita urinario più abbondante pari all'11% della radioattività urinaria (0,5% della dose) era un glucuronide coniugato di tipranavir.



### Eliminazione

La somministrazione di <sup>14</sup>C-tipranavir a soggetti (n = 8) che ricevevano 500 mg di tipranavir con 200 mg di ritonavir due volte al giorno dosato allo steady-state dimostrava che la maggior radioattività (mediana 82,3%) era escreta nelle feci, mentre solo una mediana del 4,4% della dose radioattiva somministrata era recuperata nelle urine. Inoltre la maggior radioattività (56%) è stata escreta tra 24 e 96 ore dopo la somministrazione. L'emivita effettiva media di eliminazione di tipranavir con ritonavir in volontari sani (n=67) e in pazienti adulti infetti da HIV (n=120) è stata rispettivamente di circa 4,8 e 6,0 ore allo steady-state a seguito di una dose di 500 mg/200 mg due volte al giorno al giorno con un pasto leggero.

### Popolazioni speciali

Sebbene i dati ad oggi disponibili siano limitati per consentire un'analisi definitiva, suggeriscono che il profilo di farmacocinetica è immutato negli anziani e confrontabile tra le razze. Al contrario, la valutazione delle concentrazioni plasmatiche minime di tipranavir allo steady-state, 10-14 ore dopo la somministrazione, negli studi RESIST-1 e RESIST-2, ha dimostrato che generalmente le donne presentavano concentrazioni di tipranavir più alte rispetto agli uomini. Dopo 4 settimane di 500 mg di Aptivus con 200 mg di ritonavir (due volte al giorno), la concentrazione plasmatica minima di tipranavir, valore mediano, era 43,9 µM per le donne e 31,1 µM per gli uomini. Questa differenza delle concentrazioni non richiede un aggiustamento posologico.

### *Compromissione renale*

La farmacocinetica di tipranavir non è stata studiata in pazienti con disfunzione renale. Tuttavia, poiché la clearance renale di tipranavir è trascurabile, non è atteso un calo della clearance globale nei pazienti con disfunzione renale.

### *Compromissione epatica*

In uno studio che confrontava 9 pazienti con alterazioni epatiche lievi (classe A di Child-Pugh) a 9 controlli, la disponibilità farmacocinetica di dosi singole e multiple di tipranavir e ritonavir era aumentata in pazienti con alterazioni epatiche, ma sempre all'interno dell'intervallo osservato negli studi clinici. Non è richiesto alcun aggiustamento posologico in pazienti con alterazioni epatiche lievi, ma i pazienti devono essere strettamente controllati (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

L'influenza di alterazioni epatiche moderate (classe B di Child-Pugh) o gravi (classe C di Child-Pugh) sulla farmacocinetica di dosi multiple sia di tipranavir che di ritonavir non è stata valutata finora. Tipranavir è controindicato in caso di alterazioni epatiche moderate o gravi (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

### *Popolazione pediatrica*

La soluzione orale ha mostrato possedere una maggiore biodisponibilità rispetto alla formulazione capsule molli.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi di tossicità animale sono stati effettuati con tipranavir da solo in topi, ratti e cani e in associazione con ritonavir (rapporto peso a peso 3,75:1) in ratti e cani. Gli studi con l'associazione tipranavir e ritonavir non hanno rivelato nessun ulteriore effetto tossicologico quando confrontati con gli effetti osservati negli studi di tossicità di tipranavir da solo.

Gli effetti predominanti delle somministrazioni ripetute di tipranavir in tutte le specie in cui sono stati eseguiti studi di tossicologia, erano a livello gastrointestinale (emesi, feci molli, diarrea) ed epatico (ipertrofia). Gli effetti erano reversibili con la sospensione del trattamento. Ulteriori alterazioni includevano sanguinamento nei ratti ad alte dosi (roditori specifico). Il sanguinamento osservato nei ratti era associato al tempo di protrombina (PT) prolungato, al tempo parziale di tromboplastina attivato (APTT) e a un calo di alcuni fattori dipendenti dalla vitamina K. La co-somministrazione di tipranavir con vitamina E nella forma di TPGS (d-alfatocoferolo polietilenglicol 1.000 succinato) da 2.322 UI/m<sup>2</sup> in su ha determinato nei ratti un significativo incremento degli effetti sui parametri della

coagulazione, eventi di sanguinamento e morte. Nel cane gli studi preclinici di tipranavir non hanno evidenziato alcun effetto sui parametri della coagulazione. La co-somministrazione di tipranavir e vitamina E non è stata studiata nel cane.

La maggior parte degli effetti negli studi di tossicità a dose ripetuta apparivano a livelli di esposizione sistemici che sono equivalenti o perfino inferiori a quelli nell'uomo alla dose clinica raccomandata.

Negli studi *in vitro*, è stato osservato che tipranavir inibisce l'aggregazione piastrinica in caso di utilizzo di piastrine umane (vedere paragrafo 4.4) e il legame con il trombossano A2 mediante un modello conforme all'esposizione osservata nei pazienti trattati con Aptivus e ritonavir. Le implicazioni cliniche di questi risultati non sono note.

In uno studio condotto in ratti con tipranavir a livelli sistemici di esposizione (AUC) equivalenti all'esposizione nell'uomo alla dose clinica raccomandata, non sono stati osservati effetti avversi sull'accoppiamento e sulla fertilità. A dosaggi materni che producevano livelli di esposizione sistemica simili o al di sotto di quelli determinati dalla dose clinica raccomandata, tipranavir non produceva effetti teratogeni. Nei ratti è stata osservata a esposizioni 0,8 volte l'esposizione umana alla dose clinica, tossicità fetale (riduzione dell'ossificazione dello sterno e del peso corporeo). In studi di sviluppo pre e post natale nei ratti è stata osservata inibizione della crescita dei cuccioli a dosi tossiche per la madre pari a circa 0,8 volte l'esposizione umana.

Studi di carcinogenicità effettuati con topi e ratti hanno rivelato un potenziale tumorigeno di tipranavir specifico per queste specie, che non è stato considerato di rilevanza clinica. Tipranavir non mostra evidenza di tossicità genetica in una batteria di test *in vitro* e *in vivo*.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

#### Contenuto della capsula

Olio di ricino poliossidrilato  
Etanolo  
Mono/digliceridi dell'acido caprilico/caprico  
Glicole propilenico  
Acqua depurata  
Trometamolo  
Propile gallato

#### Capsula

Gelatina  
Ferro ossido rosso (E172)  
Glicole propilenico  
Acqua depurata  
"Miscela di sorbitolo speciale e glicerina" (d-sorbitolo, 1,4 sorbitano, mannitolo e glicerina)  
Titanio diossido (E171)

#### Inchiostro nero

Glicole propilenico  
Ferro ossido nero  
Polivinil acetato ftalato  
Macrogol  
Ammonio idrossido.

## **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

## **6.3 Periodo di validità**

3 anni.

Conservazione durante l'uso: 60 giorni (a temperatura inferiore a 25 °C) dopo la prima apertura del flacone. È consigliabile che il paziente annoti la data di apertura del flacone sull'etichetta e/o sulla scatola.

## **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Conservare in frigorifero (2 °C – 8 °C).

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone di polietilene ad alta densità (HDPE) con chiusura a prova di bambino costituita da due parti (guscio esterno ed interno di polipropilene con un rivestimento di cartoncino di pasta di legno/alluminio). Ogni flacone contiene 120 capsule.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento**

Nessuna istruzione particolare.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/05/315/001

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

*Data della prima autorizzazione:* 25 ottobre 2005

*Data del rinnovo più recente:* 19 giugno 2015

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## 1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aptivus 100 mg/ml soluzione orale

## 2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni ml di soluzione orale contiene 100 mg di tipranavir.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

## 3. FORMA FARMACEUTICA

Soluzione orale.

Liquido viscoso, giallo, limpido.

## 4. INFORMAZIONI CLINICHE

### 4.1 Indicazioni terapeutiche

Aptivus, somministrato insieme a ritonavir a basso dosaggio, è indicato per il trattamento antiretrovirale in associazione dell'infezione da HIV-1 in bambini di età compresa tra 2 a 12 anni precedentemente pluritrattati con virus resistente a più di un inibitore della proteasi. Aptivus deve essere utilizzato solo come componente di un regime antiretrovirale di associazione in pazienti per i quali non vi siano alternative terapeutiche (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

La scelta di iniziare il trattamento con Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, deve considerare attentamente la storia di trattamento del singolo paziente ed il tipo di mutazioni associate ai differenti agenti. Test genotipici e fenotipici (quando disponibili) e la storia di trattamento devono guidare l'uso di Aptivus. All'inizio del trattamento devono essere tenute in considerazione le combinazioni di mutazioni che possono influire negativamente sulla risposta virologica ad Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio (vedere paragrafo 5.1).

### 4.2 Posologia e modo di somministrazione

Aptivus deve essere sempre somministrato con ritonavir a basso dosaggio perché ne migliora la farmacocinetica ed in associazione ad altri farmaci antiretrovirali. Pertanto prima di iniziare la terapia con Aptivus occorre consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto di ritonavir (particolarmente riguardo a controindicazioni, avvertenze ed effetti indesiderati).

Aptivus deve essere prescritto da medici esperti nel trattamento dell'infezione da HIV-1.

Aptivus con ritonavir non deve essere utilizzato nel trattamento di pazienti naïve.

#### Posologia

La dose raccomandata per i bambini (età compresa tra 2 e 12 anni) è di 375 mg/m<sup>2</sup> di Aptivus somministrato in associazione a 150 mg/m<sup>2</sup> di ritonavir, due volte al giorno. La dose pediatrica non deve superare i 500 mg/200 mg al giorno.

<b>Dose di Aptivus/ritonavir (375 mg/m<sup>2</sup> di Aptivus + 150 mg/m<sup>2</sup> di ritonavir)</b>				
<b>Intervallo di SC (m<sup>2</sup>)</b>	<b>Dose di Aptivus (mg)</b>	<b>Volume di Aptivus (ml)</b>	<b>Dose di ritonavir (mg)</b>	<b>Volume di ritonavir (ml)</b>
0,37 – 0,42	140	1,4	56	0,7
0,43 – 0,47	160	1,6	63	0,8
0,48 – 0,52	180	1,8	71	0,9
0,53 – 0,58	200	2	79	1
0,59 – 0,63	220	2,2	87	1,1
0,64 – 0,68	240	2,4	95	1,2
0,69 – 0,74	260	2,6	103	1,3
0,75 – 0,79	280	2,8	111	1,4
0,80 – 0,84	300	3	119	1,5
0,85 – 0,90	320	3,2	127	1,6
0,91 – 0,95	340	3,4	135	1,7
0,96 – 1,00	360	3,6	143	1,8
1,01 – 1,06	380	3,8	151	1,9
1,07 – 1,11	400	4	159	2
1,12 – 1,16	420	4,2	167	2,1
1,17 – 1,22	440	4,4	174	2,2
1,23 – 1,27	460	4,6	182	2,3
1,28 – 1,32	480	4,8	190	2,4
> 1,33	500	5	200	2,5

Dosi di ritonavir inferiori a 150 mg/m<sup>2</sup> due volte al giorno non devono essere utilizzate perché potrebbero alterare il profilo di efficacia dell'associazione.

Aptivus è disponibile come capsule molli per gli adulti e gli adolescenti di almeno 12 anni di età (far riferimento alla relativa RCP per ulteriori dettagli). I pazienti già in trattamento con Aptivus che raggiungono l'età di 12 anni devono passare all'assunzione delle capsule (vedere paragrafo 4.4 e 5.1).

#### *Omissione di una dose*

I pazienti devono essere informati della necessità di assumere Aptivus e ritonavir ogni giorno come prescritto. Se viene saltata una dose da più di 5 ore, il paziente deve essere informato di attendere ed assumere la dose successiva di tipranavir e ritonavir all'orario regolarmente fissato. Se una dose viene saltata da meno di 5 ore, il paziente deve essere informato di assumere immediatamente la dose persa e quindi assumere la dose successiva di tipranavir e ritonavir all'orario regolarmente fissato.

#### *Compromissione epatica*

Tipranavir è metabolizzato dal sistema epatico. Pertanto una compromissione epatica potrebbe determinare un aumento dell'esposizione a tipranavir ed un peggioramento del suo profilo di sicurezza. Pertanto, Aptivus deve essere utilizzato con cautela e con una aumentata frequenza di controlli, nei pazienti con lieve compromissione epatica (Classe A di Child-Pugh). Aptivus è controindicato nei pazienti con compromissione epatica moderata o grave (Classe B o C di Child-Pugh) (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

#### *Compromissione renale*

Nei pazienti con compromissione renale non è richiesto alcun aggiustamento posologico (vedere paragrafi 4.4 e 5.2).

#### *Popolazione pediatrica*

La sicurezza e l'efficacia di Aptivus nei bambini di età inferiore a 2 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

### Modo di somministrazione

Uso orale.

Aptivus soluzione orale in associazione a ritonavir a basso dosaggio deve essere assunto con il cibo (vedere paragrafo 5.2).

### **4.3 Controindicazioni**

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Pazienti con compromissione epatica moderata o grave (Child-Pugh B o C).

L'associazione di rifampicina con Aptivus e ritonavir a basso dosaggio è controindicata (vedere paragrafo 4.5).

Preparazioni alimentari a base di piante medicinali contenenti l'erba di San Giovanni (*Hypericum perforatum*) poiché sussiste il rischio di diminuzione delle concentrazioni plasmatiche di tipranavir e conseguente riduzione della sua efficacia clinica (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con sostanze attive la cui clearance dipenda fortemente dal CYP3A e per le quali elevate concentrazioni plasmatiche siano associate a eventi gravi e/o pericolosi per la vita. Queste sostanze attive includono antiaritmici (quali amiodarone, bepridile, chinidina), antistaminici (quali astemizolo, terfenadina), derivati della ergot (quali diidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina), agenti procinetici gastrointestinali (quali cisapride), antipsicotici (quali pimozide, sertindolo, quetiapina, lurasidone), sedativi/ipnotici (quali triazolam e midazolam somministrati oralmente e inibitori dell'HMG-CoA riduttasi (quali simvastatina e lovastatina) (vedere paragrafo 4.5). Anche l'uso dell'antagonista del recettore adrenergico alfa-1 alfuzosina e di sildenafil quando usato per il trattamento dell'ipertensione polmonare arteriosa. Inoltre, la co-somministrazione di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e di medicinali la cui clearance dipenda fortemente dal CYP2D6 come gli antiaritmici flecainide, propafenone e metoprololo somministrato in caso di insufficienza cardiaca (vedere paragrafo 4.5).

La co-somministrazione di colchicina con Aptivus/ritonavir nei pazienti con compromissione renale o epatica (vedere paragrafo 4.5).

### **4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego**

Aptivus deve essere somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio per assicurarne l'effetto terapeutico (vedere paragrafo 4.2). Il mancato rispetto della corretta somministrazione di tipranavir con ritonavir a basso dosaggio determina livelli plasmatici ridotti di tipranavir, che possono essere insufficienti per ottenere l'effetto antivirale atteso. I pazienti devono essere istruiti di conseguenza.

Aptivus non è una cura risolutiva per l'infezione da HIV-1 o per l'AIDS. I pazienti in trattamento con Aptivus od ogni altra terapia antiretrovirale possono continuare a sviluppare infezioni opportunistiche od altre complicanze legate alla infezione da HIV-1.

Sebbene una efficace soppressione virale con la terapia antiretrovirale ha dimostrato di ridurre notevolmente il rischio di trasmissione sessuale, un rischio residuo non può essere escluso. Si devono prendere precauzioni per prevenire la trasmissione in accordo con le linee guida nazionali.

### Passaggio da Aptivus capsule alla soluzione orale

Aptivus capsule non è intercambiabile con la soluzione orale. A parità di dose, l'esposizione a tipranavir soluzione orale è maggiore rispetto a tipranavir capsule. Inoltre, la composizione della soluzione orale è differente da quella delle capsule, soprattutto va considerata l'elevata quantità di vitamina E. Entrambi questi fattori possono contribuire ad un aumento del rischio di reazioni avverse

(tipo, frequenza e/o gravità). Pertanto i pazienti non devono sostituire la terapia con Aptivus capsule con terapia con Aptivus soluzione orale (vedere paragrafi 5.1 e 5.2).

#### Passaggio da Aptivus soluzione orale alle capsule

Aptivus soluzione orale non è intercambiabile con le capsule. A parità di dose, l'esposizione a tipranavir capsule è minore rispetto a tipranavir soluzione orale. Tuttavia, i bambini già in trattamento con Aptivus soluzione orale che raggiungano i 12 anni di età devono sostituire la soluzione orale con le capsule, soprattutto per il migliore profilo di sicurezza. Si deve considerare che il passaggio dalla soluzione orale alle capsule di Aptivus potrebbe essere associato ad una esposizione ridotta. Pertanto, si raccomanda di monitorare attentamente la risposta virologica durante la fase di passaggio da Aptivus soluzione orale alle capsule nei bambini di 12 anni (vedere paragrafo 5.1 e 5.2).

#### Malattie epatiche

Aptivus è controindicato in pazienti con insufficienza epatica moderata o grave (Classe B o C di Child-Pugh). Al momento i dati disponibili sull'utilizzo di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, in pazienti infetti anche da epatite B o C sono limitati. I pazienti con epatite cronica B o C e trattati con associazioni di farmaci antiretrovirali sono esposti ad un maggiore rischio di reazioni avverse epatiche gravi e potenzialmente fatali. Aptivus deve essere utilizzato in questa popolazione di pazienti solo se il beneficio atteso supera il rischio potenziale e con un aumentato monitoraggio clinico e di laboratorio. In caso di terapia antivirale concomitante per epatite B o C, fare riferimento anche al Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto relativo a questi farmaci.

I pazienti con compromissione epatica lieve (Classe A di Child-Pugh) devono essere attentamente monitorati.

I pazienti con disfunzione epatica pre-esistente, inclusa epatite cronica attiva, presentano con maggior frequenza alterazioni della funzionalità epatica durante la terapia di associazione e devono essere monitorati in accordo alla clinica standard. In pazienti con patologie epatiche pre-esistenti, Aptivus con ritonavir deve essere sospeso quando insorgano segni di peggioramento della funzionalità epatica.

Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio è stato associato a segnalazioni di epatite clinica e scompenso epatico, inclusi alcuni casi fatali. Ciò si è generalmente verificato in pazienti con infezione da HIV in stadio avanzato in trattamento con concomitanti terapie multiple. Si deve procedere con cautela nel somministrare Aptivus a pazienti con alterazioni degli enzimi epatici o con anamnesi di epatite. In questi pazienti deve essere considerato il controllo dei livelli di ALAT/ASAT.

La terapia con Aptivus non deve essere iniziata in quei pazienti con ASAT o ALAT maggiori di 5 volte il Limite Superiore Normale (ULN) finché i valori basali di ASAT/ALAT non si siano stabilizzati ad un valore inferiore a 5 volte l'ULN, a meno che il beneficio atteso non giustifichi il potenziale rischio.

La terapia con Aptivus deve essere sospesa in quei pazienti con aumenti di ASAT o ALAT di 10 volte l'ULN o che sviluppino segni o sintomi di epatite clinica durante la terapia. Se è identificata una causa differente (come epatite acuta A, B o C, malattie alla colecisti, altri medicinali), il trattamento con Aptivus può essere riconsiderato quando i livelli di ASAT/ALAT siano tornati ai valori basali del paziente.

#### Monitoraggio epatico

Il monitoraggio dei parametri epatici deve essere effettuato prima di iniziare la terapia, dopo due, quattro settimane e quindi ogni quattro settimane fino a 24 settimane, e successivamente ogni otto, dodici settimane. Un monitoraggio più frequente (cioè prima dell'inizio della terapia, ogni due settimane durante i primi tre mesi di trattamento, successivamente mensilmente fino a 48 settimane e quindi ogni otto, dodici settimane) è giustificato quando Aptivus e ritonavir a basso dosaggio sono somministrati a pazienti con elevati livelli di ASAT e ALAT, lieve compromissione epatica, epatite cronica B o C od altre malattie epatiche preesistenti.

### Pazienti naïve al trattamento

In uno studio eseguito in pazienti adulti mai trattati con terapia antiretrovirale, tipranavir 500 mg con ritonavir 200 mg due volte al giorno ha mostrato, rispetto a lopinavir/ritonavir, un significativo aumento (grado 3 e 4) delle transaminasi senza vantaggio in termini di efficacia (tendenza verso una minor efficacia). Lo studio è stato interrotto prematuramente dopo 60 settimane.

Pertanto, tipranavir con ritonavir non deve essere utilizzato in pazienti mai trattati con terapia antiretrovirale (vedere paragrafo 4.2).

### Compromissione renale

Poiché la clearance renale di tipranavir è trascurabile, non è atteso un aumento delle concentrazioni plasmatiche in pazienti con compromissione renale.

### Emofilia

Sono stati riportati casi di aumento di sanguinamento, inclusi ematomi cutanei spontanei e emartrosi in pazienti con emofilia di tipo A e B trattati con inibitori della proteasi. Ad alcuni pazienti è stata somministrata una dose aggiuntiva di Fattore VIII. In più della metà dei casi riportati, il trattamento con gli inibitori della proteasi è stato continuato o ripreso qualora fosse stato interrotto. È stata supposta una relazione causale, sebbene il meccanismo di azione non sia stato chiarito. Pertanto i pazienti emofiliaci devono essere informati del possibile aumento degli episodi di sanguinamento.

### Sanguinamento

I partecipanti allo studio RESIST trattati con Aptivus e ritonavir tendevano a mostrare un maggior rischio di sanguinamento; alla settimana 24 il rischio relativo era 1,98 (95% CI= 1,03 - 3,80). Alla settimana 48 il rischio relativo era sceso a 1,27 (95% CI= 0,76 - 2,12). Non c'era una tendenza per gli eventi di sanguinamento e non sono state riscontrate differenze dei parametri di coagulazione nei gruppi di trattamento. Il significato di questo risultato deve essere ulteriormente monitorato.

Sono stati riportati casi fatali e non di emorragia intracranica nei pazienti in trattamento con Aptivus, molti dei quali presentavano altre condizioni mediche od erano in trattamento con medicinali che possono aver causato o contribuito allo sviluppo di tali eventi. Tuttavia in alcuni casi il ruolo di Aptivus non può essere escluso. In generale nei pazienti non è stato osservato un quadro anormale dei parametri ematologici o di coagulazione o predittivo dello sviluppo di emorragia intracranica. Pertanto attualmente non è indicato il controllo routinario dei parametri di coagulazione nella gestione dei pazienti in cura con Aptivus.

Già in passato era stato osservato un rischio aumentato di emorragia intracranica nei pazienti con HIV in stato avanzato/AIDS, come quelli in trattamento con Aptivus nel corso degli studi clinici.

In test *in vitro*, si è osservato che tipranavir inibisce in maniera consistente l'aggregazione delle piastrine di pazienti trattati con Aptivus e ritonavir.

Nei ratti la co-somministrazione di vitamina E aumentava gli effetti di sanguinamento di tipranavir (vedere paragrafo 5.3).

Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, deve essere utilizzato con cautela nei pazienti che possano essere a rischio di aumento di sanguinamento per trauma, intervento chirurgico od altre condizioni mediche o che siano in trattamento con medicinali noti per aumentare il rischio di sanguinamento quali gli agenti antiaggreganti piastrinici e gli anticoagulanti o che stanno assumendo integrazioni di vitamina E. I pazienti che assumono Aptivus soluzione orale devono essere avvisati di non assumere alcuna integrazione di vitamina E.

### Peso e parametri metabolici

Durante la terapia antiretrovirale si può verificare un aumento del peso e dei livelli ematici dei lipidi e del glucosio. Tali cambiamenti potrebbero in parte essere correlati al controllo della malattia e allo stile di vita. Per i lipidi, in alcuni casi vi è evidenza di un effetto del trattamento, mentre per l'aumento di peso non esiste un'evidenza forte che lo correli a un trattamento particolare. Per il monitoraggio dei



livelli dei lipidi ematici e del glucosio si fa riferimento alle linee guida stabilite per il trattamento dell'HIV. I disturbi del metabolismo lipidico devono essere gestiti in maniera clinicamente appropriata.

#### Sindrome da immuno riattivazione

In pazienti affetti da HIV con grave immuno deficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria a patogeni opportunistici asintomatici o residui e causare gravi condizioni cliniche o l'aggravamento dei sintomi. Tipicamente queste reazioni sono state osservate entro le prime poche settimane o mesi dall'inizio della CART. Esempi significativi sono le retiniti da citomegalovirus, infezioni micobatteriche generalizzate e/o focali e polmonite da pneumocystis. Ogni sintomo infiammatorio deve essere valutato e quando necessario il relativo trattamento deve essere istituito. Inoltre negli studi clinici con Aptivus associato a ritonavir a basso dosaggio è stata osservata la riattivazione di herpes simplex e herpes zoster.

Nel contesto della riattivazione immunitaria è stato riportato anche il verificarsi di disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento.

#### Rash

Rash da lieve a moderato incluso rash orticarioide, rash maculopapulare e fotosensibilità sono stati riportati in soggetti trattati con Aptivus, somministrato in associazione a bassi dosaggi di ritonavir. Alla settimana 48 di uno studio di fase III, sono stati osservati vari tipi di rash nel 15,5% dei maschi e nel 20,5% delle femmine trattati con Aptivus, somministrato in associazione a bassi dosaggi di ritonavir. Inoltre in uno studio di interazione effettuato su volontarie sane a cui è stata somministrata una dose singola di etinilestradiolo seguita da Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, il 33% dei soggetti ha sviluppato rash. Rash associato a dolore articolare o rigidità, senso di costrizione laringea della gola o prurito generalizzato è stato riportato sia negli uomini che nelle donne in trattamento con Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio. Negli studi clinici effettuati su pazienti pediatriche la frequenza dei rash (di tutti i gradi e causalità) nelle 48 settimane era maggiore rispetto ai pazienti adulti.

#### Osteonecrosi

Sebbene l'eziologia sia considerata multifattoriale (compreso l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, l'immunosoppressione grave, un più elevato indice di massa corporea), sono stati riportati casi di osteonecrosi soprattutto nei pazienti con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). Ai pazienti deve essere raccomandato di rivolgersi al medico in caso di comparsa di fastidi, dolore e rigidità alle articolazioni, o difficoltà nel movimento.

#### Interazioni

Il profilo di interazione di tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, è complesso. I meccanismi accertati e potenziali che contribuiscono al profilo di interazione di tipranavir sono stati descritti (vedere paragrafo 4.5).

#### *Abacavir e zidovudina*

L'uso concomitante di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con zidovudina o abacavir, determina una significativa diminuzione della concentrazione plasmatica di questi inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI). Pertanto l'uso concomitante di zidovudina o abacavir con Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, non è consigliato se non in mancanza di altri NRTI disponibili adatti alla cura del paziente (vedere paragrafo 4.5).

#### *Inibitori della proteasi*

L'uso concomitante di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con gli inibitori della proteasi amprenavir, lopinavir o saquinavir (ciascuno associato a ritonavir a basso dosaggio) in un

regime dual-boosted, determina una diminuzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di questi inibitori della proteasi. Quando Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, è stato co-somministrato con atazanavir sono stati osservati una diminuzione significativa delle concentrazioni plasmatiche di atazanavir ed un aumento marcato delle concentrazioni di tipranavir e ritonavir (vedere paragrafo 4.5). Al momento non sono disponibili dati sulle interazioni di tipranavir, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con inibitori della proteasi diversi da quelli sopra elencati. Pertanto la co-somministrazione di tipranavir, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con gli inibitori della proteasi non è raccomandato.

#### *Contraccettivi orali ed estrogeni*

La co-somministrazione di Aptivus/ritonavir non è raccomandata data la riduzione dei livelli ematici di etinil estradiolo. Misure contraccettive alternative od addizionali devono essere assunte quando contraccettivi orali a base di estrogeni sono somministrati in concomitanza ad Aptivus in associazione a ritonavir a basso dosaggio (vedere paragrafo 4.5). Le pazienti in trattamento con estrogeni come terapia ormonale sostitutiva devono essere tenute sotto controllo clinico per segni di deficienza estrogenica. Le donne che assumono estrogeni possono incorrere in un aumentato rischio di rash cutaneo non grave.

#### *Anticonvulsivanti*

La prescrizione di carbamazepina, fenobarbital e fenitoina deve essere effettuata con cautela. Aptivus può essere meno efficace a causa delle ridotte concentrazioni di tipranavir nel plasma dei pazienti che assumono questi medicinali in concomitanza.

#### *Halofantrina, lumefantrina*

A causa del loro profilo metabolico e dell'intrinseco rischio di indurre torsione di punta, la somministrazione di halofantrina e lumefantrina con Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, non è raccomandata.

#### *Fluticasone*

L'uso di tipranavir, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e fluticasone od altri glucocorticoidi che sono metabolizzati dal CYP3A4 non è raccomandato a meno che il beneficio atteso non superi il rischio di effetti sistemici corticosteroidi, inclusa la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica (vedere paragrafo 4.5).

#### *Atorvastatina*

Tipranavir, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, aumenta le concentrazioni plasmatiche di atorvastatina (vedere paragrafo 4.5). La co-somministrazione non è raccomandata. Devono essere presi in considerazione altri inibitori dell'HMG-CoA riduttasi quali pravastatina, fluvastatina o rosuvastatina (vedere paragrafo 4.5). Tuttavia, se per la cura del paziente fosse richiesta in modo specifico la atorvastatina, la somministrazione deve iniziare con la dose più bassa ed è necessario un attento monitoraggio.

#### *Omeprazolo ed altri inibitori della pompa protonica*

L'uso combinato di Aptivus e ritonavir con omeprazolo, esomeprazolo o altri inibitori della pompa protonica non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

#### *Colchicina*

Nei pazienti con funzione renale ed epatica normale, in caso di co-somministrazione si raccomanda una riduzione del dosaggio di colchicina od un'interruzione del trattamento con colchicina (vedere paragrafo 4.5).

#### *Salmeterolo*

L'uso concomitante di salmeterolo ed Aptivus, con ritonavir a bassa dose, non è raccomandato (vedere paragrafo 4.5).

### *Bosentan*

A causa della significativa epatotossicità di bosentan e del potenziale aumento della tossicità epatica associata ad Aptivus, co-somministrato con ritonavir a bassa dose, questa associazione non è raccomandata.

## **4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione**

Il profilo di interazione di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, è complesso e richiede una particolare attenzione soprattutto in associazione con altri agenti antiretrovirali.

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

### Profilo metabolico di tipranavir

Tipranavir è un substrato, un induttore e un inibitore del CYP3A del citocromo P450. Quando somministrato in associazione a ritonavir alla dose raccomandata (vedere paragrafo 4.2), si verifica una netta inibizione del CYP3A del P450. La co-somministrazione di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con agenti metabolizzati principalmente dal CYP3A può determinare modifiche delle concentrazioni plasmatiche di tipranavir o degli altri agenti che potrebbero alterarne gli effetti terapeutici ed indesiderati (vedere più sotto l'elenco ed i dettagli degli agenti considerati). Gli agenti controindicati in modo specifico a causa della importanza attesa delle interazioni e del potenziale di reazioni avverse, sono descritti in questo paragrafo ed elencati nel paragrafo 4.3.

Uno studio cocktail è stato effettuato in 16 volontari sani trattati due volte al giorno con 500 mg di tipranavir e 200 mg di ritonavir capsule per 10 giorni per valutare l'effetto netto sull'attività di CYP 1A2 (caffaina), 2C9 (warfarina), 2D6 (destrometorfano) epatici, di CYP 3A4 (midazolam) intestinale ed epatico e P-glicoproteina (P-gp) (digossina). Allo steady-state, si è verificata una significativa induzione di CYP 1A2 e una lieve induzione di CYP 2C9. È stata osservata una potente inibizione di CYP 2D6 e delle attività del CYP 3A4 sia epatico che intestinale. L'attività della P-gp è significativamente inibita dopo la prima dose, ma si osserva una lieve induzione allo steady-state. Le raccomandazioni pratiche che derivano da questo studio sono esposte di seguito. Questo studio è stato condotto anche con Aptivus soluzione orale 500 mg e ritonavir 200 mg e ha evidenziato le stesse interazioni con il CYP P450 e la P-gp di Aptivus capsule/ritonavir 500 mg/200 mg. Sulla base dei risultati di questo studio per Aptivus soluzione orale è atteso un profilo di interazioni simile a quello delle capsule.

Studi effettuati in microsomi epatici umani indicano che tipranavir è un inibitore del CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 e CYP 2D6. L'effetto potenziale netto di tipranavir con ritonavir sul CYP 2D6 è inibitorio, perché ritonavir è un inibitore del CYP 2D6. L'effetto netto *in vivo* di tipranavir con ritonavir sul CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 indica, in uno studio preliminare, un potenziale di induzione di tipranavir con ritonavir su CYP 1A2 e in minore misura su CYP 2C9 e sulla P-gp dopo numerosi giorni di trattamento. Non sono disponibili dati che indichino se tipranavir inibisca o induca la glucuronosil transferasi.

Gli studi *in vitro* dimostrano che tipranavir è un substrato ed anche un inibitore della P-gp.

È difficile prevedere l'effetto netto di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, sulla biodisponibilità orale e sulla concentrazione plasmatica di agenti che sono doppi substrati sia per il CYP3A che per la P-gp. L'effetto netto varierà in funzione dell'affinità relativa delle sostanze co-somministrate per il CYP3A e per la P-gp e della misura del metabolismo/efflusso di primo passaggio intestinale.

La co-somministrazione di Aptivus con agenti che inducono il CYP3A e/o la P-gp può ridurre le concentrazioni di tipranavir e il suo effetto terapeutico (vedere più sotto l'elenco e i dettagli degli agenti considerati). La co-somministrazione di Aptivus e farmaci che inibiscono la P-gp può aumentare le concentrazioni plasmatiche di tipranavir.

Interazioni note e interazioni teoriche con i medicinali antiretrovirali selezionati e con medicinali non-antiretrovirali sono elencate nella tabella seguente.

*Tabella delle interazioni*

Le interazioni tra Aptivus e i medicinali co-somministrati sono elencate nella tabella seguente (aumento è indicato come “↑”, diminuzione è indicata come “↓”, nessun cambiamento è indicato come “↔”, una volta al giorno è indicato come “QD”, due volte al giorno è indicato come “BID”). Se non diversamente riportato, gli studi elencati di seguito sono stati condotti con la dose raccomandata di Aptivus/r (cioè 500/200 mg BID). Alcuni studi farmacocinetici di interazione non sono stati condotti utilizzando la dose raccomandata, ciononostante, i risultati di molti di questi studi possono essere estrapolati per la dose raccomandata dal momento che le dosi utilizzate (ad esempio TPV/r 500/100 mg, TPV/r 750/200 mg) rappresentavano quelle estreme di induzione ed inibizione dell'enzima epatico e comprendevano la dose raccomandata di Aptivus/r.

Medicinali per area terapeutica	Interazione variazione geometrica media (%)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
<b>Antinfettivi</b>		
<b>Antiretrovirali</b>		
<b>Inibitori nucleosidici e nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI)</b>		
Poiché non esiste alcun impatto significativo degli analoghi nucleosidici e nucleotidici sul sistema enzimatico del citocromo P450, non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Aptivus quando somministrato con questi agenti.		
<b>Abacavir</b> 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Abacavir $C_{max}$ ↓ 46% Abacavir AUC ↓ 36%  L'importanza clinica di questa riduzione non è stata stabilita, ma può diminuire l'efficacia di abacavir.  Meccanismo non noto.	L'uso concomitante di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con abacavir non è raccomandato a meno che non siano disponibili altri NRTI per la cura del paziente. In questi casi non può essere raccomandato alcun aggiustamento della dose di abacavir (vedere paragrafo 4.4).
<b>Didanosina</b> 200 mg BID, ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg BID) – 125 mg BID, < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Didanosina $C_{max}$ ↓ 43% Didanosina AUC ↓ 33%  Didanosina $C_{max}$ ↓ 24% Didanosina AUC ↔  L'importanza clinica di questa riduzione delle concentrazioni di didanosina non è stata stabilita.  Meccanismo sconosciuto.	L'assunzione di didanosina in capsule molli gastro-resistenti deve essere effettuata ad almeno due ore di distanza dalla assunzione di Aptivus capsule molli, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, per evitare incompatibilità tra le formulazioni.
<b>Emtricitabina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Interazioni potenziali con i trasportatori renali non possono essere completamente escluse.	Nei pazienti con normale funzione renale non è necessario alcun aggiustamento della dose. In caso di somministrazione concomitante di emtricitabina e Aptivus/ritonavir, la funzione renale deve essere valutata prima di iniziare la co-

		somministrazione.
<b>Lamivudina</b> 150 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Non è stata osservata alcuna interazione clinicamente rilevante.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>Stavudina</b> 40 mg BID > 60 kg 30 mg BID < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Non è stata osservata alcuna interazione clinicamente rilevante.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>Zidovudina</b> 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Zidovudina C <sub>max</sub> ↓ 49% Zidovudina AUC ↓ 36%  L'importanza clinica di questa riduzione non è stata stabilita, ma può diminuire l'efficacia di zidovudina.  Meccanismo non noto.	L'uso concomitante di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con zidovudina non è raccomandato a meno che non siano disponibili altri NRTI per la cura del paziente. In questi casi non può essere raccomandato alcun aggiustamento della dose di zidovudina (vedere paragrafo 4.4).
<b>Tenofovir</b> 300 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Non è stata osservata alcuna interazione clinicamente rilevante.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)</b>		
<b>Efavirenz</b> 600 mg QD	Non è stata osservata alcuna interazione clinicamente rilevante.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>Etravirina</b>	Etravirina C <sub>max</sub> ↓ 71% Etravirina AUC ↓ 76% Etravirina C <sub>min</sub> ↓ 82%  L'uso concomitante di Aptivus/ritonavir ha causato un calo dell'esposizione a etravirina che poteva pregiudicare in modo significativo la risposta virologica a etravirina.	La co-somministrazione di etravirina e Aptivus/ritonavir non è raccomandata.
<b>Nevirapina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	I dati limitati resi disponibili da uno studio di fase IIa condotto su pazienti HIV-positivi suggeriscono che non sia attesa un'interazione tra nevirapina e TPV/r. Inoltre uno studio condotto con TPV/r e un altro NNRTI (efavirenz) non ha mostrato alcuna interazione clinicamente rilevante (vedere sopra).	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
<b>Rilpivirina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	L'uso concomitante di rilpivirina con alcuni inibitori della proteasi potenziati da ritonavir ha dimostrato un aumento nel plasma delle concentrazioni di rilpivirina.	Quando rilpivirina è co-somministrata con Aptivus/ritonavir, si raccomanda uno stretto monitoraggio dei segni di tossicità di rilpivirina e possibilmente anche un

		aggiustamento della dose di rilpivirina.
<b>Inibitori della proteasi (PI)</b>		
Come da attuali linee guida sul trattamento, la terapia con due inibitori della proteasi non è generalmente raccomandata.		
<b>Amprenavir/ritonavir</b> 600/100 mg BID	Amprenavir $C_{max}$ ↓ 39% Amprenavir AUC ↓ 44% Amprenavir $C_{min}$ ↓ 55%  L'importanza clinica di questa riduzione delle concentrazioni di amprenavir non è stata stabilita.  Meccanismo non noto.	L'uso concomitante di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con amprenavir/ritonavir non è raccomandato. Tuttavia se si dovesse rendere necessaria l'associazione di tali medicinali, si raccomanda fortemente di monitorare i livelli plasmatici di amprenavir (vedere paragrafo 4.4).
<b>Atazanavir/ritonavir</b> 300/100 mg QD (TPV/r 500/100 mg BID)	Atazanavir $C_{max}$ ↓ 57% Atazanavir AUC ↓ 68% Atazanavir $C_{min}$ ↓ 81%  Meccanismo non noto.  Tipranavir $C_{max}$ ↑ 8% Tipranavir AUC ↑ 20% Tipranavir $C_{min}$ ↑ 75%  Inibizione di CYP 3A4 da parte di atazanavir/ritonavir e induzione da parte di tipranavir.	L'uso concomitante di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con atazanavir/ritonavir non è raccomandato. Tuttavia se si dovesse rendere necessaria l'associazione di tali medicinali, si raccomanda fortemente di monitorare la sicurezza di tipranavir e le concentrazioni plasmatiche di atazanavir (vedere paragrafo 4.4).
<b>Lopinavir/ritonavir</b> 400/100 mg BID	Lopinavir $C_{max}$ ↓ 47% Lopinavir AUC ↓ 55% Lopinavir $C_{min}$ ↓ 70%  L'importanza clinica di questa riduzione delle concentrazioni di lopinavir non è stata stabilita.  Meccanismo non noto.	L'uso concomitante di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con lopinavir/ritonavir non è raccomandato. Tuttavia se si dovesse rendere necessaria l'associazione di tali medicinali, si raccomanda fortemente di monitorare i livelli plasmatici di lopinavir (vedere paragrafo 4.4).
<b>Saquinavir/ritonavir</b> 600/100 mg QD	Saquinavir $C_{max}$ ↓ 70% Saquinavir AUC ↓ 76% Saquinavir $C_{min}$ ↓ 82%  L'importanza clinica di questa riduzione delle concentrazioni di saquinavir non è stata stabilita.  Meccanismo non noto.	L'uso concomitante di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con saquinavir/ritonavir non è raccomandato. Tuttavia se si dovesse rendere necessaria l'associazione di tali medicinali, si raccomanda fortemente di monitorare i livelli plasmatici di saquinavir (vedere paragrafo 4.4).
<b>Inibitori della proteasi diversi da quelli precedentemente citati</b>	Attualmente non sono disponibili dati sull'interazione tra tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso	La somministrazione concomitante di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, non

	dosaggio, ed inibitori della proteasi oltre a quelli precedentemente citati.	è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
--	--	--

<b>Inibitori di fusione</b>		
<b>Enfuvirtide</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	In studi nei quali tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, veniva utilizzato con o senza enfuvirtide, è stato osservato che le concentrazioni plasmatiche di valle allo steady-state di tipranavir erano più elevate del 45% nei pazienti trattati con enfuvirtide rispetto a quelli non trattati con enfuvirtide. Non sono disponibili informazioni sui parametri AUC e $C_{max}$ . Un'interazione farmacocinetica tra questi due medicinali non è attesa ed inoltre l'interazione non è stata confermata da nessuno studio d'interazione controllato.	L'impatto clinico proveniente dai dati osservati, riguardante in particolare il profilo di sicurezza di tipranavir con ritonavir, non è noto. Tuttavia, i dati clinici resi disponibili dagli studi RESIST non suggeriscono alcuna significativa alterazione del profilo di sicurezza di tipranavir con ritonavir associato ad enfuvirtide se confrontato con i pazienti trattati con tipranavir e ritonavir senza enfuvirtide.
<b>Inibitori dell'attività di strand transfer dell'integrasi</b>		
<b>Raltegravir 400 mg BID</b>	Raltegravir $C_{max}$ ↔ Raltegravir AUC 0-12 ↔ Raltegravir C12: ↓ 45%  Nonostante una riduzione di quasi della metà di C12, i precedenti studi clinici con questa associazione non hanno mostrato un risultato indebolito.  Si pensa che il meccanismo d'azione sia l'induzione di glucoronosiltransferasi da parte di tipranavir/r.	Non si raccomanda alcun particolare aggiustamento della dose.
<b>Potenziatori farmacocinetici</b>		
<b>Cobicistat e prodotti contenenti cobicistat</b>	Quando tipranavir e cobicistat sono co-somministrati, l'esposizione è nettamente inferiore rispetto a quella di tipranavir potenziato da ritonavir a basso dosaggio.	Aptivus/ritonavir non deve essere somministrato in concomitanza a cobicistat o prodotti contenenti cobicistat.
<b>Agenti anti-HIV</b>		
<b>Boceprevir</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	In uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani, boceprevir ha ridotto l'esposizione a ritonavir e ad alcuni inibitori della proteasi potenziati da ritonavir. L'esposizione a boceprevir era ridotta quando co-somministrato con lopinavir potenziato da ritonavir o con darunavir potenziato da	La co-somministrazione di boceprevir e Aptivus/ritonavir non è raccomandata.



	ritonavir. Queste interazioni farmaco-farmaco possono ridurre l'efficacia degli inibitori della proteasi dell'HIV e/o di boceprevir quando co-somministrati.	
<b>Telaprevir</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Telaprevir è metabolizzato nel fegato dal CYP3A ed è un substrato della P-glicoproteina (P-gp), ma altri enzimi possono essere coinvolti nel metabolismo. Quando Aptivus/ritonavir è co-somministrato con telaprevir, potrebbe essere atteso un calo o un aumento dell'esposizione a telaprevir. Esiste un effetto eterogeneo di telaprevir sui livelli plasmatici dell'inibitore della proteasi rafforzato da ritonavir, dipendente dagli inibitori della proteasi. Pertanto non può essere esclusa una modifica dell'esposizione ad Aptivus.	La co-somministrazione di telaprevir e Aptivus/ritonavir non è raccomandata.
<b>Antifungini</b>		
<b>Fluconazolo</b> 200 mg QD (giorno 1) poi 100 mg QD	Fluconazolo ↔  Tipranavir C <sub>max</sub> ↑ 32% Tipranavir AUC ↑ 50% Tipranavir C <sub>min</sub> ↑ 69%  Meccanismo non noto.	Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. Dosi di fluconazolo > 200 mg/die non sono raccomandate.
<b>Itraconazolo</b> <b>Ketoconazolo</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Sulla base di considerazioni teoriche si prevede che, tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, possa aumentare le concentrazioni di itraconazolo o ketoconazolo.  Sulla base di considerazioni teoriche, le concentrazioni di tipranavir o ritonavir potrebbero aumentare in seguito alla co-somministrazione con itraconazolo o ketoconazolo.	Itraconazolo o ketoconazolo devono essere utilizzati con cautela (dosi > 200 mg/die non sono raccomandate).
<b>Voriconazolo</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Risulta difficile poter prevedere le interazioni con tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, dal momento che il metabolismo del voriconazolo coinvolge molteplici sistemi dell'isoenzima CYP.	Sulla base dell'interazione nota tra voriconazolo e basse dosi di ritonavir (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di voriconazolo), la co-somministrazione di tipranavir/r e voriconazolo deve essere evitata, a meno che la

		valutazione del rapporto rischio/beneficio per il paziente giustifichi l'uso di voriconazolo.
<b>Antigottosi</b>		
<b>Colchicina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	<p>Sulla base di considerazioni teoriche, le concentrazioni di colchicina possono aumentare a seguito della co-somministrazione di tipranavir e ritonavir a bassa dose, a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di tipranavir/ritonavir. Tuttavia non può essere esclusa una riduzione delle concentrazioni di colchicina poiché sia tipranavir che ritonavir mostrano una potenziale induzione verso il CYP3A e la P-gp.</p> <p>La colchicina è un substrato del CYP3A4 e P-gp (un trasportatore intestinale di efflusso).</p>	<p>Si raccomanda una riduzione del dosaggio di colchicina o un'interruzione del trattamento con colchicina nei pazienti con funzione renale o epatica normale, se è richiesto il trattamento con Aptivus/ritonavir (vedere paragrafo 4.4).</p> <p>Nei pazienti con compromissione renale o epatica, la co-somministrazione di colchicina ai pazienti in trattamento con Aptivus/ritonavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).</p>
<b>Antibiotici</b>		
<b>Claritromicina 500 mg BID</b>	<p>Claritromicina <math>C_{max}</math> ↔ Claritromicina AUC ↑ 19% Claritromicina <math>C_{min}</math> ↑ 68%</p> <p>14-OH-claritromicina <math>C_{max}</math> ↓ 97% 14-OH-claritromicina AUC ↓ 97% 14-OH-claritromicina <math>C_{min}</math> ↓ 95%</p> <p>Tipranavir <math>C_{max}</math> ↑ 40% Tipranavir AUC ↑ 66% Tipranavir <math>C_{min}</math> ↑ 100%</p> <p>Inibizione di CYP 3A4 da parte di tipranavir/r e P-gp (un trasportatore intestinale di efflusso) inibizione da parte della claritromicina.</p>	<p>Mentre le modifiche dei parametri della claritromicina non sono da considerarsi clinicamente rilevanti, la riduzione dell'AUC del metabolita 14-OH- deve essere considerata quando il medicinale viene utilizzato nella cura delle infezioni da <i>Haemophilus influenzae</i> per le quali il metabolita 14-OH risulta il più attivo. L'aumento della <math>C_{min}</math> di tipranavir può essere clinicamente rilevante. I pazienti che utilizzano claritromicina a dosi maggiori di 500 mg due volte al giorno devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni di tossicità della claritromicina e di tipranavir. Per pazienti affetti da disfunzione renale deve essere considerata una riduzione della dose di claritromicina (vedere i riassunti delle caratteristiche del prodotto di claritromicina e ritonavir).</p>

<p><b>Rifabutina 150 mg QD</b></p>	<p>Rifabutina <math>C_{max}</math> ↑ 70%  Rifabutina AUC ↑ 190%  Rifabutina <math>C_{min}</math> ↑ 114%</p> <p>25-O-desacetilrifabutina <math>C_{max}</math> ↑ 3,2 volte  25-O-desacetilrifabutina AUC ↑ 21 volte  25-O-desacetilrifabutina <math>C_{min}</math> ↑ 7,8 volte</p> <p>Inibizione di CYP 3A4 da parte di tipranavir/r</p> <p>Nessun cambiamento clinicamente significativo è stato osservato nei parametri farmacocinetici di tipranavir.</p>	<p>É raccomandata una riduzione della dose abituale di rifabutina di 300 mg/die almeno del 75% (cioè 150 mg a giorni alterni o tre volte a settimana). I pazienti che ricevono rifabutina con Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, devono essere costantemente monitorati a causa dell'insorgenza di eventi avversi associati alla terapia con rifabutina. Possono essere necessari ulteriori riduzioni della dose.</p>
<p><b>Rifampicina</b></p>	<p>La co-somministrazione di inibitori della proteasi con rifampicina diminuisce in modo rilevante le concentrazioni di questi inibitori. Nel caso di tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, l'uso concomitante con rifampicina può causare livelli inferiori ai livelli ottimali di tipranavir che possono portare ad una perdita nella risposta virologica ed alla possibile resistenza a tipranavir.</p>	<p>L'uso contemporaneo di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e rifampicina è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Devono essere considerati agenti antimicobatterici alternativi come rifabutina</p>
<p><b>Antimalarici</b></p>		
<p><b>Alofantrina</b>  <b>Lumefantrina</b>  Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>Sulla base di considerazioni teoriche si prevede che, tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, possa aumentare le concentrazioni di alofantrina e lumefantrina.</p> <p>Inibizione di CYP 3A4 da parte di tipranavir/r.</p>	<p>A causa del loro profilo metabolico e dell'intrinseco rischio di indurre la torsione di punta, la somministrazione di alofantrina e lumefantrina con Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p><b>Anticonvulsivanti</b></p>		
<p><b>Carbamazepina 200 mg BID</b></p>	<p>Carbamazepina totale* <math>C_{max}</math> ↑ 1%  Carbamazepina totale* AUC ↑ 16%  Carbamazepina totale* <math>C_{min}</math> ↑ 23%</p> <p>*Carbamazepina totale = totale di carbamazepina ed epossicarbamazepina (entrambe sono molecole</p>	<p>Carbamazepina deve essere utilizzata con cautela in associazione con Aptivus, somministrato insieme a ritonavir a basso dosaggio. Dosi maggiori di carbamazepina (&gt; 200 mg) possono provocare diminuzioni ancora maggiori delle concentrazioni plasmatiche di tipranavir (vedere paragrafo</p>

	<p>farmacologicamente attive).</p> <p>L'incremento di tutti i parametri farmacocinetici di carbamazepina non comporta conseguenze cliniche di rilievo.</p> <p>Tipranavir <math>C_{\min}</math> ↓ 61% (paragonato con i dati storici)</p> <p>La diminuzione delle concentrazioni di tipranavir può portare ad una diminuzione dell'efficacia.</p> <p>Carbamazepina induce CYP 3A4.</p>	4.4).
<p><b>Fenobarbitale</b> <b>Fenitoina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	Fenitoina e fenobarbitale inducono CYP 3A4	Fenitoina e fenobarbitale devono essere utilizzati con cautela in associazione a Aptivus, somministrato con ritonavir a basso dosaggio (vedere paragrafo 4.4).
<b>Antispastici</b>		
<p><b>Tolterodina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>Sulla base di considerazioni teoriche si prevede che, tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, possa aumentare le concentrazioni di tolterodina.</p> <p>Inibizione di CYP 3A4 e di CYP 2D6 da parte di tipranavir/r.</p>	La co-somministrazione non è raccomandata.
<b>Antagonisti del recettore dell'endotelina</b>		
<p><b>Bosentan</b></p>	<p>Sulla base di considerazioni teoriche, le concentrazioni di bosentan possono aumentare a seguito della co-somministrazione di tipranavir e ritonavir a bassa dose.</p> <p>Inibizione di CYP3A4 da parte di tipranavir/r.</p>	La co-somministrazione di bosentan ed Aptivus con ritonavir a bassa dose non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
<b>Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi</b>		
<p><b>Atorvastatina 10 mg QD</b></p>	<p>Atorvastatina <math>C_{\max}</math> ↑ 8,6 volte Atorvastatina AUC ↑ 9,4 volte Atorvastatina <math>C_{\min}</math> ↑ 5,2 volte</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Inibizione di CYP 3A4 da parte di tipranavir/r</p>	La co-somministrazione di atorvastatina ed Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, non è raccomandata. Deve essere considerato l'impiego di altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi quali pravastatina, fluvastatina o rosuvastatina (vedere anche paragrafo 4.4 e

		le avvertenze per rosuvastatina e pravastatina). Nei casi in cui la co-somministrazione sia necessaria, non deve essere superata la dose giornaliera di atorvastatina di 10 mg. Si raccomanda di iniziare con la dose più bassa ed è necessario effettuare un attento monitoraggio clinico (vedere paragrafo 4.4).
<b>Rosuvastatina 10 mg QD</b>	Rosuvastatina $C_{max}$ ↑ 123% Rosuvastatina AUC ↑ 37% Rosuvastatina $C_{min}$ ↑ 6%  Tipranavir ↔  Meccanismo non noto.	La co-somministrazione di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e rosuvastatina deve essere iniziata con la dose più bassa (5 mg/die) di rosuvastatina, titolata sulla base della risposta terapeutica e affiancata da un attento monitoraggio clinico per osservare i sintomi associati a rosuvastatina che sono descritti nel relativo foglio illustrativo.
<b>Pravastatina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Sulla base delle similarità nel meccanismo di eliminazione di pravastatina e rosuvastatina, TPV/r potrebbe aumentare i livelli plasmatici di pravastatina.  Meccanismo non noto.	La co-somministrazione di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e pravastatina deve essere iniziata con la dose più bassa (10 mg/die) di pravastatina, titolata sulla base della risposta terapeutica e affiancata da un attento monitoraggio clinico per osservare i sintomi da pravastatina che sono descritti nel relativo foglio illustrativo.
<b>Simvastatina</b> <b>Lovastatina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Gli inibitori dell'HMG-CoA reduttasi simvastatina e lovastatina sono fortemente dipendenti da CYP3A per il loro metabolismo.	L'uso contemporaneo di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e di simvastatina o lovastatina è controindicato per l'aumentato rischio di miopatia, inclusa rabdomiolisi (vedere paragrafo 4.3).
<b>PREPARATI A BASE DI PIANTE MEDICINALI</b>		
<b>Erba di San Giovanni</b> <b>(<i>Hypericum perforatum</i>)</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	I livelli plasmatici di tipranavir possono essere ridotti dall'uso contemporaneo di preparati a base di piante medicinali che contengono l'erba di San Giovanni ( <i>Hypericum perforatum</i> ). Ciò è dovuto all'induzione da parte dell'erba di San Giovanni degli enzimi	Preparati a base di piante medicinali che contengono l'erba di San Giovanni non devono essere somministrati insieme ad Aptivus, somministrato con ritonavir a basso dosaggio. La co-somministrazione di Aptivus e ritonavir con l'erba

	che metabolizzano tale farmaco.	di San Giovanni può diminuire in modo rilevante le concentrazioni di tipranavir e ritonavir, portare a livelli inferiori agli ottimali di tipranavir, perdita nella risposta virologica e possibile resistenza a tipranavir.
<b>Agonisti selettivi dei recettori beta2-adrenergici per aerosol</b>		
<b>Salmeterolo</b>	La somministrazione concomitante di tipranavir e ritonavir a bassa dose può comportare un aumentato rischio degli effetti indesiderati di tipo cardiovascolare associati a salmeterolo, incluso il prolungamento QT, palpitazioni e tachicardia del seno.  Inibizione di CYP3A4 da parte di tipranavir/r.	La somministrazione concomitante di Aptivus, co-somministrato a ritonavir a bassa dose, non è raccomandata.
<b>Contraccettivi orali/Estrogeni</b>		
<b>Etinilestradiolo 0,035 mg/ Noretindrone 1,0 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)</b>	Etinilestradiolo $C_{max}$ ↓ 52% Etinilestradiolo AUC ↓ 43%  Meccanismo non noto.  Noretindrone $C_{max}$ ↔ Noretindrone AUC ↑ 27%  Tipranavir ↔	L'uso contemporaneo di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, non è raccomandata. Se vengono utilizzati contraccettivi orali a base di estrogeni contemporaneamente ad Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, si deve ricorrere a misure anticoncezionali alternative od aggiuntive. Le pazienti che utilizzano gli estrogeni come terapia ormonale sostitutiva devono essere clinicamente monitorate per rilevare i sintomi dovuti a carenza da estrogeni (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).
<b>Inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE5)</b>		
<b>Sildenafil Vardenafil</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	La co-somministrazione di tipranavir e basse dosi di ritonavir con inibitori della PDE5 può aumentare in modo significativo le concentrazioni di PDE5 ed è possibile che si verifichi un aumento degli eventi avversi correlati agli inibitori della PDE5 quali ipotensione, alterazioni della vista e priapismo.  Inibizione di CYP3A4 da parte	Si deve prestare particolare attenzione quando gli inibitori della fosfodiesterasi (PDE5) sildenafil e vardenafil vengono prescritti contemporaneamente ad Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio.  Non è stata stabilita una dose sicura ed efficace quando usato con Aptivus, co-somministrato con ritonavir a bassa dose. C'è un aumentato potenziale per gli

	di tipranavir/r.	effetti indesiderati associati agli inibitori della PDE5 (che include disturbi visivi, ipotensione, erezione prolungata, sincope). La co-somministrazione di Aptivus/ritonavir con sildenafil, quando utilizzato per trattare l'ipertensione arteriosa polmonare, è controindicata.
<b>Tadalafil 10 mg QD</b>	Tadalafil prima dose $C_{max}$ ↓ 22% Tadalafil prima dose AUC ↑ 133%  Inibizione e induzione di CYP 3A4 da parte di tipranavir/r  Tadalafil steady-state $C_{max}$ ↓ 30% Tadalafil steady-state AUC ↔  Nessun cambiamento clinicamente significativo è stato osservato nei parametri farmacocinetici di tipranavir.	È raccomandata l'assunzione di tadalafil almeno 7 giorni dopo la somministrazione di Aptivus con ritonavir. Non è stata stabilita una dose sicura ed efficace quando usato con Aptivus, co-somministrato con ritonavir a bassa dose. C'è un aumentato potenziale per gli effetti indesiderati associati agli inibitori della PDE5 (che include disturbi visivi, ipotensione, erezione prolungata, sincope).
<b>Analgesici narcotici</b>		
<b>Metadone 5 mg QD</b>	Metadone $C_{max}$ ↓ 55% Metadone AUC ↓ 53% Metadone $C_{min}$ ↓ 50%  R-metadone $C_{max}$ ↓ 46% R-metadone AUC ↓ 48%  S-metadone $C_{max}$ ↓ 62% S-metadone AUC ↓ 63%  Meccanismo non noto.	I pazienti devono essere monitorati per la sindrome da astinenza da oppiacei. Potrebbe essere necessario un aumento della dose di metadone.
<b>Meperidina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, diminuisce le concentrazioni di meperidina mentre aumenta quelle del suo metabolita normeperidina.	A causa dell'aumento della concentrazione del metabolita normeperidina, che esercita sia un'attività analgesica che un'attività stimolante del SNC (ad es. convulsioni), non si raccomanda né un aumento di dosaggio né un uso prolungato di meperidina con Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio.
<b>Buprenorfina/Naloxone</b>	Buprenorfina ↔  Norbuprenorfina AUC ↓ 79% Norbuprenorfina $C_{max}$ ↓ 80% Norbuprenorfina $C_{min}$ ↓ 80%	A causa della riduzione dei livelli del metabolita attivo norbuprenorfina, la co-somministrazione di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e buprenorfina/

		naloxone può determinare una riduzione dell'efficacia clinica di buprenorfina. Pertanto, i pazienti devono essere monitorati per verificare l'insorgenza di sindrome da astinenza da oppiacei.
<b>Immunosoppressori</b>		
<b>Ciclosporina Tacrolimus Sirolimus</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Le concentrazioni di ciclosporina, tacrolimus o sirolimus, se somministrati contemporaneamente a tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, non sono prevedibili a causa degli effetti di antagonismo di tipranavir con ritonavir a basso dosaggio, su CYP3A e P-gp.	Si raccomanda un controllo più frequente delle concentrazioni di questi medicinali fino a quando i livelli ematici non si siano stabilizzati.
<b>Antitrombotici</b>		
<b>Warfarin 10 mg QD</b>	Prima dose tipranavir/r: S-warfarin $C_{max}$ ↔ S-warfarin AUC ↑ 18%  Steady-state tipranavir/r: S-warfarin $C_{max}$ ↓ 17% S-warfarin AUC ↓ 12%  Inibizione di CYP 2C9 con la prima dose di tipranavir/r, successivamente induzione di CYP 2C9 quando tipranavir/r raggiunge lo steady-state.	L'uso contemporaneo di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e warfarin può portare a cambiamenti dei valori di INR (International Normalised Ratio) e può influenzare l'effetto anticoagulante (effetto trombotico) o aumentare il rischio di emorragie. Quando questi medicinali sono associati si raccomanda un attento monitoraggio clinico e biologico (misurazione dell'INR).
<b>Antiacidi</b>		
<b>Antiacido a base di alluminio e magnesio QD</b>	Tipranavir $C_{max}$ ↓ 25% Tipranavir AUC ↓ 27%  Meccanismo non noto.	La somministrazione di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e di antiacidi deve essere separata da un intervallo di tempo di almeno due ore.
<b>Inibitori della pompa protonica (PPI)</b>		
<b>Omeprazolo 40 mg QD</b>	Omeprazolo $C_{max}$ ↓ 73% Omeprazolo AUC ↓ 70%  Effetti simili sono stati osservati per l'S-enantiomero, esomeprazolo.  Induzione di CYP 2C19 da parte di tipranavir/r.  Tipranavir ↔	L'uso contemporaneo di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con omeprazolo od esomeprazolo non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4). Qualora non fosse possibile evitare la somministrazione contemporanea di questi farmaci, può essere preso in



		<p>considerazione un aumento della dose di omeprazolo od esomeprazolo sulla base della risposta clinica alla terapia. Non esistono dati disponibili che indichino che un aggiustamento della dose di omeprazolo od esomeprazolo possa risolvere l'interazione farmacocinetica osservata. Avvertenze circa la dose massima di omeprazolo od esomeprazolo da assumere sono descritte nel relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto. Non è necessario un aggiustamento della dose di tipranavir con ritonavir.</p>
<p><b>Lansoprazolo</b> <b>Pantoprazolo</b> <b>Rabeprazolo</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>Sulla base dei profili metabolici di tipranavir/r e degli inibitori della pompa protonica, si può immaginare un'interazione. A causa dell'inibizione di CYP3A4 e dell'induzione di CYP2C19 da parte di tipranavir/r, le concentrazioni plasmatiche di lansoprazolo e pantoprazolo sono difficili da prevedere. Le concentrazioni plasmatiche di rabeprazolo possono diminuire a causa dell'induzione di CYP2C19 da parte di tipranavir/r.</p>	<p>L'uso contemporaneo di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e di inibitori della pompa protonica non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4). Se l'associazione è considerata inevitabile, deve essere effettuata sotto attento controllo medico.</p>
<b>Antagonisti del recettore-H2</b>		
<p>Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>Non sono disponibili dati sull'uso contemporaneo degli antagonisti del recettore-H2 e tipranavir in associazione a ritonavir a basso dosaggio.</p>	<p>Un aumento del pH a livello gastrico, che può essere dovuto alla terapia con antagonisti del recettore-H2, non risulta avere alcun impatto sulle concentrazioni plasmatiche di tipranavir.</p>
<b>Antiarritmici</b>		
<p><b>Amiodarone</b> <b>Bepiridil</b> <b>Chinidina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>Sulla base di considerazioni teoriche, si può prevedere che tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, aumenti le concentrazioni di amiodarone, bepiridil e chinidina.</p> <p>Inibizione di CYP 3A4 da parte di tipranavir/r</p>	<p>L'uso contemporaneo di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con amiodarone, bepiridil o chinidina è controindicato a causa di potenziali eventi gravi e/o pericolosi per la vita (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p><b>Flecainide</b> <b>Propafenone</b></p>	<p>Sulla base di considerazioni teoriche, si può prevedere che</p>	<p>L'uso contemporaneo di Aptivus, in associazione a</p>

<p><b>Metoprololo</b> (somministrato in caso di insufficienza cardiaca) Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, aumenti le concentrazioni di flecainide, propafenone e metoprololo.</p> <p>Inibizione di CYP 3D6 da parte di tipranavir/r</p>	<p>ritonavir a basso dosaggio, con flecainide, propafenone o metoprololo è controindicato (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p><b>Antistaminici</b></p>		
<p><b>Astemizolo</b> <b>Terfenadina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>Sulla base di considerazioni teoriche, si può prevedere che tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, aumenti le concentrazioni di astemizolo e terfenadina.</p> <p>Inibizione di CYP 3A4 da parte di tipranavir/r</p>	<p>L'uso contemporaneo di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con astemizolo o terfenadina è controindicato a causa di potenziali eventi gravi e/o pericolosi per la vita (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p><b>Derivati dell'ergot</b></p>		
<p><b>Diidroergotamina</b> <b>Ergonovina</b> <b>Ergotamina</b> <b>Metilergonovina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>Sulla base di considerazioni teoriche, si può prevedere che tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, aumenti le concentrazioni di diidroergotamina, ergonovina, ergotamina e metilergonovina.</p> <p>Inibizione di CYP 3A4 da parte di tipranavir/r</p>	<p>L'uso contemporaneo di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con diidroergotamina, ergonovina, ergotamina o metilergonovina è controindicato a causa di potenziali eventi gravi e/o pericolosi per la vita (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p><b>Agenti procinetici gastrointestinali</b></p>		
<p><b>Cisapride</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>Sulla base di considerazioni teoriche, si può prevedere che tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, aumenti le concentrazioni di cisapride.</p> <p>Inibizione di CYP 3A4 da parte di tipranavir/r</p>	<p>L'uso contemporaneo di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con cisapride è controindicato a causa di potenziali eventi gravi e/o pericolosi per la vita (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p><b>Antipsicotici</b></p>		
<p><b>Pimozide</b> <b>Sertindolo</b> <b>Quetiapina</b> <b>Lurasidone</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>Sulla base di considerazioni teoriche, si può prevedere che tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, aumenti le concentrazioni di pimozide, sertindolo, quetiapina e lurasidone.</p> <p>Inibizione di CYP 3A4 da parte di tipranavir/r</p>	<p>L'uso contemporaneo di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con pimozide, sertindolo, quetiapina o lurasidone è controindicato a causa di potenziali eventi gravi e/o pericolosi per la vita incluso il coma (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p><b>Sedativi/ipnotici</b></p>		
<p><b>Midazolam 2 mg QD (ev)</b></p>	<p>Prima dose tipranavir/r:</p>	<p>L'uso contemporaneo di</p>

<p><b>Midazolam 5 mg QD (po)</b></p>	<p>Midazolam <math>C_{max}</math> ↔ Midazolam AUC ↑ 5,1 volte</p> <p><i>Steady-state</i> tipranavir/r: Midazolam <math>C_{max}</math> ↓ 13% Midazolam AUC ↑ 181%</p> <p>Prima dose tipranavir/r: Midazolam <math>C_{max}</math> ↑ 5,0 volte Midazolam AUC ↑ 27 volte</p> <p><i>Steady-state</i> tipranavir/r: Midazolam <math>C_{max}</math> ↑ 37 volte Midazolam AUC ↑ 9,8 volte</p> <p>Ritonavir è un potente inibitore di CYP 3A4 e quindi può influenzare i medicinali metabolizzati da questo enzima.</p>	<p>Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e midazolam per via orale è controindicato (vedere paragrafo 4.3).</p> <p>Se Aptivus con ritonavir è somministrato con midazolam per via parenterale si deve effettuare un attento monitoraggio clinico per l'insorgenza di depressione respiratoria e/o di sedazione prolungata ed eventualmente considerare un aggiustamento del dosaggio.</p>
<p><b>Triazolam</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>Sulla base di considerazioni teoriche, si può prevedere che tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, aumenti le concentrazioni di triazolam.</p> <p>Inibizione di CYP 3A4 da parte di tipranavir/r</p>	<p>L'uso contemporaneo di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con triazolam è controindicato a causa di potenziali eventi gravi e/o pericolosi per la vita (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p><b>Analoghi nucleosidici inibitori della DNA polimerasi</b></p>		
<p><b>Valaciclovir 500 mg in dose singola</b></p>	<p>La co-somministrazione di valaciclovir, tipranavir e ritonavir a bassa dose non è associata ad effetti farmacocinetici clinicamente rilevanti.</p> <p>Tipranavir: ↔ Valaciclovir: ↔</p>	<p>Valaciclovir ed Aptivus con ritonavir a bassa dose possono essere co-somministrati senza aggiustamento della dose.</p>
<p><b>Antagonisti del recettore adrenergico alfa-1</b></p>		
<p><b>Alfuzosina</b></p>	<p>Sulla base di considerazioni teoriche, la co-somministrazione di tipranavir con ritonavir a bassa dose e alfuzosina risulta in aumentate concentrazioni di alfuzosina e può comportare ipotensione.</p> <p>Inibizione di CYP3A4 da parte di tipranavir/r.</p>	<p>L'uso concomitante di Aptivus, co-somministrato con ritonavir a bassa dose, con alfuzosina è controindicato.</p>
<p><b>Altri</b></p>		
<p><b>Teofillina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>Sulla base dei dati ricavati dallo studio cocktail in cui l'AUC della caffeina (substrato del CYP1A2) era diminuita del 43%, si può prevedere che</p>	<p>Le concentrazioni plasmatiche di teofillina devono essere monitorate durante le prime due settimane di co-somministrazione con Aptivus,</p>

	<p>l'associazione tipranavir con ritonavir può diminuire le concentrazioni di teofillina.</p> <p>Induzione di CYP 1A2 da parte di tipranavir/r.</p>	<p>somministrato con ritonavir a basso dosaggio, e, se necessario, la dose di teofillina deve essere incrementata.</p>
<p><b>Desipramina</b> Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>Tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, può aumentare le concentrazioni di desipramina.</p> <p>Inibizione di CYP 2D6 da parte di tipranavir/r.</p>	<p>Si raccomanda una riduzione del dosaggio ed un monitoraggio della concentrazione di desipramina.</p>
<p><b>Digossina 0,25 mg QD (ev)</b></p> <p><b>Digossina 0,25 mg QD (po)</b></p>	<p>Prima dose tipranavir/r: Digossina <math>C_{max}</math> ↔ Digossina AUC ↔</p> <p>Steady-state tipranavir/r: Digossina <math>C_{max}</math> ↓ 20% Digossina AUC ↔</p> <p>Prima dose tipranavir/r: Digossina <math>C_{max}</math> ↑ 93% Digossina AUC ↑ 91%</p> <p>Inibizione transitoria di P-gp da parte di tipranavir/r, seguita da induzione di P-gp da parte di tipranavir/r allo steady-state.</p> <p>Steady-state tipranavir/r: Digossina <math>C_{max}</math> ↓ 38% Digossina AUC ↔</p>	<p>Si raccomanda un monitoraggio delle concentrazioni sieriche di digossina fino al raggiungimento dello steady-state.</p>
<p><b>Trazodone</b> Lo studio di interazione è stato condotto solo con ritonavir</p>	<p>In uno studio di farmacocinetica condotto su volontari sani, l'uso contemporaneo di ritonavir a basso dosaggio (200 mg due volte al giorno) con una singola dose di trazodone, ha provocato un aumento della concentrazione plasmatica di trazodone (aumento dell'AUC di 2,4 volte). In questo studio sono stati osservati eventi avversi quali nausea, capogiri, ipotensione e sincope in seguito alla somministrazione contemporanea di trazodone e ritonavir. Tuttavia, non è noto se l'associazione tipranavir con ritonavir possa causare un maggiore incremento dell'esposizione a trazodone.</p>	<p>L'associazione deve essere utilizzata con cautela e deve essere considerata una dose ridotta di trazodone.</p>
<p><b>Bupropione 150 mg BID</b></p>	<p>Bupropione <math>C_{max}</math> ↓ 51% Bupropione AUC ↓ 56%</p>	<p>Qualora non fosse possibile evitare la co-somministrazione</p>

	<p>Tipranavir ↔</p> <p>La diminuzione dei livelli plasmatici di bupropione è dovuta probabilmente all'induzione dell'attività di CYP 2B6 e di quella di UGT da parte di RTV.</p>	<p>con bupropione, è necessario effettuare un attento monitoraggio clinico per verificare l'efficacia del bupropione, e non bisogna superare il dosaggio raccomandato, nonostante l'induzione osservata.</p>
<p><b>Loperamide 16 mg QD</b></p>	<p>Loperamide <math>C_{max}</math> ↓ 61%</p> <p>Loperamide AUC ↓ 51%</p> <p>Meccanismo sconosciuto.</p> <p>Tipranavir <math>C_{max}</math> ↔</p> <p>Tipranavir AUC ↔</p> <p>Tipranavir <math>C_{min}</math> ↓ 26%</p>	<p>Uno studio di interazione farmacodinamica condotto su volontari sani ha dimostrato che la somministrazione di loperamide ed Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, non causa alcun cambiamento clinicamente rilevante della risposta respiratoria al diossido di carbonio. La rilevanza clinica della diminuzione della concentrazione plasmatica di loperamide non è nota.</p>
<p><b>Fluticasone propionato</b> Lo studio di interazione è stato condotto solo con ritonavir</p>	<p>In uno studio clinico in cui il ritonavir 100 mg capsule BID veniva somministrato in associazione a 50 µg di fluticasone propionato per via intranasale (4 volte al giorno) per 7 giorni in soggetti sani, i livelli plasmatici di fluticasone propionato sono significativamente aumentati mentre i livelli intrinseci di cortisolo sono diminuiti approssimativamente dell'86% (90% con un intervallo di confidenza di 82-89%). Si possono verificare effetti ancora più rilevanti quando il fluticasone propionato viene inalato. Sono stati riportati effetti sistemici da corticosteroidi incluso la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica nei pazienti trattati con ritonavir e fluticasone propionato somministrato per via intranasale o inalato; questo può accadere con altri corticosteroidi metabolizzati attraverso il sistema del P450 3A come ad esempio la budesonide.</p> <p>Non è noto se l'associazione di</p>	<p>La somministrazione contemporanea di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e questi corticosteroidi non è raccomandata a meno che il potenziale beneficio di questo trattamento non superi il rischio di effetti sistemici derivanti dall'utilizzo di corticosteroidi (vedere paragrafo 4.4). Si deve considerare una riduzione della dose di glucocorticoidi seguita da un attento monitoraggio per verificare gli effetti sistemici e locali o il passaggio ad un glucocorticoide che non sia un substrato del CYP3A4 (ad. es. beclometasone). Inoltre, nel caso in cui venga sospesa la somministrazione di glucocorticoidi, si deve effettuare una diminuzione graduale della dose per un periodo più lungo. Gli effetti di un'elevata esposizione sistemica a fluticasone sui livelli plasmatici del ritonavir non sono ancora noti.</p>

	tipranavir con ritonavir possa causare un maggiore aumento dell'esposizione a fluticasone.	
--	--	--

#### 4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

##### Contracezione in entrambi i sessi

Tipranavir interagisce negativamente con i contraccettivi orali. Pertanto durante il trattamento deve essere usato un altro metodo anticoncezionale efficace e sicuro (vedere paragrafo 4.5).

##### Gravidanza

Non vi sono dati adeguati provenienti dall'uso di tipranavir in donne in gravidanza. Gli studi effettuati su animali hanno evidenziato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3). Il rischio potenziale per gli esseri umani non è noto. Tipranavir deve essere utilizzato durante la gravidanza solo se il beneficio potenziale giustifica il potenziale rischio per il feto.

##### Allattamento

Analogamente con la raccomandazione che le madri infette da HIV non devono in nessun caso allattare al seno i propri figli per evitare il rischio di trasmissione post-natale dell'HIV, le madri devono sospendere l'allattamento al seno se stanno assumendo Aptivus.

##### Fertilità

Non sono disponibili dati clinici sulla fertilità. Gli studi preclinici condotti con tipranavir non hanno evidenziato alcun effetto sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

#### 4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

In alcuni pazienti sono stati riportati senso di instabilità, sonnolenza e fatica; pertanto si raccomanda cautela quando si guidano veicoli o si utilizzano macchinari. Se i pazienti manifestano fatica, senso di instabilità o sonnolenza, devono evitare operazioni potenzialmente pericolose come guidare o utilizzare macchinari.

#### 4.8 Effetti indesiderati

##### Riassunto del profilo di sicurezza

Tra le reazioni avverse riportate per Aptivus, le più comuni erano disturbi gastrointestinali quali diarrea e nausea come anche iperlipidemia. Le reazioni avverse più gravi includono compromissione epatica e tossicità epatica. L'emorragia intracranica (ICH) è stata osservata solo nell'esperienza successiva alla commercializzazione (vedere paragrafo 4.4).

Aptivus, somministrato insieme a ritonavir a basso dosaggio, è stato associato a significativa tossicità epatica. Negli studi di fase III RESIST, la frequenza dell'aumento delle transaminasi era significativamente superiore nel braccio trattato con tipranavir e ritonavir rispetto al braccio di confronto. Pertanto è necessario un attento monitoraggio dei pazienti trattati con Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio (vedere paragrafo 4.4).

Al momento sono disponibili dati limitati sull'uso di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, in pazienti affetti anche da epatite B o C. Pertanto Aptivus deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti anche da epatite B o C. Aptivus deve essere utilizzato in questa popolazione di pazienti solo se il beneficio atteso supera il rischio potenziale e con un aumentato monitoraggio clinico e di laboratorio.

##### Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

La valutazione delle reazioni avverse riportate negli studi clinici sull'HIV-1 si basa sull'esperienza di tutti gli studi di fase II e III condotti su pazienti adulti trattati con dosi di 500 mg di tipranavir e

200 mg di ritonavir due volte al giorno (n=1.397) e sono di seguito elencate per classificazione per sistemi e organi secondo le seguenti categorie:

Molto comune ( $\geq 1/10$ ), comune ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), non comune ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ),

raro ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ )

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse associate ad Aptivus sulla base degli studi clinici e dell'esperienza successiva alla commercializzazione:

<b>Patologie del sistema emolinfopoietico</b>	
non comune	neutropenia, anemia, trombocitopenia
<b>Disturbi del sistema immunitario</b>	
non comune	ipersensibilità
<b>Disturbi del metabolismo e della nutrizione</b>	
comune	ipertrigliceridemia, iperlipidemia
non comune	anoressia, calo di appetito, calo di peso, iperamilasemia, ipercolesterolemia, diabete mellito, iperglicemia
raro	disidratazione
<b>Disturbi psichiatrici</b>	
non comune	insonnia, disturbi del sonno
<b>Patologie del sistema nervoso</b>	
comune	cefalea
non comune	senso di instabilità, neuropatia periferica, sonnolenza
raro	emorragia intracranica*
<b>Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche</b>	
non comune	dispnea
<b>Patologie gastrointestinali</b>	
molto comune	diarrea, nausea
comune	vomito, flatulenza, dolore addominale, distensione addominale, dispepsia
non comune	reflusso gastroesofageo, pancreatite
raro	aumento della lipasi
<b>Patologie epatobiliari</b>	
non comune	aumento di enzimi epatici (ALAT, ASAT), epatite citolitica, test di funzionalità epatica anormale (ALAT, ASAT), epatite tossica
raro	insufficienza epatica (incluso esito fatale), epatite, steatosi epatica, iperbilirubinemia
<b>Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo</b>	
comune	rash
non comune	prurito, esantema
<b>Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo</b>	

non comune	mialgia, spasmi muscolari
<b>Patologie renali e urinarie</b>	
non comune	insufficienza renale
<b>Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione</b>	
comune	senso di fatica
non comune	piressia, sindrome simil influenzale, sensazione di malessere

\* vedere il paragrafo Descrizione delle reazioni avverse selezionate “Sanguinamento” per la fonte delle informazioni.

#### Descrizione delle reazioni avverse selezionate

I seguenti aspetti di sicurezza clinica (epatotossicità, iperlipidemia, eventi di sanguinamento, rash) sono stati riscontrati con maggior frequenza tra i pazienti trattati con tipranavir e ritonavir rispetto ai pazienti, sottoposti al trattamento di confronto, negli studi RESIST, o sono stati osservati con la somministrazione di tipranavir e ritonavir. Il significato clinico di queste osservazioni non è stato completamente analizzato.

#### *Epatotossicità*

Dopo 48 settimane di follow-up, la frequenza di alterazioni di Grado 3 o 4 delle ALAT e/o ASAT era superiore nei pazienti trattati con tipranavir e ritonavir rispetto ai pazienti del braccio di confronto (rispettivamente 10 % e 3,4 %). Analisi multivariate hanno dimostrato che ALAT o ASAT basali superiori a Grado 1 DAIDS e concomitanza di epatite B o C costituivano fattori di rischio per queste alterazioni. La maggior parte dei pazienti era in grado di continuare il trattamento con tipranavir e ritonavir.

#### *Parametri metabolici*

Durante la terapia antiretrovirale il peso e i livelli ematici dei lipidi e del glucosio possono aumentare (vedere paragrafo 4.4).

#### *Iperlipidemia*

Aumenti di Grado 3 o 4 dei trigliceridi sono occorsi più frequentemente nel braccio tipranavir con ritonavir rispetto al braccio di confronto. Alla settimana 48 le percentuali erano 25,2 % dei pazienti del braccio tipranavir con ritonavir e 15,6 % del braccio di confronto.

#### *Sanguinamento*

Questa reazione avversa è stata identificata nel corso della vigilanza successiva alla commercializzazione, ma non è stata osservata negli studi clinici controllati, randomizzati (n=6.300).

I partecipanti allo studio RESIST trattati con Aptivus/ritonavir tendevano a mostrare un maggior rischio di sanguinamento; alla settimana 24 il rischio relativo era 1,98 (95% CI= 1,03 - 2,12). Alla settimana 48 il rischio relativo era 1,27 (95% CI= 0,76 - 2,12). Non c'era una tendenza per gli eventi di sanguinamento e non sono state riscontrate differenze dei parametri di coagulazione nei gruppi di trattamento. Il significato di questo risultato deve essere ulteriormente monitorato.

Sono stati riportati casi fatali e non di emorragia intracranica nei pazienti in trattamento con tipranavir, molti dei quali presentavano altre condizioni mediche od erano in trattamento con medicinali che possono aver causato o contribuito allo sviluppo di tali eventi. Tuttavia in alcuni casi il ruolo di tipranavir non può essere escluso. In generale nei pazienti non è stato osservato un quadro anormale dei parametri ematologici o di coagulazione o predittivo dello sviluppo di emorragia intracranica. Pertanto attualmente non è indicato il controllo routinario dei parametri di coagulazione nella gestione dei pazienti in cura con Aptivus.



Già in passato era stato osservato un rischio aumentato di emorragia intracranica nei pazienti con HIV in stato avanzato/AIDS, come quelli in trattamento con Aptivus nel corso degli studi clinici.

#### *Rash*

Uno studio di interazione tra tipranavir, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e etinil estradiolo/noretindrone condotto in donne, ha dimostrato un'elevata frequenza di rash non grave. Negli studi RESIST, il rischio di rash era simile tra il braccio tipranavir con ritonavir e il braccio di confronto (rispettivamente 16,3 % verso 12,5 %; vedere paragrafo 4.4). Nel programma di sviluppo clinico di tipranavir non sono stati riportati casi di sindrome di Stevens-Johnson o di Necrolisi Tossica Epidermica.

#### *Alterazioni dei risultati di laboratorio*

Le frequenze delle alterazioni cliniche di laboratorio marcate (Grado 3 o 4) riportate in almeno il 2% dei pazienti appartenenti ai bracci trattati con tipranavir e ritonavir negli studi clinici di fase III (RESIST-1 e RESIST-2) dopo 48 settimane sono state aumento delle ASAT (6,1%), aumento delle ALAT (9,7%), aumento di amilasi (6,0%), aumento di colesterolo (4,2%), aumento di trigliceridi (24,9%) e diminuzione della conta di globuli bianchi (5,7%).

Con gli inibitori della proteasi sono stati riportati aumento della creatin fosfochinasi, mialgia, miosite e raramente rabdomiolisi, particolarmente in associazione con gli inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa.

Nei pazienti infetti da HIV con grave immunodeficienza al momento dell'inizio della terapia antiretrovirale di associazione (CART), può insorgere una reazione infiammatoria alle infezioni opportunistiche asintomatiche o residue. Sono stati riportati anche disturbi autoimmuni (come la malattia di Graves e l'epatite autoimmune); tuttavia il tempo di insorgenza registrato è più variabile e questi eventi possono verificarsi anche molti mesi dopo l'inizio del trattamento (vedere paragrafo 4.4). Negli studi RESIST sono state osservate infezioni dovute alla riattivazione dei virus dell'herpes simplex e dell'herpes zoster.

Casi di osteonecrosi sono stati riportati soprattutto in pazienti con fattori di rischio generalmente noti, con malattia da HIV in stadio avanzato e/o esposti per lungo tempo alla terapia antiretrovirale di associazione (CART). La frequenza di tali casi è sconosciuta (vedere paragrafo 4.4).

#### Popolazione pediatrica

In uno studio clinico in aperto, di dose-finding con tipranavir e ritonavir (Studio 1182.14), 62 bambini di età compresa tra 2 e 12 anni hanno assunto Aptivus soluzione orale. In generale le reazioni avverse erano state simili a quelle riscontrate negli adulti, ad eccezione di vomito, rash e piressia che erano riportate con maggior frequenza nei bambini che negli adulti. Le reazioni avverse di entità moderata o grave più frequentemente riportate alla settimana 48 di analisi sono di seguito riportate.

**Reazioni avverse moderate o gravi più frequentemente riportate nei pazienti di età pediatrica compresa tra 2 e < 12 anni (riportate in 2 o più bambini, Studio 1182.14, settimana 48 di analisi, Full Analysis Set).**

<b>Pazienti totali trattati (N)</b>	<b>62</b>
<b>Eventi [N(%)]</b>	
Diarrea	4 (6,5)
Vomito	3 (4,8)
Nausea	3 (4,8)
Dolore addominale <sup>1</sup>	3 (4,8)
Piressia	4 (6,5)
Rash <sup>2</sup>	4 (6,5)
Aumento di gamma GT	4 (6,5)
Aumento delle ALAT	2 (3,2)
Anemia	2 (3,2)

<sup>1</sup> Include dolore addominale (N=1) e disfagia (N=1) e fastidio epigastrico (N=1).

<sup>2</sup> Rash consiste in uno o più dei termini preferiti per rash, eruzione dovuta al farmaco, rash maculare, rash papulare, eritema, rash maculo-papulare, rash pruriginoso, e orticaria

#### Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

## **4.9 Sovradosaggio**

Le esperienze di sovradosaggio di tipranavir nell'uomo sono molto limitate. Non sono noti segni e sintomi specifici di sovradosaggio. Generalmente dal sovradosaggio può risultare un aumento della frequenza ed una maggior gravità delle reazioni avverse.

Non esiste antidoto noto per il sovradosaggio di tipranavir. Il trattamento del sovradosaggio deve consistere in misure di supporto generali, incluso il monitoraggio dei segni vitali e l'osservazione dello stato clinico del paziente. Se indicato, l'eliminazione di tipranavir non assorbito deve essere ottenuta provocando vomito o con lavanda gastrica. Si può anche ricorrere alla somministrazione di carbone attivo come aiuto nella rimozione del farmaco non assorbito. Poiché tipranavir si lega fortemente alle proteine, è improbabile che la dialisi sia utile per una rimozione significativa del farmaco.

## **5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE**

### **5.1 Proprietà farmacodinamiche**

Categoria farmacoterapeutica: antivirali per uso sistemico, inibitori delle proteasi, codice ATC: J05AE09

#### Meccanismo d'azione

Il virus dell'immunodeficienza umana (HIV-1) codifica una aspartil proteasi che è essenziale per la suddivisione e maturazione dei precursori delle proteine virali. Tipranavir è un inibitore non-peptidico della proteasi dell'HIV-1 che inibisce la replicazione virale prevenendo la maturazione delle particelle virali.

### Attività antivirale *in vitro*

Tipranavir inibisce la replicazione nei ceppi di laboratorio dell'HIV-1 e negli isolati clinici in modelli acuti di infezione delle cellule T, con un valore di concentrazione efficace al 50% e al 90% (EC<sub>50</sub> e EC<sub>90</sub>) compresa rispettivamente tra 0,03 e 0,07 µM (18-42 ng/ml) e tra 0,07 e 0,18 µM (42-108 ng/ml). Tipranavir dimostra attività antivirale *in vitro* contro un ampio gruppo di HIV-1 appartenenti al sottotipo M non-clade B (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Gli isolati del gruppo O e dell'HIV-2 mostrano una ridotta suscettibilità a tipranavir *in vitro* con valori di EC<sub>50</sub> compresi tra 0,164-1 µM e 0,233-0,522 µM rispettivamente. Gli studi di legame proteico hanno dimostrato che l'attività antivirale di tipranavir diminuisce mediamente di 3,75 volte in presenza di siero umano.

### Resistenza

Lo sviluppo della resistenza a tipranavir *in vitro* è lento e complesso. In un particolare test di resistenza *in vitro*, dopo 9 mesi è stato selezionato un ceppo HIV-1 che era 87 volte resistente a tipranavir e conteneva 10 mutazioni della proteasi: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V come anche una mutazione della gag poliproteina al sito di divisione CA/P2. Esperimenti di genetica inversa hanno dimostrato che era necessaria la presenza di 6 mutazioni nella proteasi (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) per conferire una resistenza > a 10 volte a tipranavir mentre il genotipo pieno a 10 mutazioni conferiva una resistenza di 69 volte a tipranavir. *In vitro* esiste una correlazione inversa fra il grado di resistenza a tipranavir e la capacità dei virus di replicarsi. I virus ricombinanti che mostrino una resistenza a tipranavir ≥ 3 volte crescono a meno dell'1% della velocità rilevata per un ceppo HIV-1 selvaggio nelle stesse condizioni. I virus resistenti a tipranavir che emergono *in vitro* dai ceppi HIV-1 selvaggi mostrano una suscettibilità ridotta agli inibitori della proteasi amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir e ritonavir, ma rimangono sensibili a saquinavir.

Attraverso una serie di analisi di regressione a gradi multipli del genotipo basale e durante il trattamento in tutti gli studi clinici, 16 aminoacidi sono stati associati alla ridotta suscettibilità a tipranavir e/o ridotta risposta della carica virale dopo 48 settimane: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D e 84V. Gli isolati clinici che mostravano un calo della suscettibilità a tipranavir ≥ 10 volte contenevano otto o più mutazioni associate a tipranavir. Negli studi clinici di fase II e III, 276 pazienti sottoposti a test del genotipo in corso di trattamento hanno dimostrato che le mutazioni predominanti che sorgono con il trattamento di tipranavir sono L33F/I/V, V82T/L, e I84V. La combinazione di tutti e tre è solitamente richiesta per la suscettibilità ridotta. Le mutazioni alla posizione 82 avvengono attraverso due percorsi: uno dalla mutazione pre-esistente 82A selettiva per 82T, l'altra dal tipo selvaggio 82V selettiva per 82L.

### Resistenza crociata

Tipranavir mantiene una significativa attività antivirale (resistenza < 4 volte) contro la maggior parte degli isolati clinici dell'HIV-1 caratterizzati da una ridotta suscettibilità dopo il trattamento con gli inibitori della proteasi attualmente approvati: amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir e saquinavir. Una resistenza a tipranavir maggiore di 10 volte non è comune (<2,5% degli isolati testati) in virus ottenuti da pazienti con elevata esperienza ai trattamenti che abbiano assunto più inibitori peptidici della proteasi.

### Valutazione dell'elettrocardiogramma

L'effetto di tipranavir con ritonavir a bassa dose sull'intervallo QTcF è stato misurato in uno studio in cui 81 soggetti sani hanno ricevuto i seguenti trattamenti due volte al giorno per 2,5 giorni: tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir ad una dose superiore a quella terapeutica (750/200 mg), e placebo/ritonavir (-/200 mg). Dopo l'aggiustamento rispetto al basale e al placebo, la massima variazione della media QTcF era di 3.2 ms (unilaterale al 95% CI superiore: 5.6 ms) per la dose da 500/200 mg e di 8.3 ms (unilaterale al 95% CI superiore: 10.8 ms) per la dose superiore a quella terapeutica da 750/200 mg. Quindi tipranavir alla dose terapeutica con ritonavir a bassa dose non ha prolungato l'intervallo QTc, ma può farlo alla dose superiore a quella terapeutica.

### Dati di farmacodinamica clinica

L'indicazione si basa sui risultati di uno studio di fase II che ha valutato la farmacocinetica, la sicurezza e l'efficacia di Aptivus soluzione orale in bambini di età compresa tra 2 e 12 anni già pluritrattati.

I seguenti dati clinici derivano da una analisi dei dati a 48 settimane ottenuti dagli studi in corso (RESIST-1 e RESIST-2) che misurano gli effetti sui livelli plasmatici di HIV RNA e sulla conta delle cellule CD4. RESIST-1 e RESIST-2 sono studi in corso, randomizzati, in aperto, multicentrici effettuati in pazienti HIV positivi già trattati con le tre classi di farmaci antiretrovirali e valutano il trattamento con 500 mg di tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio 200 mg; (due volte al giorno), più un regime di base ottimizzato (OBR) definito in modo individuale per ogni paziente in base al test di resistenza genotipica e alla storia del paziente. Il regime di confronto includeva un PI potenziato da ritonavir (anche questo definito su base individuale) più un OBR. Il PI potenziato da ritonavir è stato scelto tra saquinavir, amprenavir, indinavir o lopinavir/ritonavir.

Tutti i pazienti avevano ricevuto almeno due trattamenti antiretrovirali contenenti PI ed erano in fallimento virologico al trattamento con PI al momento dell'arruolamento nello studio. Doveva essere presente almeno una mutazione primaria del gene della proteasi tra 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V o 90M al basale, con non più di due mutazioni ai codoni 33, 82, 84 o 90.

Dopo 8 settimane, i pazienti nel braccio di confronto che rispondevano ai criteri definiti del protocollo di mancanza iniziale di risposta virologica avevano la possibilità di sospendere il trattamento e passare ad tipranavir con ritonavir in uno studio separato di roll-over.

I 1.483 pazienti inclusi nell'analisi primaria avevano un'età mediana di 43 anni (intervallo 17-80), l'86% erano maschi, il 75% bianchi, il 13% neri e l'1% asiatici. Nel braccio di tipranavir e in quello del regime di confronto la conta di cellule CD4 mediana basale era rispettivamente di 158 e 166 cellule/mm<sup>3</sup>, (intervallo 1-1.893 e 1-1.184 cellule/mm<sup>3</sup>); l'HIV-1 RNA plasmatico mediano basale era rispettivamente di 4,79 e 4,80 log<sub>10</sub> copie/ml (intervallo 2,34-6,52 e 2,01-6,76 log<sub>10</sub> copie/ml).

I pazienti erano stati trattati in precedenza con una media di 6 NRTIs, 1 NNRTI e 4 PIs. In entrambi gli studi un totale del 67% dei virus dei pazienti era resistente ed il 22% era potenzialmente resistente ai PIs di confronto pre-selezionati. Un totale del 10% dei pazienti aveva utilizzato in precedenza enfuvirtide. I pazienti mostravano isolati basali di HIV-1 con una mediana di 16 mutazioni del gene della proteasi dell'HIV-1, inclusa una media di 3 mutazioni primarie del gene della proteasi D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V e L90M. Riguardo alle mutazioni ai codoni 33, 82, 84 e 90 circa il 4% non presentava mutazioni, il 24% presentava mutazioni ai codoni 82 (meno del 1% dei pazienti presentava la mutazione V82L) e 90, il 18% presentava mutazioni ai codoni 84 e 90 ed il 53% aveva almeno una mutazione chiave al codone 90. Un paziente nel braccio in trattamento con tipranavir aveva quattro mutazioni. Inoltre la maggior parte dei partecipanti aveva sviluppato mutazioni associate sia alla resistenza a NRTI che a NNRTI. La sensibilità fenotipica basale è stata valutata in 454 isolati basali di pazienti. Si è verificata un calo medio della suscettibilità di 2 volte il tipo selvaggio (WT) per tipranavir, 12 volte il WT per amprenavir, 55 volte il WT per atazanavir, 41 volte il WT per indinavir, 87 volte il WT per lopinavir, 41 volte il WT per nelfinavir, 195 volte il WT per ritonavir e 20 volte il WT per saquinavir.

La risposta combinata al trattamento alla settimana 48 (endpoint composito definito come pazienti con diminuzione confermata di RNA virale  $\geq 1$  log rispetto al valore iniziale e senza evidenza di fallimento del trattamento) per entrambi gli studi è stata del 34% nel braccio tipranavir con ritonavir e del 15% nel braccio di confronto. La risposta al trattamento è presentata nella tabella sottostante per tutta la popolazione (è indicato l'uso di enfuvirtide), e dettagliata per strati di PI per il sottogruppo di pazienti con ceppi genotipicamente resistenti.

**Risposta\* al trattamento alla settimana 48 (dati cumulati degli studi RESIST-1 e RESIST-2 in pazienti già trattati)**

Studio RESIST	Tipranavir/RTV		CPI/RTV**		valore di p
	n (%)	N	n (%)	N	
<b>Popolazione totale</b>					
FAS	255 (34,2)	746	114 (15,5)	737	<0,0001
PP	171 (37,7)	454	74 (17,1)	432	<0,0001
- con ENF (FAS)	85 (50,0)	170	28 (20,7)	135	<0,0001
- senza ENF (FAS)	170 (29,5)	576	86 (14,3)	602	<0,0001
<b>Genotipicamente Resistente</b>					
<b>LPV/rtv</b>					
FAS	66 (28,9)	228	23 (9,5)	242	<0,0001
PP	47 (32,2)	146	13 (9,1)	143	<0,0001
<b>APV/rtv</b>					
FAS	50 (33,3)	150	22 (14,9)	148	<0,0001
PP	38 (39,2)	97	17 (18,3)	93	0,0010
<b>SQV/rtv</b>					
FAS	22 (30,6)	72	5 (7,0)	71	<0,0001
PP	11 (28,2)	39	2 (5,7)	35	0,0650
<b>IDV/rtv</b>					
FAS	6 (46,2)	13	1 (5,3)	19	0,0026
PP	3 (50,0)	6	1 (7,1)	14	0,0650

\* Endpoint composito definito come pazienti con una diminuzione confermata di 1 log di RNA rispetto al valore iniziale e senza evidenza di fallimento del trattamento

\*\* PI/RTV di confronto: LPV/r 400 mg/100 mg due volte al giorno (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg due volte al giorno (n=23), SQV/r 1.000 mg/100 mg due volte al giorno o 800 mg/200 mg due volte al giorno (n=162), APV/r 600 mg/100 mg due volte al giorno (n=194)

ENF Enfuvirtide; FAS Serie Completa di Analisi; PP Per Protocollo; APV/rtv Amprenavir/ritonavir; IDV/rtv Indinavir/ritonavir; LPV/rtv Lopinavir/ritonavir; SQV Saquinavir/ritonavir

Il tempo mediano al fallimento del trattamento combinato a 48 settimane per entrambi gli studi è stato di 115 giorni nel braccio tipranavir con ritonavir e 0 giorni nel braccio di confronto (nessuna risposta al trattamento è stata imputata al giorno 0).

Durante le 48 settimane di trattamento, la percentuale di pazienti nel braccio tipranavir con ritonavir rispetto al confronto PI/ritonavir con RNA dell'HIV-1 < 400 copie/ml era rispettivamente del 30% e del 14%, e con RNA dell'HIV-1 < 50 copie/ml era rispettivamente del 23% e del 10%. Tra tutti i pazienti randomizzati e trattati, la variazione mediana dai valori iniziali dell'RNA dell'HIV-1 all'ultima misurazione fino alla settimana 48 era -0,64 log<sub>10</sub> copie/ml nei pazienti in trattamento con tipranavir e ritonavir rispetto a -0,22 log<sub>10</sub> copie/ml nel gruppo di confronto trattato con PI/ritonavir.

Tra tutti i pazienti randomizzati e trattati, la variazione mediana dai valori iniziali della conta delle cellule CD4+ all'ultima misurazione fino alla settimana 48 era + 23 cellule/mm<sup>3</sup> nei pazienti in trattamento con tipranavir e ritonavir (N=740) rispetto a + 4 cellule/mm<sup>3</sup> nel gruppo confronto trattato con PI/ritonavir (N=727).

La superiorità di tipranavir, somministrato in associazione a bassi dosaggi di ritonavir, rispetto al braccio di confronto inibitore della proteasi/ritonavir è stata osservata per tutti i parametri di efficacia alla settimana 48. Non è stato dimostrato che tipranavir sia superiore a questi inibitori della proteasi associati a ritonavir di confronto, in pazienti che ospitano ceppi suscettibili a questi inibitori della proteasi. I dati ottenuti dagli studi RESIST dimostrano anche che tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, determina una migliore risposta al trattamento alla settimana 48 quando la terapia OBR contiene agenti antiretrovirali con mantenuta sensibilità virale al test genotipico (es. enfuvirtide).

Al momento non sono disponibili dati da studi controllati che valutino l'effetto di tipranavir sulla progressione clinica dell'HIV.

#### Popolazione pediatrica

I pazienti pediatrici, positivi all'HIV di età compresa tra 2 e 18 anni, sono stati valutati in uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico (studio 1182.14). I pazienti che dovevano avere una carica virale di HIV-1 RNA al basale di almeno 1.500 copie/ml, erano stratificati per età (2 a < 6 anni, 6 a < 12 anni e 12 a 18 anni) e randomizzati a ricevere uno dei seguenti regimi posologici di tipranavir con ritonavir: la dose di 375 mg/m<sup>2</sup>/150 mg/m<sup>2</sup> era confrontata con la dose di 290 mg/m<sup>2</sup>/115 mg/m<sup>2</sup> in aggiunta ad una terapia ottimizzata con due medicinali non inibitori della proteasi selezionati in base ai risultati del test di resistenza genotipica basale. Tutti i pazienti hanno inizialmente assunto Aptivus soluzione orale. I pazienti pediatrici che avevano almeno 12 anni e ricevevano la dose massima di 500 mg/200 mg due volte al giorno potevano, dal giorno 28 dello studio, passare a Aptivus capsule. Lo studio ha valutato i dati di farmacocinetica, sicurezza e tollerabilità come anche le risposte viro-immunologiche nelle 48 settimane di trattamento.

I dati clinici disponibili non supportano l'uso di Aptivus soluzione orale negli adolescenti o negli adulti. A parità di dosaggio, l'esposizione a tipranavir soluzione orale è maggiore rispetto a tipranavir capsule (vedere paragrafo 5.2). A causa di questo aspetto e dell'elevata quantità di vitamina E presente nella soluzione orale, il rischio di reazioni avverse (tipo, frequenza/o gravità) può essere maggiore che con le capsule. Tuttavia, in pazienti con meno di 12 anni di età, la soluzione orale è la sola opzione disponibile per il trattamento con tipranavir, poiché non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza di Aptivus capsule in bambini con meno di 12 anni di età. Non sono disponibili dati sull'efficacia e sicurezza di Aptivus capsule in bambini con meno di 12 anni di età. Poiché Aptivus capsule e soluzione orale non sono bioequivalenti, i risultati ottenuti con la soluzione orale non possono essere trasferiti alle capsule (vedere anche paragrafo 5.2). Nei pazienti con una superficie corporea inferiore a 1,33 m<sup>2</sup> non si può ottenere un appropriato aggiustamento posologico con le capsule. Questi fattori portano alla conclusione che i benefici di Aptivus soluzione orale superano i rischi solo in bambini di età compresa tra 2 e 12 anni, senza altra opzione terapeutica (vedere paragrafo 4.1).

Le caratteristiche basali e i risultati di efficacia alla settimana 48 di trattamento per i pazienti pediatrici trattati con Aptivus soluzione orale sono elencati nella tabella seguente.

### Caratteristiche basali per i pazienti di 2 <12 anni trattati con Aptivus soluzione orale

Variabile		Valore
Numero di Pazienti		62
Età-Mediana (anni)		8,1
Sesso	% Maschi	59,7%
Razza	% Bianchi	71,0%
	% Neri	25,8%
	% Asiatici	3,2%
HIV-1 RNA basale (log <sub>10</sub> copie/ml)	Mediana (Min – Max)	4,8 (3,3 – 6,0)
	% con VL > 100.000 copie/ml	37,1%
CD4+ basali (cellule/mm <sup>3</sup> )	Mediana (Min – Max)	600 (24 – 2.578)
	% ≤ 200	15,5%
% basale di cellule CD4+	Mediana (Min – Max)	21,9% (1,5% – 44,0%)
ADI precedente	% con Classe C	48,4%
Storia del trattamento	% con ogni ARV	96,8%
	Mediana # precedente NRTIs	4
	Mediana # precedente NNRTIs	1
	Mediana # precedente PIs	1

\* AIDS che definisce la malattia

### Risultati di efficacia alla settimana 48 per i pazienti di 2 <12 anni trattati con Aptivus soluzione orale

Endpoint	Risultato
Numero di pazienti	62
Endpoint primario di efficacia: % con VL < 400	50,0%
Variazione mediana dal basale nel log <sub>10</sub> HIV-1 RNA (copie/ml)	-2,06
Variazione mediana dal basale nella conta delle cellule CD4+ (cellule/mm <sup>3</sup> )	167
Variazione mediana dal basale nella % delle cellule CD4+	5%

#### Analisi della resistenza a tipranavir in pazienti già sottoposti a trattamento

Negli studi RESIST la percentuale di risposta al trattamento con tipranavir e ritonavir è stata valutata in funzione del genotipo e fenotipo basale a Tipranavir. Sono state valutate le relazioni tra suscettibilità fenotipica al basale; mutazioni primarie agli inibitori della proteasi (PI); mutazioni della proteasi ai codoni 33, 82, 84 e 90; mutazioni associate a resistenza a tipranavir e risposta alla terapia a tipranavir con ritonavir.

È da notare che i pazienti arruolati negli studi RESIST presentavano un pattern mutazionale al basale di almeno una mutazione primaria al gene della proteasi ai codoni 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V o 90M e non più di due mutazioni ai codoni 33, 82, 84 o 90.

Sono state effettuate le seguenti osservazioni:

- *Mutazioni primarie agli inibitori della proteasi (PI)*

Sono state condotte analisi per valutare la risposta virologica in funzione del numero di mutazioni primarie ai PI (qualsiasi variazione della proteasi ai codoni 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 e 90) presenti al basale. Le percentuali di risposta erano maggiori tra i pazienti trattati con tipranavir e ritonavir rispetto ai pazienti trattati con l'inibitore della proteasi di confronto, associato a ritonavir, sia nei pazienti che associavano enfuvirtide che in quelli non trattati con enfuvirtide. Tuttavia in alcuni pazienti che non associavano enfuvirtide l'attività antivirale iniziava tra la settimana 4 e la settimana 8.

- *Mutazioni ai codoni della proteasi 33, 82, 84 e 90*

Una ridotta risposta virologica era osservata nei pazienti infetti con ceppi virali che presentavano due o più mutazioni ai codoni della proteasi 33, 82, 84 o 90 e non associavano il trattamento con enfuvirtide.

- *Mutazioni associate a resistenza a Tipranavir*

La risposta virologica alla terapia con tipranavir e ritonavir è stata valutata utilizzando un punteggio mutazionale relativo al genotipo basale dei pazienti arruolati negli studi RESIST 1 e RESIST 2. Questo punteggio (ottenuto valutando i 16 aminoacidi associati a ridotta suscettibilità a tipranavir e/o ridotta risposta virologica: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54°/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D, e 84V) è stato applicato alle sequenze della proteasi virale al basale. È stata dimostrata una correlazione tra punteggio mutazionale di tipranavir e risposta al trattamento con tipranavir e ritonavir dopo 48 settimane di trattamento.

Questo punteggio è stato ottenuto da una selezionata popolazione di pazienti RESIST che, come criterio di inclusione, presentavano specifiche mutazioni; pertanto l'estrapolazione ad una popolazione più ampia richiede cautela.

Alla settimana 48 una maggiore percentuale di pazienti trattati con tipranavir e ritonavir ha ottenuto una risposta al trattamento rispetto al gruppo di confronto trattato con un inibitore della proteasi/ritonavir con quasi tutte le possibili combinazioni del profilo di resistenza genotipico (vedi tabella sotto riportata).

**Proporzione di pazienti che rispondono al trattamento alla settimana 48 (risposta confermata dalla riduzione della carica virale al basale  $\geq 1 \log_{10}$  copie/ml), in funzione del numero di mutazioni basali a tipranavir e all'uso di enfuvirtide nella popolazione RESIST.**

	ENF Naïve	No ENF naïve*
Numero di mutazioni a TPV**	TPV/r	TPV/r
0-1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
$\geq 5$	47%	13%
Tutti i pazienti	61%	29%

\*Include tutti i pazienti che non hanno ricevuto ENF e quelli che erano già in trattamento e hanno continuato ENF

\*\* Mutazioni della proteasi alle posizioni L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D o I84V  
ENF Enfuvirtide; TPV/r Tipranavir con ritonavir



Evidenti riduzioni dell'HIV1-RNA fino alla settimana 48 erano maggiormente osservate nei pazienti che ricevevano tipranavir con ritonavir ed erano naïve all'enfuvirtide. Nei pazienti trattati con tipranavir e ritonavir senza l'associazione con enfuvirtide è stata osservata una minore percentuale di risposta a 48 settimane, dovuta alla mancata associazione di enfuvirtide (vedi tabella sotto riportata).

### Riduzione media della carica virale dal basale alla settimana 48 in funzione del numero di mutazioni a tipranavir e all'uso di enfuvirtide nei pazienti RESIST

	ENF Naïve	No ENF naïve*
Numero di mutazioni a TPV**	TPV/r	TPV/r
0- 1	-2,3	-1,6
2	-2,1	-1,1
3	-2,4	-0,9
4	-1,7	-0,8
≥ 5	-1,9	-0,6
Tutti i pazienti	-2,0	-1,0

\* Include tutti i pazienti che non hanno ricevuto ENF e quelli che erano già in trattamento e hanno continuato ENF

\*\* Mutazioni della proteasi alle posizioni L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D o I84V  
ENF Enfuvirtide; TPV/r Tipranavir con ritonavir

#### - Resistenza fenotipica a Tipranavir

L'aumento della suscettibilità fenotipica basale a tipranavir si correla con ridotta risposta virologica. Isolati con valori basali tra >0 e 3 sono considerati suscettibili, isolati tra 3 e 10 mostrano una ridotta suscettibilità e isolati con valori basali >10 sono resistenti.

Conclusioni relative alla rilevanza di particolari mutazioni o profili mutazionali sono soggette a modifiche per l'aggiunta di nuovi dati. Si consiglia di consultare sempre un sistema aggiornato di interpretazione per l'analisi dei risultati dei test di resistenza.

## 5.2 Proprietà farmacocinetiche

Per raggiungere le concentrazioni plasmatiche efficaci di tipranavir e un regime che preveda la somministrazione due volte al giorno è essenziale l'associazione a bassi dosaggi di ritonavir (vedere paragrafo 4.2). Ritonavir agisce inibendo il CYP3A del citocromo epatico P450, la glicoproteina P (P-gp) della pompa di efflusso intestinale e probabilmente anche il CYP3A del citocromo intestinale P450. Come dimostrato in una valutazione dose-ranging condotta in 113 volontari maschi e femmine HIV negativi, ritonavir aumenta l'AUC<sub>0-12h</sub>, C<sub>max</sub> e C<sub>min</sub> e diminuisce la clearance di tipranavir. Tipranavir 500 mg somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio (200 mg; due volte al giorno) è stato associato ad un aumento di 29 volte delle concentrazioni plasmatiche minime di tipranavir allo stato di equilibrio stazionario al mattino, media geometrica rispetto a tipranavir 500 mg somministrato due volte al giorno senza ritonavir.

#### Assorbimento

L'assorbimento di tipranavir nell'uomo è limitato, sebbene non sia disponibile una quantificazione assoluta dell'assorbimento. Tipranavir è un substrato per la P-gp, un debole inibitore della P-gp e sembra essere anche un potente induttore della P-gp. I dati suggeriscono che, sebbene ritonavir sia un inibitore della P-gp, l'effetto netto di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, allo steady-state del dosaggio proposto sia di induzione della P-gp. Le concentrazioni plasmatiche

massime sono raggiunte entro 1 – 5 ore dopo la somministrazione in funzione del dosaggio utilizzato. Dopo somministrazioni ripetute, le concentrazioni plasmatiche di tipranavir sono più basse di quanto prevedibile dai dati di somministrazione singola, presumibilmente a causa dell'induzione dell'enzima epatico. Nella maggior parte dei soggetti lo steady-state è raggiunto dopo 7 giorni di trattamento. Tipranavir in associazione a ritonavir a bassi dosaggi mostra una farmacocinetica lineare allo steady-state.

La somministrazione di Aptivus capsule 500 mg due volte al giorno in associazione con 200 mg di ritonavir due volte al giorno per un periodo compreso tra 2 e 4 settimane senza restrizioni alimentari ha prodotto una concentrazione plasmatica massima media ( $C_{max}$ ) di  $94,8 \pm 22,8 \mu\text{M}$  per le pazienti ( $n=14$ ) e  $77,6 \pm 16,6 \mu\text{M}$  per i pazienti ( $n=106$ ) raggiunta circa 3 ore dopo la somministrazione. Il valore medio della concentrazione minima prima della somministrazione mattutina allo "steady-state" era pari a  $41,6 \pm 24,3 \mu\text{M}$  per le pazienti e  $35,6 \pm 16,7 \mu\text{M}$  per i pazienti. L'AUC di tipranavir a intervalli di somministrazione di 12 ore era mediamente  $851 \pm 309 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  ( $CL=1,15 \text{ l/h}$ ) per le pazienti e  $710 \pm 207 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  ( $CL=1,27 \text{ l/h}$ ) per i pazienti. Le emivite erano mediamente comprese tra 5,5 (femmine) e 6,0 ore (maschi).

#### Effetti del cibo sull'assorbimento orale

Il cibo migliora la tollerabilità di tipranavir con ritonavir. Pertanto Aptivus, associato a ritonavir a basso dosaggio, deve essere somministrato con il cibo.

L'assorbimento di tipranavir in associazione a ritonavir a bassi dosaggi è ridotto in presenza di antiacidi (vedere paragrafo 4.5).

#### Distribuzione

Tipranavir si lega in modo elevato alle proteine plasmatiche (>99,9%). Nei campioni clinici prelevati da volontari sani e soggetti HIV-1 positivi che ricevevano tipranavir senza ritonavir, la frazione media di tipranavir non legata presente nel plasma era simile in entrambe le popolazioni (volontari sani  $0,015\% \pm 0,006\%$ ; soggetti HIV positivi  $0,019\% \pm 0,076\%$ ). Le concentrazioni plasmatiche totali in questi campioni erano comprese tra 9 e  $82 \mu\text{M}$ . La frazione non legata di tipranavir sembrava essere indipendente dalla concentrazione totale della sostanza in questo intervallo di concentrazione.

Non sono stati effettuati studi per determinare la distribuzione di tipranavir nel fluido cerebrospinale o nello sperma.

#### Biotrasformazione

Gli studi *in vitro* sul metabolismo effettuati in microsomi epatici umani indicano che il CYP3A4 è l'isoforma CYP predominante coinvolto nel metabolismo del tipranavir.

La clearance orale di tipranavir decresceva dopo l'aggiunta di ritonavir il che può significare una ridotta clearance di primo passaggio della sostanza al tratto gastrointestinale e al fegato.

Il metabolismo di tipranavir in presenza di bassi dosaggi di ritonavir è minimo. In uno studio condotto sull'uomo con  $^{14}\text{C}$ -tipranavir (500 mg di  $^{14}\text{C}$ -tipranavir con 200 mg di ritonavir, due volte al giorno), tipranavir immodificato era predominante ed ammontava al 98,4% o più della radioattività plasmatica totale circolante 3, 8 o 12 ore dopo la somministrazione. Sono stati trovati nel plasma solo alcuni metaboliti, tutti presenti in tracce (0,2% o meno della radioattività plasmatica). Nelle feci tipranavir immodificato rappresentava la maggior parte della radioattività fecale (79,9% della radioattività fecale). Il metabolita fecale più abbondante, pari al 4,9% della radioattività fecale (3,2% della dose) era un idrossimetabolita di tipranavir. Nelle urine tipranavir immodificato era stato trovato in tracce (0,5% della radioattività delle urine). Il metabolita urinario più abbondante pari all'11% della radioattività urinaria (0,5% della dose) era un glucuronide coniugato di tipranavir.

### Eliminazione

La somministrazione di <sup>14</sup>C-tipranavir a soggetti (n = 8) che ricevevano 500 mg di tipranavir con 200 mg di ritonavir due volte al giorno dosato allo steady-state dimostrava che la maggior radioattività (mediana 82,3%) era escreta nelle feci, mentre solo una mediana del 4,4% della dose radioattiva somministrata era recuperata nelle urine. Inoltre la maggior radioattività (56%) è stata escreta tra 24 e 96 ore dopo la somministrazione. L'emivita effettiva media di eliminazione di tipranavir con ritonavir in volontari sani (n=67) e in pazienti adulti infetti da HIV (n=120) è stata rispettivamente di circa 4,8 e 6,0 ore allo steady-state a seguito di una dose di 500 mg/200 mg due volte al giorno al giorno con un pasto leggero.

### Popolazioni speciali

Sebbene i dati ad oggi disponibili siano limitati per consentire un'analisi definitiva, suggeriscono che il profilo di farmacocinetica è immutato negli anziani e confrontabile tra le razze. Al contrario, la valutazione delle concentrazioni plasmatiche minime di tipranavir allo steady-state, 10-14 ore dopo la somministrazione, negli studi RESIST-1 e RESIST-2, ha dimostrato che generalmente le donne presentavano concentrazioni di tipranavir più alte rispetto agli uomini. Dopo 4 settimane di 500 mg di Aptivus con 200 mg di ritonavir (due volte al giorno), la concentrazione plasmatica minima di tipranavir, valore mediano, era 43,9 µM per le donne e 31,1 µM per gli uomini. Questa differenza delle concentrazioni non richiede un aggiustamento posologico.

### *Compromissione renale*

La farmacocinetica di tipranavir non è stata studiata in pazienti con disfunzione renale. Tuttavia, poiché la clearance renale di tipranavir è trascurabile, non è atteso un calo della clearance globale nei pazienti con disfunzione renale.

### *Compromissione epatica*

In uno studio che confrontava 9 pazienti con alterazioni epatiche lievi (classe A di Child-Pugh) a 9 controlli, la disponibilità farmacocinetica di dosi singole e multiple di tipranavir e ritonavir era aumentata in pazienti con alterazioni epatiche, ma sempre all'interno dell'intervallo osservato negli studi clinici. Non è richiesto alcun aggiustamento posologico in pazienti con alterazioni epatiche lievi, ma i pazienti devono essere strettamente controllati (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

L'influenza di alterazioni epatiche moderate (classe B di Child-Pugh) o gravi (classe C di Child-Pugh) sulla farmacocinetica di dosi multiple sia di tipranavir che di ritonavir non è stata valutata finora. Tipranavir è controindicato in caso di alterazioni epatiche moderate o gravi (vedere paragrafi 4.2 e 4.3).

### *Popolazione pediatrica*

La soluzione orale ha mostrato possedere una maggiore biodisponibilità rispetto alla formulazione capsule molli.

## **5.3 Dati preclinici di sicurezza**

Gli studi di tossicità animale sono stati effettuati con tipranavir da solo in topi, ratti e cani e in associazione con ritonavir (rapporto peso a peso 3,75:1) in ratti e cani. Gli studi con l'associazione tipranavir e ritonavir non hanno rivelato nessun ulteriore effetto tossicologico quando confrontati con gli effetti osservati negli studi di tossicità di tipranavir da solo.

Gli effetti predominanti delle somministrazioni ripetute di tipranavir in tutte le specie in cui sono stati eseguiti studi di tossicologia, erano a livello gastrointestinale (emesi, feci molli, diarrea) ed epatico (ipertrofia). Gli effetti erano reversibili con la sospensione del trattamento. Ulteriori alterazioni includevano sanguinamento nei ratti ad alte dosi (roditori specifico). Il sanguinamento osservato nei ratti era associato al tempo di protrombina (PT) prolungato, al tempo parziale di tromboplastina attivato (APTT) e a un calo di alcuni fattori dipendenti dalla vitamina K. La co-somministrazione di tipranavir con vitamina E nella forma di TPGS (d-alfatocoferolo polietilenglicol 1.000 succinato) da 2.322 UI/m<sup>2</sup> in su ha determinato nei ratti un significativo incremento degli effetti sui parametri della

coagulazione, eventi di sanguinamento e morte. Nel cane gli studi preclinici di tipranavir non hanno evidenziato alcun effetto sui parametri della coagulazione. La co-somministrazione di tipranavir e vitamina E non è stata studiata nel cane.

La maggior parte degli effetti negli studi di tossicità a dose ripetuta apparivano a livelli di esposizione sistemici che sono equivalenti o perfino inferiori a quelli nell'uomo alla dose clinica raccomandata.

Negli studi *in vitro*, è stato osservato che tipranavir inibisce l'aggregazione piastrinica in caso di utilizzo di piastrine umane (vedere paragrafo 4.4) e il legame con il trombossano A2 mediante un modello conforme all'esposizione osservata nei pazienti trattati con Aptivus e ritonavir. Le implicazioni cliniche di questi risultati non sono note.

In uno studio condotto in ratti con tipranavir a livelli sistemici di esposizione (AUC) equivalenti all'esposizione nell'uomo alla dose clinica raccomandata, non sono stati osservati effetti avversi sull'accoppiamento e sulla fertilità. A dosaggi materni che producevano livelli di esposizione sistemica simili o al di sotto di quelli determinati dalla dose clinica raccomandata, tipranavir non produceva effetti teratogeni. Nei ratti è stata osservata a esposizioni 0,8 volte l'esposizione umana alla dose clinica, tossicità fetale (riduzione dell'ossificazione dello sterno e del peso corporeo). In studi di sviluppo pre e post natale nei ratti è stata osservata inibizione della crescita dei cuccioli a dosi tossiche per la madre pari a circa 0,8 volte l'esposizione umana.

Studi di carcinogenicità effettuati con topi e ratti hanno rivelato un potenziale tumorigeno di tipranavir specifico per queste specie, che non è stato considerato di rilevanza clinica. Tipranavir non mostra evidenza di tossicità genetica in una batteria di test *in vitro* e *in vivo*.

## **6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE**

### **6.1 Elenco degli eccipienti**

Macrogol  
Vitamina E polietilen glicole succinato  
Acqua depurata  
Glicole propilenico  
Mono/digliceridi di acido caprilico/caprico  
Sucralosio  
Menta (aromatizzante)  
Toffee (aromatizzante)  
Acido ascorbico

### **6.2 Incompatibilità**

Non pertinente.

### **6.3 Periodo di validità**

30 mesi.

Conservazione durante l'uso: 60 giorni dopo la prima apertura del flacone. È consigliabile che il paziente annoti la data di apertura del flacone sull'etichetta e/o sulla scatola.

### **6.4 Precauzioni particolari per la conservazione**

Non conservare a temperatura inferiore a 15°C. Non refrigerare o congelare.

## **6.5 Natura e contenuto del contenitore**

Flacone di vetro ambrato, con chiusura a prova di bambino costituita da due parti in plastica (guscio esterno di polietilene ad alta densità (HDPE), guscio interno di resina di polipropilene con un rivestimento espanso in polietilene laminato. Ogni confezione contiene 1 flacone da 95 ml di soluzione orale ed è fornito con una siringa per somministrazione orale da 5 ml trasparente, una capsula di chiusura per la siringa in HDPE ed un siringa-flacone in LDPE trasparente.

## **6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione**

Prima di assumere Aptivus si deve verificare che la soluzione orale sia limpida e se vi siano cristalli od altre particelle sul fondo del flacone. Si può osservare una piccola quantità di cristalli nel flacone che non altera l'efficacia o la sicurezza del prodotto. Se osservati, i cristalli hanno l'aspetto tipico di un sottile strato di carta posato sul fondo, visibile quando il flacone è tenuto dritto. Il dosaggio per mezzo del dispositivo misuratore rimane accurato anche quando siano presenti cristalli. Se è presente più di uno strato sottile di cristalli sul fondo del flacone o nel caso di incertezza sulla quantità di cristalli osservati, il flacone deve essere restituito e sostituito il prima possibile. Fino a che il flacone non sia stato sostituito il paziente deve continuare ad assumere le dosi usuali della soluzione orale. I pazienti devono essere istruiti ad osservare con attenzione i cristalli.

La dose esatta deve essere misurata utilizzando la siringa misuratrice e l'adattatore a corredo, come segue:

1. Aprire il flacone premendo sulla capsula e girando in senso anti-orario.
2. Rimuovere la capsula che copre la punta della siringa per somministrazione orale (la capsula non sarà inserita se è la prima volta che la siringa per somministrazione orale viene utilizzata) ed inserire la siringa per somministrazione orale nell'adattatore collocato nel collo del flacone. Verificare che la siringa per somministrazione orale sia fermamente inserita.
3. Capovolgere il flacone ed estrarre delicatamente il quantitativo richiesto di Aptivus soluzione orale.
4. Somministrare immediatamente Aptivus soluzione orale. Il volume massimo che può essere prelevato in una volta è pari a 5 ml (equivalenti a 500 mg di tipranavir), corrispondente alla massima dose singola per un bambino con  $SC > 1,33 \text{ m}^2$ .
5. Dopo l'utilizzo della siringa per somministrazione orale, riapplicare la capsula.

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

## **7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

## **8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/05/315/002

## **9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE**

*Data della prima autorizzazione:* 25 ottobre 2005

*Data del rinnovo più recente:* 19 giugno 2015

## **10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

## **ALLEGATO II**

- A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI  
DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN  
COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA  
L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

## **A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

### Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Binger Strasse 173, D-55216 Ingelheim am Rhein, Germania.

## **B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

## **C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

## **D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).



**ALLEGATO III**  
**ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## **A. ETICHETTATURA**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA/CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aptivus 250 mg capsule molli  
tipranavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula molle contiene 250 mg di tipranavir

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene olio di ricino poliossidrilato, sorbitolo ed etanolo (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni)

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

120 capsule molli

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Conservazione durante l'uso: 60 giorni (a temperatura inferiore a 25°C) dopo la prima apertura del flacone.

Data di prima apertura del flacone:

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO****11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/05/315/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA****15. ISTRUZIONI PER L'USO****16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Aptivus 250 mg

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC: {numero} [codice del prodotto]

SN: {numero} [numero di serie]

NN: {numero} [numero di rimborso nazionale o altro numero nazionale di identificazione del medicinale]

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**FLACONE/CONFEZIONAMENTO PRIMARIO**

**1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aptivus 250 mg capsule molli  
tipranavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni capsula molle contiene 250 mg di tipranavir

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI**

Contiene olio di ricino poliossidrilato, sorbitolo ed etanolo (vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni)

**4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

120 capsule molli

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**

**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Conservare in frigorifero.

Conservazione durante l'uso: 60 giorni (a temperatura inferiore a 25°C) dopo la prima apertura del flacone.

Data di prima apertura del flacone:

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/05/315/001

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****SCATOLA/CONFEZIONAMENTO SECONDARIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aptivus 100 mg/ml soluzione orale  
tipranavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni ml contiene 100 mg di tipranavir

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

95 ml soluzione orale (1 flacone)  
Siringa per somministrazione orale

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura inferiore a 15°C. Non refrigerare o congelare.  
Dopo la prima apertura del flacone, il prodotto può essere utilizzato per 60 giorni.  
Data di prima apertura del flacone:

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

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

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/05/315/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

Aptivus 100 mg/ml

**17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE**

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

PC: {numero} [codice del prodotto]

SN: {numero} [numero di serie]

NN: {numero} [numero di rimborso nazionale o altro numero nazionale di identificazione del medicinale]



**INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****FLACONE/CONFEZIONAMENTO PRIMARIO****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Aptivus 100 mg/ml soluzione orale  
tipranavir

**2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)**

Ogni ml contiene 100 mg di tipranavir

**3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI****4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO**

95 ml

**5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE**

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.  
Uso orale

**6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI**

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

**7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO****8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

**9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE**

Non conservare a temperatura inferiore a 15°C. Non refrigerare o congelare.  
Dopo la prima apertura del flacone, il prodotto può essere utilizzato per 60 giorni.  
Data di prima apertura:

**10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO**

**11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

**12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**

EU/1/05/315/002

**13. NUMERO DI LOTTO**

Lotto

**14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA**

**15. ISTRUZIONI PER L'USO**

**16. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**17. INFORMAZIONI IN BRAILLE**

**18. IDENTIFICATIVO UNICO – DATI LEGGIBILI**

## **B. FOGLIO ILLUSTRATIVO**

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Aptivus 250 mg capsule molli tipranavir

**Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### **Contenuto di questo foglio**

1. Cos'è Aptivus e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Aptivus
3. Come prendere Aptivus
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Aptivus
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

**Se Aptivus è stato prescritto per suo figlio (o per il bambino), consideri che tutte le informazioni contenute in questo foglio illustrativo sono rivolte a lui (intenda quindi "suo figlio (o il bambino)" ogni volta che legge "lei").**

#### **1. Cos'è Aptivus e a cosa serve**

Aptivus contiene il principio attivo tipranavir. Esso appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati inibitori della proteasi utilizzati nel trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV). Esso blocca un enzima chiamato proteasi coinvolto nella riproduzione dell'HIV. Quando l'enzima viene bloccato, il virus non si riproduce normalmente, rallentando l'infezione. Deve assumere Aptivus con:

- ritonavir a basso dosaggio (aiuta Aptivus a raggiungere la giusta concentrazione nel sangue)
- altri medicinali per l'HIV (antiretrovirali). Il medico, insieme a lei, deciderà quali altri medicinali deve prendere. Ciò dipenderà per esempio:
  - dai medicinali che ha già assunto per l'HIV
  - a quali medicinali il suo virus è resistente. Se il suo virus è resistente ad alcuni medicinali, significa che il medicinale non funziona così bene per mantenere sotto controllo l'infezione o non funziona affatto.

Aptivus è utilizzato in modo specifico per il trattamento dell'HIV resistente alla maggior parte degli altri inibitori della proteasi. Prima di iniziare il trattamento il medico preleverà dei campioni di sangue per verificare la resistenza del suo virus. Questi test dovranno confermare che l'HIV nel suo sangue è resistente alla maggior parte degli altri inibitori della proteasi e il trattamento con Aptivus è appropriato per lei. Non deve utilizzare Aptivus se in precedenza non è mai stato sottoposto a terapia antiretrovirale o se sono disponibili altre opzioni.

Aptivus capsule molli è indicato per:

- adolescenti di 12 anni o più
- adulti

## 2. Cosa deve sapere prima di prendere Aptivus

**Deve assumere Aptivus in associazione a ritonavir a basso dosaggio e ad altri medicinali antiretrovirali. È pertanto importante che lei sia informato anche su questi medicinali. Quindi deve leggere con attenzione il foglio illustrativo di ritonavir e degli altri medicinali antiretrovirali. Se ha qualsiasi domanda relativa a ritonavir od altri medicinali che le sono stati prescritti, si rivolga al medico o al farmacista.**

### Non prenda Aptivus

- se è allergico a tipranavir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se ha problemi al fegato da moderati a gravi. Il medico le preleverà un campione di sangue per valutare se il suo fegato funziona bene (funzionalità epatica). In base ai risultati della sua funzionalità epatica potrà essere necessario posticipare o sospendere il trattamento con Aptivus
- se sta assumendo prodotti contenenti:
  - rifampicina (utilizzata nel trattamento della tubercolosi)
  - cisapride (utilizzata nel trattamento di problemi di stomaco)
  - pimoziide o sertindolo (utilizzati nel trattamento della schizofrenia)
  - quetiapina (utilizzata nel trattamento della schizofrenia, del disturbo bipolare e del disturbo depressivo maggiore)
  - lurasidone (utilizzato nel trattamento della schizofrenia)
  - triazolam o midazolam orale (assunto per bocca). Questi medicinali sono utilizzati nel trattamento dell'ansia e dei disturbi del sonno
  - derivati dell'ergot (utilizzati nel trattamento del mal di testa)
  - astemizolo o terfenadina (utilizzati per trattare le allergie o il raffreddore da fieno)
  - simvastatina o lovastatina (utilizzate per abbassare il colesterolo nel sangue)
  - amiodarone, bepridil, flecainide, propafenone o chinidina (utilizzati per il trattamento dei disturbi cardiaci)
  - metoprololo (utilizzato per trattare l'insufficienza cardiaca)
  - alfuzosina e sildenafil (quando utilizzati per trattare rari disturbi vascolari caratterizzati da un aumento della pressione a livello dell'arteria polmonare)
  - colchicina (quando utilizzata per trattare attacchi di gotta nei pazienti con malattia dei reni o del fegato).

Non prenda preparazioni contenenti l'erba di San Giovanni (rimedio erboristico per la depressione). Esso può impedire ad Aptivus di lavorare in modo appropriato.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico o al farmacista prima di prendere Aptivus.

Informi il medico se soffre di:

- emofilia di tipo A o B
- diabete
- malattia del fegato.

Se ha:

- valori di funzionalità epatica elevati
- epatite B o C

lei può essere esposto ad un aumentato rischio di alterazioni del fegato gravi e potenzialmente fatali quando in trattamento con Aptivus. Il medico monitorerà la sua funzionalità epatica tramite esami del sangue prima e durante il trattamento con Aptivus. Se lei soffre di insufficienza del fegato o di epatite il medico deciderà se sottoporla ad ulteriori esami. Deve informare appena possibile il medico se riscontra possibili segni o sintomi di epatite quali:

- febbre
- senso di malessere generale
- nausea (disturbo di stomaco)
- vomito
- dolore addominale
- stanchezza
- ittero (ingiallimento della pelle e dei bulbi oculari).

Aptivus non è una cura risolutiva per l'infezione da HIV:

Deve essere consapevole che può continuare a sviluppare infezioni ed altre malattie associate all'HIV. Pertanto deve mantenersi in costante contatto con il medico. Lei può ancora trasmettere l'HIV mentre sta prendendo questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone.

Eruzione cutanea (sulla pelle):

Da lieve a moderata, inclusi:

- orticaria
- rossore con piccole macchie rosse piatte o rigonfie
- sensibilità al sole

sono stati riportati in circa 1 paziente su 10 trattati con Aptivus. Alcuni pazienti che presentavano rossore sulla pelle avevano anche:

- dolore o rigidità articolare
- senso di costrizione della gola
- prurito generalizzato

In alcuni pazienti con infezione da HIV ad uno stadio avanzato (AIDS) e con una storia pregressa di infezioni opportunistiche, possono manifestarsi segni e sintomi di infiammazioni legati alle precedenti infezioni poco dopo l'inizio del trattamento anti HIV. Si ritiene che questi sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunologica dell'organismo, che gli consentono di combattere le infezioni che potevano essere presenti senza sintomi evidenti. Se nota qualsiasi sintomo di infezione (ad esempio febbre, ingrossamento dei linfonodi), informi il medico immediatamente.

In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico per richiedere il trattamento necessario.

Informi il medico se ha avuto svenimenti o una sensazione di battito cardiaco anomalo. Aptivus in associazione con ritonavir a bassa dose può comportare cambiamenti del ritmo del cuore e della attività elettrica del cuore. Queste variazioni possono essere osservate sull'ECG (elettrocardiogramma).

Problemi dell'osso: Alcuni pazienti che assumono terapia antiretrovirale di associazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di associazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunosoppressione, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

## Bambini

Aptivus capsule molli non deve essere utilizzato da bambini con meno di 12 anni di età.

## Anziani

Se lei ha più di 65 anni il medico le prescriverà con cautela Aptivus capsule e controllerà con attenzione la sua terapia. Tipranavir è stato utilizzato in un numero limitato di pazienti di 65 anni o più.

## Altri medicinali e Aptivus

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Ciò è **molto importante**. Se assume altri medicinali contemporaneamente ad Aptivus e ritonavir, l'associazione può determinare l'aumento o la diminuzione dell'effetto dei diversi medicinali assunti. Questi effetti sono chiamati interazioni e possono indurre gravi effetti indesiderati o impedire il controllo corretto di altre patologie che lei può avere.

### Interazioni con altri medicinali per l'HIV:

- etravirina appartiene ad una classe di medicinali per l'HIV chiamati inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI). L'assunzione di Aptivus con etravirina non è raccomandata.
- abacavir e zidovudina. Appartengono alla classe dei medicinali per l'HIV chiamati inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI). Il medico le prescriverà abacavir e zidovudina solo se lei non può assumere altri NRTI.
- didanosina: Se sta assumendo didanosina in compresse rivestite gastroresistenti, deve prenderle almeno due ore prima o dopo Aptivus.
- emtricitabina: Se sta assumendo emtricitabina la sua funzione renale deve essere controllata prima di iniziare Aptivus.
- rilpivirina: Se sta assumendo rilpivirina, il medico la controllerà con attenzione.
- Inibitori della proteasi (PI): L'assunzione di Aptivus può causare considerevoli diminuzioni dei livelli nel sangue degli altri inibitori della proteasi dell'HIV. Per esempio i livelli nel sangue degli inibitori della proteasi amprenavir, atazanavir, lopinavir e saquinavir diminuiranno. L'assunzione di Aptivus con atazanavir può causare un aumento marcato dei livelli di Aptivus e ritonavir nel sangue.  
Il medico valuterà con attenzione se associare Aptivus con gli inibitori della proteasi.

Altri medicinali con i quali Aptivus può interagire sono:

- contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva (HRT o TOS): Se sta assumendo la pillola contraccettiva per prevenire una gravidanza deve utilizzare un metodo contraccettivo addizionale o differente (ad es. un contraccettivo a barriera come un profilattico). Generalmente non è raccomandata l'assunzione di Aptivus con ritonavir con contraccettivi orali o con la terapia ormonale sostitutiva. Dovrà valutare con il medico se è opportuno continuare l'assunzione di contraccettivi orali o terapia ormonale sostitutiva. Se assume contraccettivi orali o terapia ormonale sostitutiva c'è un maggior rischio che sviluppi eruzione sulla pelle mentre assume Aptivus. Se si verifica eruzione sulla pelle, è solitamente da lieve a moderata. Deve informarne il medico perché potrebbe essere necessario sospendere temporaneamente l'assunzione di Aptivus o dei contraccettivi orali o della terapia ormonale sostitutiva.
- carbamazepina, fenobarbital e fenitoina (utilizzati per il trattamento dell'epilessia) possono ridurre l'efficacia di Aptivus.
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (medicinali utilizzati per indurre e mantenere un'erezione). Gli effetti di sildenafil e vardenafil sono probabilmente amplificati dall'assunzione concomitante di

Aptivus. Non le sarà prescritto tadalafil prima che siano trascorsi almeno 7 giorni dall'inizio della terapia con Aptivus.

- omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo (inibitori della pompa acida utilizzati per ridurre la produzione acida dello stomaco)
- metronidazolo (utilizzato per il trattamento delle infezioni)
- disulfiram (utilizzato per il trattamento della dipendenza da alcol)
- buprenorfina/naloxone (utilizzati per il trattamento del dolore intenso)
- ciclosporina, tacrolimus, sirolimus (utilizzati per prevenire il rigetto nei trapianti d'organo (per sopprimere il sistema immunitario))
- warfarin (utilizzato per trattare e prevenire la trombosi)
- digossina (utilizzata per il trattamento di aritmie cardiache e insufficienza cardiaca)
- medicinali ad azione antifungina incluso fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo o voriconazolo

I seguenti medicinali non sono raccomandati:

- fluticasone (utilizzato per il trattamento dell'asma)
- atorvastatina (utilizzata per ridurre il colesterolo nel sangue)
- salmeterolo (utilizzato per ottenere il controllo a lungo termine dell'asma, per la prevenzione del broncospasmo da BPCO)
- bosentan (utilizzato per trattare l'ipertensione dell'arteria polmonare)
- alofantrina o lumefantrina (utilizzati per il trattamento della malaria)
- tolterodina (utilizzata per il trattamento della vescica iperattiva (con sintomi di aumentata frequenza e urgenza urinaria o incontinenza))
- boceprevir e telaprevir (utilizzati per trattare l'epatite C)
- cobicistat e prodotti contenenti cobicistat (utilizzati per incrementare l'efficacia dei medicinali per l'HIV).

Aptivus può indurre una perdita di efficacia di alcuni medicinali inclusi:

- metadone, meperidina (petidina), utilizzati come sostitutivi della morfina

Il medico può ravvisare la necessità di aumentare o diminuire la dose di altri medicinali che assume con Aptivus. Esempi includono:

- rifabutina e claritromicina (antibiotici)
- teofillina (utilizzata nel trattamento dell'asma)
- desipramide, trazodone e bupropione (utilizzati per il trattamento della depressione; bupropione è anche utilizzato come aiuto per smettere di fumare)
- midazolam (sommministrato per via iniettabile); midazolam è un sedativo utilizzato per il trattamento dell'ansia e per indurre il sonno
- rosuvastatina o pravastatina (utilizzati per ridurre i livelli di colesterolo nel sangue)
- colchicina (utilizzata per trattare attacchi di gotta nei pazienti con funzione dei reni e del fegato normale).

Se sta assumendo medicinali ad azione antiacida a base di alluminio o magnesio (utilizzati per il trattamento della dispepsia/reflusso gastroesofageo), l'intervallo di tempo fra l'assunzione di Aptivus e l'antiacido deve essere di almeno due ore.

Informi il medico se assume medicinali come agenti per fluidificare il sangue o se sta assumendo vitamina E. In queste circostanze il medico può considerare alcune precauzioni.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza o se sta allattando con latte materno chiedi consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale. Non è noto se Aptivus possa essere utilizzato con sicurezza durante la gravidanza. Non deve allattare il suo bambino perché è possibile trasmettergli il virus dell'HIV attraverso il latte materno. Vedere anche il paragrafo 2, in particolare "Contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva (HRT o TOS)".

Aptivus contiene una quantità di alcol molto ridotta (vedere *Aptivus capsule contiene etanolo*).



### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Alcuni degli effetti indesiderati di Aptivus (ad es. capogiri e sonnolenza) possono alterare la capacità di guidare o utilizzare macchinari. Se dovesse presentare questi disturbi non deve guidare né utilizzare macchinari.

### **Aptivus capsule contiene etanolo, olio di ricino poliossidrilato e sorbitolo (E420)**

Aptivus contiene il 7% di etanolo (alcol), cioè fino a 400 mg per dose giornaliera, equivalenti a 8 ml di birra o meno di 4 ml di vino. Questo quantitativo di alcol è dannoso per i pazienti che soffrono di alcolismo. Deve essere tenuto in considerazione nel caso di donne in gravidanza o che allattino, di bambini e di gruppi ad alto rischio come pazienti con malattia del fegato o affetti da epilessia.

Aptivus contiene anche olio di ricino poliossidrilato che può causare disturbi allo stomaco e diarrea.

Questo medicinale contiene sorbitolo. Se il medico le ha detto che lei soffre di intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di assumere questo medicinale.

## **3. Come prendere Aptivus**

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. Deve assumere Aptivus con ritonavir.

La dose raccomandata per un adulto o per un adolescente di 12 anni o più è:

- 500 mg di Aptivus (due capsule da 250 mg) con
  - 200 mg di ritonavir (due capsule da 100 mg)
- due volte al giorno con il cibo.

Uso orale.

Aptivus capsule deve essere assunto con il cibo.

Prenda questo medicinale sempre in associazione con altri medicinali antiretrovirali. Per questi medicinali dovrà seguire le istruzioni riportate all'interno dei relativi Fogli Illustrativi.

Deve continuare ad assumere Aptivus per tutto il periodo che le ha indicato il medico.

### **Se prende più Aptivus di quanto deve**

Se assume una dose di Aptivus superiore a quella prescritta informi il medico il prima possibile.

### **Se dimentica di prendere Aptivus**

Se dimentica di assumere una dose di Aptivus o di ritonavir per più di 5 ore, deve attendere e assumere la dose successiva di Aptivus e ritonavir all'orario regolarmente fissato. Se dimentica di assumere una dose di Aptivus e/o di ritonavir per meno di 5 ore, deve assumere immediatamente la dose persa. Quindi assuma la dose successiva di Aptivus e ritonavir all'orario regolarmente fissato.

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se interrompe il trattamento con Aptivus**

È stato dimostrato che l'assunzione di tutte le dosi ai momenti appropriati:

- aumenta notevolmente l'efficacia della associazione dei medicinali antiretrovirali
- riduce la possibilità che il suo HIV diventi resistente ai suoi medicinali antiretrovirali.

Pertanto è importante che continui ad assumere Aptivus in modo corretto come descritto sopra. NON sospenda l'assunzione di Aptivus a meno che il medico non le abbia richiesto di farlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

#### 4. Possibili effetti indesiderati

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico verificherà questi cambiamenti.

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Può essere difficile distinguere la differenza tra:

- gli effetti indesiderati causati da Aptivus
- gli effetti indesiderati causati dagli altri medicinali che sta assumendo
- le complicazioni dell'infezione da HIV.

Per questa ragione è molto importante che comunichi al medico ogni alterazione del suo stato di salute.

#### Gravi effetti indesiderati associati all'uso di Aptivus:

- Alterazione della funzionalità del fegato
  - Epatite e fegato grasso
  - Insufficienza epatica. Anche con esito fatale
  - Aumento dei livelli di bilirubina (un prodotto di degradazione dell'emoglobina)Deve informare il medico se riscontra:
  - Perdita di appetito
  - Nausea (disturbo di stomaco)
  - Vomito e/o itteriziache possono essere sintomi di problemi del fegato
- Sanguinamento
  - \*Emorragia cerebrale. Può portare a infermità permanente o a morte, si è verificata in alcuni pazienti trattati con Aptivus nel corso di studi clinici. Nella maggior parte di questi pazienti il sanguinamento può aver avuto altre cause. Per esempio erano pazienti affetti da altre patologie o in trattamento concomitante con altri medicinali che possono aver causato il sanguinamento.

#### Possibili effetti indesiderati

Molto comune: può riguardare più di 1 persona su 10

- Diarrea
- Nausea (disturbo di stomaco)

Comune: può riguardare fino a 1 persona su 10

- Vomito
- Dolore addominale (mal di pancia)
- Flatulenza (eccessiva produzione di aria intestinale)
- Sensazione di stanchezza
- Mal di testa
- Eruzione sulla pelle lieve ad es. con orticaria o con piccole macchie rosse piatte o rigonfie
- Aumento dei livelli di lipidi (grassi) nel sangue
- Dispepsia

Non comune: può riguardare fino a 1 persona su 100

- Riduzione dei globuli rossi e bianchi del sangue
- Riduzione delle piastrine del sangue
- Reazioni allergiche (ipersensibilità)

- Calo dell'appetito
- Diabete
- Aumento nel sangue di zucchero
- Aumento nel sangue dei livelli di colesterolo
- Insonnia ed altri disturbi del sonno
- Sonnolenza
- Senso di instabilità
- Intorpidimento e/o formicolio e/o dolore a piedi e mani
- Difficoltà a respirare
- Bruciore di stomaco
- Infiammazione del pancreas
- Infiammazione della pelle
- Prurito
- Crampi muscolari
- Dolore muscolare
- Disfunzione renale
- Sintomi di tipo influenzale (sensazione di malessere)
- Febbre
- Perdita di peso
- Aumento nel sangue dei livelli dell'enzima pancreatico amilasi
- Aumento dell'attività degli enzimi del fegato
- Epatite con danno delle cellule del fegato dovuto all'influenza di una tossina

Raro: può riguardare fino a 1 persona su 1.000

- Insufficienza del fegato (anche con esito fatale)
- Epatite
- Fegato grasso
- Aumento nel sangue dei livelli di bilirubina (un prodotto di degradazione dell'emoglobina)
- Disidratazione (quando l'organismo non dispone di liquidi a sufficienza)
- Assottigliamento del viso
- Emorragia cerebrale\* (vedere sopra)
- Aumento nel sangue dei livelli dell'enzima pancreatico lipasi

#### **Ulteriori informazioni su possibili effetti indesiderati correlati al trattamento antiretrovirale di associazione:**

- Sanguinamento
  - Aumentata tendenza al sanguinamento. Se soffre di emofilia di tipo A e B può manifestare un'aumentata tendenza al sanguinamento. Ciò può verificarsi sulla pelle o alle articolazioni. Se dovesse osservare questo effetto, contatti immediatamente il medico.

#### **Disturbi muscolari**

Sono stati riportati casi di dolore muscolare, dolorabilità al tatto o debolezza. Particolarmente quando Aptivus od altri inibitori della proteasi sono assunti in associazione con analoghi nucleosidici. Raramente questi disturbi muscolari sono stati gravi coinvolgendo la demolizione del tessuto muscolare (rabbdomiolisi).

#### **Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti**

Gli effetti indesiderati più comuni sono generalmente simili a quelli descritti negli adulti. Vomito, eruzione sulla pelle e febbre sono stati osservati più frequentemente nei bambini che negli adulti.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

## **5. Come conservare Aptivus**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Conservare in frigorifero (2 °C fino a 8 °C). Una volta aperto il flacone, il contenuto deve essere utilizzato entro 60 giorni (conservare a temperatura inferiore a 25 °C). Si suggerisce di prendere nota della data di apertura del flacone sull'etichetta e/o sull'astuccio esterno.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

## **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

### **Cosa contiene Aptivus**

- Il principio attivo è tipranavir. Ogni capsula contiene 250 mg di tipranavir.
- Gli altri componenti sono olio di ricino poliossidrilato, etanolo (alcol), mono/digliceridi dell'acido caprilico/caprico, glicole propilenico, acqua depurata, trometamolo e propile gallato. Le capsule sono costituite da gelatina, ferro ossido rosso, glicole propilenico, acqua depurata, "miscela di sorbitolo speciale e glicerina" (d-sorbitolo, 1,4 sorbitano, mannitolo e glicerina) e titanio diossido. L'inchiostro nero contiene glicole propilenico, ferro ossido nero, polivinil acetato ftalato, macrogol e ammonio idrossido.

### **Descrizione dell'aspetto di Aptivus e contenuto della confezione**

Le capsule molli di Aptivus sono rosa, oblunghe di gelatina molle con stampata in nero la sigla "TPV 250". Ogni capsula di Aptivus contiene 250 mg di principio attivo tipranavir. Aptivus è disponibile in flaconi contenenti 120 capsule.

### **Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

### **Produttore**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Germania

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

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

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 89 00

**Malta**

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

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

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

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.

## Foglio illustrativo: informazioni per l'utente

### Aptivus 100 mg/ml soluzione orale tipranavir

**Legga attentamente questo foglio prima che il bambino prenda questo medicinale perché contiene importanti informazioni per il bambino.**

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico del bambino o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per il bambino. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali a quelli del bambino, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico del bambino o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

#### Contenuto di questo foglio

1. Cos'è Aptivus e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che il bambino prenda Aptivus
3. Come prendere Aptivus
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Aptivus
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

#### 1. Cos'è Aptivus e a cosa serve

Aptivus contiene il principio attivo tipranavir. Esso appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati inibitori della proteasi e utilizzati nel trattamento dell'infezione da Virus dell'Immunodeficienza Umana (HIV). Esso blocca un enzima chiamato proteasi coinvolto nella riproduzione dell'HIV. Quando l'enzima viene bloccato, il virus non si riproduce normalmente, rallentando l'infezione. Il bambino deve assumere Aptivus con:

- ritonavir a basso dosaggio (aiuta Aptivus a raggiungere la giusta concentrazione nel sangue del bambino)
- altri medicinali per l'HIV (antiretrovirali). Il medico del bambino, insieme a lei, deciderà quali altri medicinali deve prendere il bambino. Ciò dipenderà per esempio:
  - dai medicinali che ha già assunto per l'HIV
  - a quali medicinali il virus è resistente. Se il virus è resistente ad alcuni medicinali, significa che il medicinale non funziona così bene per mantenere sotto controllo l'infezione o non funziona affatto.

Aptivus è utilizzato in modo specifico per il trattamento dell'HIV resistente alla maggior parte degli altri inibitori della proteasi. Prima di iniziare il trattamento il medico del bambino preleverà dei campioni di sangue per verificare la resistenza del suo virus. Questi test dovranno confermare che l'HIV nel sangue del bambino è resistente alla maggior parte degli altri inibitori della proteasi e il trattamento con Aptivus è appropriato per lui. Il bambino non deve utilizzare Aptivus se in precedenza non è mai stato sottoposto a terapia antiretrovirale o se sono disponibili altre opzioni.

Aptivus soluzione orale è indicato per:

- bambini di età compresa tra 2 e 12 anni

## 2. Cosa deve sapere prima che il bambino prenda Aptivus

**Il bambino deve assumere Aptivus in associazione a ritonavir a basso dosaggio e ad altri medicinali antiretrovirali. È pertanto importante che lei sia informato anche su questi medicinali. Quindi deve leggere con attenzione il foglio illustrativo di ritonavir e degli altri medicinali antiretrovirali. Se ha qualsiasi domanda relativa a ritonavir od altri medicinali che sono stati prescritti al bambino, si rivolga al medico del bambino o al farmacista.**

### Non somministri Aptivus

- se il bambino è allergico a tipranavir o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6)
- se il bambino ha problemi al fegato da moderati a gravi. Il medico del bambino preleverà un campione di sangue per valutare se il suo fegato funziona bene (funzionalità epatica). In base ai risultati della sua funzionalità epatica potrà essere necessario posticipare o sospendere il trattamento con Aptivus
- se il bambino sta assumendo prodotti contenenti:
  - rifampicina (utilizzata nel trattamento della tubercolosi)
  - cisapride (utilizzata nel trattamento di problemi di stomaco)
  - pimozide o sertindolo (utilizzati nel trattamento della schizofrenia)
  - quetiapina (utilizzata nel trattamento della schizofrenia, del disturbo bipolare e del disturbo depressivo maggiore)
  - lurasidone (utilizzato nel trattamento della schizofrenia)
  - triazolam o midazolam orale (assunto per bocca). Questi medicinali sono utilizzati nel trattamento dell'ansia e dei disturbi del sonno
  - derivati dell'ergot (utilizzati nel trattamento del mal di testa)
  - astemizolo o terfenadina (utilizzati per trattare le allergie o il raffreddore da fieno)
  - simvastatina o lovastatina (utilizzate per abbassare il colesterolo nel sangue)
  - amiodarone, bepridil, flecainide, propafenone o chinidina (utilizzati per il trattamento dei disturbi cardiaci)
  - metoprololo (utilizzato per trattare l'insufficienza cardiaca)
  - alfuzosina e sildenafil (quando utilizzati per trattare rari disturbi vascolari caratterizzati da un aumento della pressione a livello dell'arteria polmonare)
  - colchicina (quando utilizzata per trattare attacchi di gotta nei pazienti con malattia dei reni o del fegato).

Il bambino non deve prendere preparazioni contenenti l'erba di San Giovanni (rimedio erboristico per la depressione). Esso può impedire ad Aptivus di lavorare in modo appropriato.

### Avvertenze e precauzioni

Si rivolga al medico del bambino o al farmacista prima di somministrare Aptivus al bambino.

Informi il medico se il bambino soffre di:

- emofilia di tipo A o B
- diabete
- malattia del fegato.

Se il bambino ha:

- valori di funzionalità epatica elevati
- epatite B o C

il bambino può essere esposto ad un aumentato rischio di alterazioni del fegato gravi e potenzialmente fatali quando in trattamento con Aptivus. Il medico del bambino monitorerà la sua funzionalità epatica tramite esami del sangue prima e durante il trattamento con Aptivus. Se il bambino soffre di insufficienza del fegato o di epatite il medico deciderà se sottoporlo ad ulteriori esami. Deve informare appena possibile il medico del bambino se riscontra possibili segni o sintomi di epatite quali:



- febbre
- senso di malessere generale
- nausea (disturbo di stomaco)
- vomito
- dolore addominale
- stanchezza
- ittero (ingiallimento della pelle e dei bulbi oculari).

Aptivus non è una cura risolutiva per l'infezione da HIV:

Deve essere consapevole che il bambino può continuare a sviluppare infezioni ed altre malattie associate all'HIV. Pertanto deve mantenersi in costante contatto con il medico del bambino. Il bambino può ancora trasmettere l'HIV mentre sta prendendo questo medicinale, sebbene il rischio sia ridotto dall'effetto della terapia antiretrovirale. Discuta con il medico del bambino delle precauzioni necessarie per evitare di trasmettere l'infezione ad altre persone.

Eruzione cutanea (sulla pelle):

Da lieve a moderata, inclusi:

- orticaria
- rossore con piccole macchie rosse piatte o rigonfie
- sensibilità al sole

sono stati riportati in circa 1 paziente su 10 trattati con Aptivus. Alcuni pazienti che presentavano rossore sulla pelle avevano anche:

- dolore o rigidità articolare
- senso di costrizione della gola
- prurito generalizzato

In alcuni pazienti con infezione da HIV ad uno stadio avanzato (AIDS) e con una storia pregressa di infezioni opportunistiche, possono manifestarsi segni e sintomi di infiammazioni legati alle precedenti infezioni poco dopo l'inizio del trattamento anti HIV. Si ritiene che questi sintomi siano dovuti ad un miglioramento della risposta immunologica dell'organismo, che gli consentono di combattere le infezioni che potevano essere presenti senza sintomi evidenti. Se nota qualsiasi sintomo di infezione (ad esempio febbre, ingrossamento dei linfonodi), informi il medico del bambino immediatamente.

In aggiunta alle infezioni opportunistiche, possono verificarsi anche disturbi autoimmuni (una condizione che accade quando il sistema immunitario attacca il tessuto sano del corpo) dopo che il bambino ha iniziato l'assunzione dei medicinali per il trattamento dell'infezione da HIV. I disturbi autoimmuni possono verificarsi molti mesi dopo l'inizio del trattamento. Se nota qualsiasi sintomo di infezione od altri sintomi quali debolezza muscolare, debolezza iniziale a mani e piedi che risale verso il tronco del corpo, palpitazioni, tremore o iperattività, informi immediatamente il medico del bambino per richiedere il trattamento necessario.

Informi il medico del bambino se il bambino ha avuto svenimenti o una sensazione di battito cardiaco anomalo. Aptivus in associazione con ritonavir a bassa dose può comportare cambiamenti del ritmo del cuore del bambino e della attività elettrica del cuore del bambino. Queste variazioni possono essere osservate sull'ECG (elettrocardiogramma).

Problemi dell'osso: Alcuni pazienti che assumono terapia antiretrovirale di associazione possono sviluppare una malattia dell'osso chiamata osteonecrosi (morte del tessuto osseo causata da un mancato afflusso di sangue all'osso). La durata della terapia antiretrovirale di associazione, l'impiego di corticosteroidi, il consumo di alcol, una grave immunosoppressione, un più elevato indice di massa corporea, tra gli altri, possono essere alcuni dei numerosi fattori di rischio per lo sviluppo di questa malattia. Segni di osteonecrosi sono rigidità delle articolazioni, fastidio e dolore (specialmente alle anche, alle ginocchia e alle spalle) e difficoltà nel movimento. Si rivolga al medico del bambino, se nota la comparsa di uno qualsiasi di questi sintomi.

## Bambini e adolescenti

Aptivus non deve essere utilizzato né da bambini con meno di 2 anni di età né da adolescenti di 12 anni o più.

Aptivus soluzione orale contiene vitamina E. Il bambino non deve assumere alcuna integrazione di vitamina E.

## Altri medicinali e Aptivus

Informi il medico del bambino o il farmacista se il bambino sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Ciò è **molto importante**. Se il bambino assume altri medicinali contemporaneamente ad Aptivus e ritonavir, l'associazione può determinare l'aumento o la diminuzione dell'effetto dei diversi medicinali assunti. Questi effetti sono chiamati interazioni e possono indurre gravi effetti indesiderati o impedire il controllo corretto di altre patologie che il bambino può avere.

### Interazioni con altri medicinali per l'HIV:

- etravirina appartiene ad una classe di medicinali per l'HIV chiamati inibitori non nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI). L'assunzione di Aptivus con etravirina non è raccomandata.
- abacavir e zidovudina. Appartengono alla classe dei medicinali per l'HIV chiamati inibitori nucleosidici della trascrittasi inversa (NRTI). Il medico del bambino gli prescriverà abacavir e zidovudina solo se non può assumere altri NRTI.
- didanosina: Se il suo bambino sta assumendo didanosina in compresse rivestite gastroresistenti, deve prenderle almeno due ore prima o dopo Aptivus.
- emtricitabina: Se il bambino sta assumendo emtricitabina, la sua funzione renale deve essere verificata prima di iniziare Aptivus.
- rilpivirina: Se sta assumendo rilpivirina, il medico la controllerà con attenzione.
- Inibitori della proteasi (PI): L'assunzione di Aptivus può causare considerevoli diminuzioni dei livelli nel sangue degli altri inibitori della proteasi dell'HIV. Per esempio i livelli nel sangue degli inibitori della proteasi amprenavir, atazanavir, lopinavir e saquinavir diminuiranno. L'assunzione di Aptivus con atazanavir può causare un aumento marcato dei livelli di Aptivus e ritonavir nel sangue.  
Il medico del bambino valuterà con attenzione se associare Aptivus con gli inibitori della proteasi.

Altri medicinali con i quali Aptivus può interagire sono:

- contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva (HRT o TOS): Se il bambino sta assumendo la pillola contraccettiva per prevenire una gravidanza deve utilizzare un metodo contraccettivo addizionale o differente (ad es. un contraccettivo a barriera come un profilattico). Generalmente non è raccomandata l'assunzione di Aptivus con ritonavir con contraccettivi orali o con la terapia ormonale sostitutiva. Dovrà valutare con il medico del bambino se è opportuno continuare l'assunzione di contraccettivi orali o terapia ormonale sostitutiva. Se assume contraccettivi orali o terapia ormonale sostitutiva c'è un maggior rischio che sviluppi eruzione sulla pelle mentre assume Aptivus. Se si verifica eruzione sulla pelle, è solitamente da lieve a moderata. Deve informarne il medico del bambino perché potrebbe essere necessario sospendere temporaneamente l'assunzione o di Aptivus o dei contraccettivi orali o della terapia ormonale sostitutiva.
- carbamazepina, fenobarbital e fenitoina (utilizzati per il trattamento dell'epilessia) possono ridurre l'efficacia di Aptivus.
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (medicinali utilizzati per indurre e mantenere un'erezione). Gli effetti di sildenafil e vardenafil sono probabilmente amplificati dall'assunzione concomitante di

Aptivus. Non sarà prescritto tadalafil prima che siano trascorsi almeno 7 giorni dall'inizio della terapia con Aptivus.

- omeprazolo, esomeprazolo, lansoprazolo, pantoprazolo, rabeprazolo (inibitori della pompa acida utilizzati per ridurre la produzione acida dello stomaco)
- metronidazolo (utilizzato per il trattamento delle infezioni)
- disulfiram (utilizzato per il trattamento della dipendenza da alcol)
- buprenorfina/naloxone (utilizzati per il trattamento del dolore intenso)
- ciclosporina, tacrolimus, sirolimus (utilizzati per prevenire il rigetto nei trapianti d'organo (per sopprimere il sistema immunitario))
- warfarin (utilizzato per trattare e prevenire la trombosi)
- digossina (utilizzata per il trattamento di aritmie cardiache e insufficienza cardiaca)
- medicinali ad azione antifungina incluso fluconazolo, itraconazolo, ketoconazolo o voriconazolo

I seguenti medicinali non sono raccomandati:

- fluticasone (utilizzato per il trattamento dell'asma)
- atorvastatina (utilizzata per ridurre il colesterolo nel sangue)
- salmeterolo (utilizzato per ottenere il controllo a lungo termine dell'asma, per la prevenzione del broncospasmo da BPCO)
- bosentan (utilizzato per trattare l'ipertensione dell'arteria polmonare)
- alofantrina o lumefantrina (utilizzati per il trattamento della malaria)
- tolterodina (utilizzata per il trattamento della vescica iperattiva (con sintomi di aumentata frequenza e urgenza urinaria o incontinenza))
- boceprevir e telaprevir (utilizzati per trattare l'epatite C)
- cobicistat e prodotti contenenti cobicistat (utilizzati per incrementare l'efficacia dei medicinali per l'HIV).

Aptivus può indurre una perdita di efficacia di alcuni medicinali inclusi:

- metadone, meperidina (petidina), utilizzati come sostitutivi della morfina

Il medico del bambino può ravvisare la necessità di aumentare o diminuire la dose di altri medicinali che assume con Aptivus. Esempi includono:

- rifabutina e claritromicina (antibiotici)
- teofillina (utilizzata nel trattamento dell'asma)
- desipramide, trazodone e bupropione (utilizzati per il trattamento della depressione; bupropione è anche utilizzato come aiuto per smettere di fumare)
- midazolam (sommministrato per via iniettabile); midazolam è un sedativo utilizzato per il trattamento dell'ansia e per indurre il sonno
- rosuvastatina o pravastatina (utilizzati per ridurre i livelli di colesterolo nel sangue)
- colchicina (utilizzata per trattare attacchi di gotta nei pazienti con funzione dei reni e del fegato normale).

Se il bambino sta assumendo medicinali ad azione antiacida a base di alluminio o magnesio (utilizzati per il trattamento della dispepsia/reflusso gastroesofageo), l'intervallo di tempo fra l'assunzione di Aptivus e l'antiacido deve essere di almeno due ore.

Informi il medico del bambino se il bambino assume medicinali come agenti per fluidificare il sangue o se il bambino sta assumendo vitamina E. In queste circostanze il medico del bambino può considerare alcune precauzioni.

### **Gravidanza, allattamento e fertilità**

Se è in corso una gravidanza o se la bambina sta allattando con latte materno, se sospetta che la bambina possa essere incinta, chiedi consiglio al medico della bambina o al farmacista prima di somministrarle questo medicinale. Non è noto se Aptivus possa essere utilizzato con sicurezza durante la gravidanza. La bambina non deve allattare il suo neonato perché è possibile trasmettergli il virus

dell'HIV attraverso il latte materno. Vedere anche il paragrafo 2, in particolare “Contraccettivi orali/terapia ormonale sostitutiva (HRT o TOS)”.

### **Guida di veicoli e utilizzo di macchinari**

Alcuni degli effetti indesiderati di Aptivus (ad es. capogiri e sonnolenza) possono alterare la capacità di guidare o utilizzare macchinari. Se il bambino dovesse presentare questi disturbi non deve guidare né utilizzare macchinari.

### **3. Come prendere Aptivus**

Somministri questo medicinale al bambino seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico. Se ha dubbi consulti il medico o il farmacista. Il bambino deve assumere Aptivus con ritonavir.

Aptivus soluzione orale deve essere assunto con il cibo.

La dose per bambini di età compresa tra 2 e 12 anni sarà calcolata dal medico. Si baserà sulla superficie corporea del bambino espressa in metri quadrati. La dose per i bambini non deve superare 5 ml (500 mg) due volte al giorno. Si assicuri che il medico del bambino le comunichi chiaramente quale sia la dose corretta per il bambino. Deve misurare la dose esatta utilizzando la siringa misuratrice e l'adattatore a corredo, come segue:

1. Verificare che la soluzione orale sia limpida (vedere più sotto).
2. Aprire il flacone premendo sulla capsula e girando in senso anti-orario.
3. Rimuovere la capsula che copre la punta della siringa per somministrazione orale (la capsula non sarà inserita se è la prima volta che la siringa viene utilizzata).
4. Inserire la siringa per somministrazione orale nell'adattatore collocato nel collo del flacone. Verificare che la siringa per somministrazione orale sia fermamente inserita. Il volume massimo che può essere prelevato in una volta è pari a 5 ml (equivalente a 500 mg di tipranavir), che è la massima dose singola per un bambino con SC (Superficie Corporea calcolata)  $> 1,33 \text{ m}^2$ .
5. Capovolgere il flacone ed estrarre delicatamente il quantitativo richiesto di Aptivus soluzione orale.
6. Svuotare gentilmente Aptivus soluzione orale dalla siringa nella bocca del bambino.
7. Dopo l'utilizzo della siringa per somministrazione orale, riapplicare la capsula.

Prima di somministrare Aptivus deve verificare che la soluzione orale sia limpida. Si può riscontrare la presenza di cristalli dal tipico aspetto di un sottile strato di carta posato sul fondo, visibile quando il flacone è tenuto dritto. Possono esserci altre particelle sul fondo del flacone. Una piccola quantità di cristalli non altera l'efficacia e la sicurezza del medicinale del bambino.

Deve restituire il prima possibile il flacone al farmacista o al medico per la sostituzione se:

- è presente più di uno strato sottile di cristalli sul fondo del flacone, o
- nel caso di incertezza sulla quantità di cristalli osservati, o
- siano presenti altre particelle.

Fino a che il flacone non sia stato sostituito, continui a somministrare le dosi usuali di Aptivus soluzione orale al bambino.

Il bambino dovrà sempre prendere Aptivus in associazione con altri medicinali antiretrovirali. Per questi medicinali dovrà seguire le istruzioni riportate all'interno dei relativi Fogli Illustrativi.

Il bambino deve continuare ad assumere Aptivus per tutto il periodo indicato dal medico. Raggiunta l'età di 12 anni i bambini in trattamento con Aptivus soluzione orale devono passare alle capsule.

### **Se il bambino prende più Aptivus di quanto deve**

Se il bambino assume una dose di Aptivus superiore a quella prescritta informi il medico il prima possibile.

### **Se il bambino dimentica di prendere Aptivus**

Se il bambino dimentica di assumere una dose di Aptivus o di ritonavir per più di 5 ore, deve attendere e assumere la dose successiva di Aptivus e ritonavir all'orario regolarmente fissato. Se il bambino dimentica di assumere una dose di Aptivus e/o di ritonavir per meno di 5 ore, deve assumere immediatamente la dose persa. Quindi deve assumere la dose successiva di Aptivus e ritonavir all'orario regolarmente fissato.

Non gli somministri una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose.

### **Se il bambino interrompe il trattamento con Aptivus**

È stato dimostrato che l'assunzione di tutte le dosi ai momenti appropriati:

- aumenta notevolmente l'efficacia della associazione dei medicinali antiretrovirali
- riduce la possibilità che l'HIV del bambino diventi resistente ai suoi medicinali antiretrovirali.

Pertanto è importante che il bambino continui ad assumere Aptivus in modo corretto come descritto sopra. **NON** deve sospendere l'assunzione di Aptivus a meno che il medico non abbia richiesto di farlo.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico del bambino o al farmacista.

## **4. Possibili effetti indesiderati**

Durante la terapia per l'HIV si può verificare un aumento del peso e dei livelli dei lipidi e del glucosio nel sangue. Questo è in parte legato al ristabilirsi dello stato di salute e allo stile di vita e nel caso dei lipidi del sangue, talvolta agli stessi medicinali contro l'HIV. Il medico del bambino verificherà questi cambiamenti.

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino. Può essere difficile distinguere la differenza tra:

- gli effetti indesiderati causati da Aptivus
- gli effetti indesiderati causati dagli altri medicinali che il bambino sta assumendo
- le complicazioni dell'infezione da HIV.

Per questa ragione è molto importante che comunichi al medico del bambino ogni alterazione del suo stato di salute.

### **Gravi effetti indesiderati associati all'uso di Aptivus:**

- Alterazione della funzionalità del fegato
  - Epatite e fegato grasso
  - Insufficienza epatica. Anche con esito fatale
  - Aumento dei livelli di bilirubina (un prodotto di degradazione dell'emoglobina)Deve informare il medico se riscontra:
  - Perdita di appetito
  - Nausea (disturbo di stomaco)
  - Vomito e/o itteriziache possono essere sintomi di problemi del fegato
- Sanguinamento
  - \*Emorragia cerebrale. Può portare a infermità permanente o a morte, si è verificata in alcuni pazienti trattati con Aptivus nel corso di studi clinici. Nella maggior parte di questi pazienti il sanguinamento può aver avuto altre cause. Per esempio erano pazienti affetti da altre patologie o in trattamento concomitante con altri medicinali che possono aver causato il sanguinamento.

## **Possibili effetti indesiderati**

### Molto comune: può riguardare più di 1 persona su 10

- Diarrea
- Nausea (disturbo di stomaco)

### Comune: può riguardare fino a 1 persona su 10

- Vomito
- Dolore addominale (mal di pancia)
- Flatulenza (eccessiva produzione di aria intestinale)
- Sensazione di stanchezza
- Mal di testa
- Eruzione sulla pelle lieve ad es. con orticaria o con piccole macchie rosse piatte o rigonfie
- Aumento dei livelli di lipidi (grassi) nel sangue
- Dispepsia

### Non comune: può riguardare fino a 1 persona su 100

- Riduzione dei globuli rossi e bianchi del sangue
- Riduzione delle piastrine del sangue
- Reazioni allergiche (ipersensibilità)
- Calo dell'appetito
- Diabete
- Aumento nel sangue di zucchero
- Aumento nel sangue dei livelli di colesterolo
- Insonnia ed altri disturbi del sonno
- Sonnolenza
- Senso di instabilità
- Intorpidimento e/o formicolio e/o dolore a piedi e mani
- Difficoltà a respirare
- Bruciore di stomaco
- Infiammazione del pancreas
- Infiammazione della pelle
- Prurito
- Crampi muscolari
- Dolore muscolare
- Disfunzione renale
- Sintomi di tipo influenzale (sensazione di malessere)
- Febbre
- Perdita di peso
- Aumento nel sangue dei livelli dell'enzima pancreatico amilasi
- Aumento dell'attività degli enzimi del fegato
- Epatite con danno delle cellule del fegato dovuto all'influenza di una tossina

### Raro: può riguardare fino a 1 persona su 1.000

- Insufficienza del fegato (anche con esito fatale)
- Epatite
- Fegato grasso
- Aumento nel sangue dei livelli di bilirubina (un prodotto di degradazione dell'emoglobina)
- Disidratazione (quando l'organismo non dispone di liquidi a sufficienza)
- Assottigliamento del viso
- Emorragia cerebrale\* (vedere sopra)
- Aumento nel sangue dei livelli dell'enzima pancreatico lipasi

### **Ulteriori informazioni su possibili effetti indesiderati correlati al trattamento antiretrovirale di associazione:**

- Sanguinamento

- Aumentata tendenza al sanguinamento. Se il bambino soffre di emofilia di tipo A e B può manifestare un'aumentata tendenza al sanguinamento. Ciò può verificarsi sulla pelle o alle articolazioni. Se dovesse osservare questo effetto, contatti immediatamente il medico.

#### Disturbi muscolari

Sono stati riportati casi di dolore muscolare, dolorabilità al tatto o debolezza. Particolarmente quando Aptivus od altri inibitori della proteasi sono assunti in associazione con analoghi nucleosidici. Raramente questi disturbi muscolari sono stati gravi coinvolgendo la demolizione del tessuto muscolare (rabbdomiolisi).

#### **Effetti indesiderati aggiuntivi nei bambini e negli adolescenti**

Gli effetti indesiderati più comuni sono generalmente simili a quelli descritti negli adulti. Vomito, eruzione sulla pelle e febbre sono stati osservati più frequentemente nei bambini che negli adulti.

#### **Segnalazione degli effetti indesiderati**

Se il bambino manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico del bambino o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'allegato V**. Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

### **5. Come conservare Aptivus**

Conservi questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sul flacone dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Non conservare a temperatura inferiore a 15°C. Non refrigerare o congelare. Una volta aperto il flacone, utilizzare il medicinale entro 60 giorni. Si suggerisce di prendere nota della data di apertura del flacone sull'etichetta e/o sull'astuccio esterno. Conservare il flacone nell'astuccio di cartone.

Se nota più di un sottile strato di cristalli sul fondo del flacone, deve:

- somministrare la dose successiva
- restituire il prima possibile il flacone al farmacista o al medico per la sostituzione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chiedi al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

### **6. Contenuto della confezione e altre informazioni**

#### **Cosa contiene Aptivus**

- Il principio attivo è tipranavir. Ogni ml contiene 100 mg di tipranavir.
- Gli altri componenti sono macrogol, vitamina E polietilen glicole succinato, acqua depurata, glicole propilenico, mono/digliceridi di acido caprilico/caprico, sucralosio, acido ascorbico, aromatizzanti menta e toffee.

#### **Descrizione dell'aspetto di Aptivus e contenuto della confezione**

Aptivus soluzione orale è un liquido giallo, limpido.

Aptivus soluzione orale è disponibile in flaconi di vetro ambrato contenenti 95 ml di soluzione orale. Per il dosaggio sono forniti una siringa da 5 ml e un adattatore.

**Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio**

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

**Produttore**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
D-55216 Ingelheim am Rhein  
Germania



Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

**België/Belgique/Belgien**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

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

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 6 12 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel: +370 37 473922

**Luxembourg/Luxemburg**

SCS Boehringer Ingelheim Comm.V  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel: +36 1 299 89 00

**Malta**

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

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-0

**Polska**

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

**Portugal**

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

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ellas A.E.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**Latvija**

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

**United Kingdom**

Boehringer Ingelheim Ltd.  
Tel: +44 1344 424 600

**Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il {MM/AAAA}**

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu/>.