

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aptivus 250 mg cápsulas moles

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada cápsula mole contém 250 mg de tipranavir.

Excipientes com efeito conhecido: cada cápsula mole contém 100,0 mg etanol, 455,0 mg ricinoleato de macroglicérol e 12,6 mg de sorbitol

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Cápsula mole.

Cápsula de gelatina mole, oblonga, cor de rosa, e impressa com “TPV 250” a preto.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, é indicado para o tratamento de associação antirretroviral da infeção por VIH-1, em doentes adultos e adolescentes com 12 ou mais anos de idade com vasta experiência de tratamento, com vírus resistente a vários inibidores da protease. Aptivus deve apenas ser utilizado como parte de um regime ativo de combinação antirretroviral em doentes sem quaisquer outras alternativas terapêuticas.

Quando se decide iniciar o tratamento com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, deve ter-se em consideração a história terapêutica do doente e os padrões das mutações associadas aos diferentes agentes. Testes genotípicos ou fenotípicos (quando disponíveis) e a história terapêutica devem orientar o tratamento com Aptivus. As combinações das mutações devem ser tidas em conta no início do tratamento, uma vez que podem ter um impacto negativo na resposta virológica ao Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa (ver secção 5.1.).

4.2 Posologia e modo de administração

Aptivus deve ser sempre administrado com ritonavir em dose baixa como potenciador farmacocinético, e em combinação com outros agentes antirretrovirais. O Resumo das Características do Medicamento de ritonavir deve, por isso, ser consultado antes do início do tratamento com Aptivus (especialmente as secções das contraindicações, precauções e efeitos indesejáveis).

Aptivus deve ser prescrito por médicos com experiência no tratamento de infeções por VIH-1.

Posologia

Adultos e adolescentes (12 aos 18 anos de idade)

A dose recomendada de Aptivus é de 500 mg, coadministrado com 200 mg de ritonavir (ritonavir em dose baixa), duas vezes por dia (ver secção 4.4 para medidas de precaução em adolescentes).

Não devem ser administradas doses de ritonavir inferiores a 200 mg, duas vezes ao dia, uma vez que podem alterar o perfil de eficácia da combinação.

Como atualmente apenas estão disponíveis dados limitados de eficácia e segurança em adolescentes (ver secção 5.1), é especialmente recomendada uma monitorização apertada da resposta viral e da tolerância neste grupo de doentes.

Dose esquecida

Os doentes devem ser aconselhados sobre a necessidade de tomar Aptivus e ritonavir todos os dias, como prescrito. Se falhar uma toma em mais de 5 horas, o doente deve ser instruído a esperar e posteriormente tomar a dose seguinte de tipranavir e ritonavir na altura habitual. Se falhar uma toma em menos de 5 horas, o doente deve ser instruído a tomar essa dose imediatamente e posteriormente a dose seguinte de tipranavir e ritonavir na altura habitual.

Idosos

Os estudos clínicos de Aptivus não incluíram um número suficiente de indivíduos de idade igual ou superior a 65 anos para determinar se estes respondem de forma diferente da de indivíduos mais jovens (ver secção 5.2.). Por norma, a administração e monitorização de Aptivus em idosos deve ser feita com cuidado, dado a maior frequência de insuficiência hepática, renal ou cardíaca e a existência de doenças e terapêuticas concomitantes (ver secção 4.4).

Compromisso hepático

Tipranavir é metabolizado pelo sistema hepático. Deste modo, um compromisso hepático pode resultar num aumento da exposição ao tipranavir e agravar o seu perfil de segurança. Assim, Aptivus deve ser usado com precaução, e com uma monitorização mais apertada em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh Classe A). Aptivus é contra-indicado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (Child-Pugh Classe B ou C) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário um ajuste de dose em doentes com compromisso renal (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A eficácia e segurança de Aptivus cápsulas em crianças entre os 2 e 12 anos de idade ainda não foi estabelecida. Os dados atualmente existentes encontram-se descritos nas secções 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação de dose.

Os ajustes apropriados da dose para crianças com menos de 12 anos, também não podem ser obtidos com Aptivus cápsulas. A solução oral de Aptivus está disponível para crianças entre os 2 e 12 anos de idade (por favor consultar o respetivo RCM para informação adicional).

A eficácia e segurança de Aptivus cápsulas em crianças com menos de 2 anos de idade ainda não foi estabelecida. Não há dados disponíveis.

Modo de administração

Uso oral.

Aptivus cápsulas moles, coadministrado com ritonavir em dose baixa, deve ser tomado com alimentos (ver secção 5.2).

4.3 Contra-indicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com compromisso hepático moderado ou grave (Child-Pugh Classe B ou C).

Está contraindicada a administração concomitante da combinação terapêutica rifampicina e Aptivus com uma dose baixa de ritonavir (ver secção 4.5).

Não devem ser utilizados produtos à base de plantas contendo Hiperião (*Hypericum perforatum*) dado o risco de redução das concentrações plasmáticas e dos efeitos clínicos de tipranavir (ver secção 4.5).

A coadministração de Aptivus com ritonavir em dose baixa, com substâncias ativas bastante dependentes de CYP3A para a sua eliminação, e para as quais elevadas concentrações plasmáticas estejam associadas a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais. Estas substâncias ativas incluem os antiarrítmicos (tais como amiodarona, bepridilo, quinidina), anti-histamínicos (tais como astemizol, terfenadina), derivados ergolínicos (tais como di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina), agentes de motilidade gastrointestinal (tal como a cisaprida), antipsicóticos (tais como pimozida, sertindol, quetiapina, lurasidona), sedativos/hipnóticos (tais como midazolam administrado oralmente e triazolam) e inibidores da HMG-CoA reductase (tais como sinvastatina e lovastatina) (ver secção 4.5). A utilização do antagonista do adrenoreceptor alfa1 alfuzosina e do sildenafil, quando utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar. Além disso, a coadministração de Aptivus com ritonavir em dose baixa, e medicamentos bastante dependentes de CYP2D6 para a sua eliminação, como os antiarrítmicos flecainida, propafenona e metoprolol administrado na insuficiência cardíaca (ver secção 4.5.).

A administração concomitante de colchicina com Aptivus/ritonavir em doentes com compromisso renal ou hepático (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Aptivus tem de ser administrado com ritonavir em dose baixa para assegurar o seu efeito terapêutico (ver secção 4.2). Falhas na correta coadministração de tipranavir com ritonavir, resultarão num decréscimo dos valores plasmáticos de tipranavir, que podem ser insuficientes para alcançar o efeito antiviral pretendido. Os doentes devem receber instruções nesse sentido.

Aptivus não é uma cura para a infeção por VIH-1 ou para a SIDA. Os doentes tratados com Aptivus ou qualquer outra terapêutica antirretroviral podem continuar a contrair infeções oportunistas e outras complicações da infeção por VIH.

Embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antirretroviral tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Para prevenir a transmissão devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais.

Mudança de Aptivus cápsulas para a solução oral

Aptivus cápsulas não é permutável com a solução oral. Comparada com as cápsulas, a exposição ao tipranavir é maior quando é administrada a mesma dose em solução oral. Além disso, a composição da solução oral é diferente da das cápsulas, sendo especialmente notável o elevado conteúdo de vitamina E. Ambos estes fatores podem contribuir para um risco aumentado de reações adversas (tipo, frequência e/ou gravidade). Assim, os doentes não devem mudar de Aptivus cápsulas para Aptivus solução oral (ver secções 5.1 e 5.2).

Mudança de Aptivus solução oral para as cápsulas

Aptivus solução oral não é permutável com as cápsulas. Comparada com a solução oral, a exposição ao tipranavir é menor quando é administrada a mesma dose em cápsulas. No entanto, crianças previamente tratadas com Aptivus solução oral e que completem 12 anos de idade devem mudar para as cápsulas, particularmente devido ao perfil de segurança mais favorável das cápsulas. Deve referir-se que a mudança da solução oral para a formulação de Aptivus em cápsulas pode estar associada a uma exposição diminuída. Assim, é recomendado que os doentes que mudem de Aptivus solução oral

para as cápsulas aos 12 anos de idade sejam rigorosamente monitorizados em relação à resposta virológica do seu regime antirretroviral (ver secções 5.1 e 5.2).

Doença hepática

Aptivus está contraindicado em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child-Pugh Classe B ou C). Encontram-se disponíveis poucos dados sobre o uso de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, em doentes coinfectados com hepatite B ou C. Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica de associação antirretroviral, correm um maior risco de reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Aptivus apenas deve ser usado nesta população de doentes se os potenciais benefícios forem superiores aos riscos potenciais e com uma monitorização laboratorial e clínica mais apertada. No caso de administração concomitante de terapêutica antiviral contra a hepatite B ou C, consultar por favor os Resumos de Características de Medicamentos relevantes para esses medicamentos.

Doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh Classe A) devem ser cuidadosamente monitorizados.

Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica ativa, apresentam maior frequência de anomalias da função hepática durante a administração da terapêutica de associação, devendo ser monitorizados de acordo com a prática padrão. Em doentes com doença hepática pré-existente, Aptivus com ritonavir deve ser descontinuado assim que ocorram sinais de agravamento da função hepática.

A coadministração de Aptivus com ritonavir em dose baixa, associou-se a casos de hepatite clínica e descompensação hepática, incluindo algumas mortes. Estas ocorreram geralmente em indivíduos com doença avançada causada por VIH e que tomavam múltiplos medicamentos concomitantes. A administração de Aptivus deve ser feita com precaução em doentes com alterações das enzimas hepáticas ou com história de hepatite. Neste doentes a monitorização dos valores de ALT/AST deve ser considerada.

O tratamento com Aptivus não deve ser iniciado em doentes com valores pré-tratamento de AST e ALT superiores a 5 vezes o Limite Superior Normal (LSN), enquanto os valores basais de AST e ALT não estiverem estabilizados, abaixo de 5X LSN, excetuando se o potencial benefício for superior ao risco potencial.

Aptivus deve ser descontinuado em doentes com aumentos de AST ou ALT superiores a 10X LSN ou, que desenvolvam sinais ou sintomas de hepatite clínica durante o tratamento. Se for identificada outra causa (por exemplo hepatite aguda viral A, B ou C, doenças de vesícula, outros medicamentos), pode ser considerado o recomeço do tratamento com Aptivus quando os valores de AST ou ALT retomarem os valores basais do doente.

Monitorização hepática

A monitorização dos testes de função hepática deve ser realizada antes do início do tratamento, após 2, 4 e em seguida cada 4 semanas, até às 24 semanas, e posteriormente cada 8 a 12 semanas. Recomenda-se uma monitorização mais frequente (por exemplo, anteriormente ao início do tratamento, cada 2 semanas durante os primeiros 3 meses de tratamento e posteriormente de mês a mês, até às 48 semanas e seguidamente cada 8 a 12 semanas) quando Aptivus e ritonavir em dose baixa forem administrados a doentes com níveis elevados de AST e ALT, compromisso hepático ligeiro, hepatite crónica B ou C, ou outra doença hepática subjacente.

Tratamento de doentes sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral

Num estudo realizado em doentes adultos sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral, tipranavir 500 mg com ritonavir 200 mg, duas vezes ao dia, quando comparado com lopinavir/ritonavir, foi associado a um excesso de ocorrência de aumentos significativos das transaminases (grau 3 e 4) sem vantagem em termos de eficácia (tendendo para um menor eficácia). Por este motivo, o estudo foi interrompido prematuramente após 60 semanas.

Deste modo, tipranavir com ritonavir não deve ser utilizado em doentes sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral (ver secção 4.2).

Compromisso renal

Dado que a depuração renal de tipranavir é negligenciável, não é de esperar que ocorram aumentos das concentrações plasmáticas em doentes com compromisso renal.

Hemofilia

Foram participados casos de aumento de hemorragia, incluindo hematomas cutâneos espontâneos e hemartrose, em doentes com hemofilia de tipo A e B, tratados com inibidores da protease. Nalguns doentes foi feita a administração adicional de Fator VIII. Em mais de metade dos casos descritos, o tratamento com inibidores da protease foi continuado ou reintroduzido nos casos em que tinha sido suspenso. Foi considerada a hipótese da existência de uma relação causal, embora o mecanismo de ação não tenha sido elucidado. Por conseguinte, os doentes hemofílicos devem ser alertados para a possibilidade de aumento de hemorragias.

Hemorragias

Participantes no estudo RESIST a receber Aptivus com ritonavir apresentaram tendência para um risco aumentado de hemorragia; às 24 semanas o risco relativo foi 1,98 (95%IC: 1,03; 3,80). Às 48 semanas o risco relativo diminuiu para 1,27 (95%IC: 0,76; 2,12). Não existiu qualquer padrão para os acontecimentos de hemorragias, nem diferença nos parâmetros de coagulação entre os grupos de tratamento. O significado deste acontecimento está a ser monitorizado.

Casos de hemorragias intracranianas fatais e não-fatais foram notificados em doentes a receber Aptivus, muitos dos quais tinham outras situações clínicas ou estavam a receber medicamentos concomitantes que podem ter causado ou contribuído para estes acontecimentos. No entanto, em alguns casos, o papel de Aptivus não pode ser excluído. Não foi observado nenhum padrão anormal nos parâmetros hematológicos ou de coagulação, quer nos doentes em geral, quer precedendo o desenvolvimento da hemorragia intracraniana. Assim, a avaliação de rotina dos valores dos parâmetros de coagulação não está atualmente indicada no acompanhamento dos doentes tratados com Aptivus.

Um risco aumentado de hemorragia intracraniana, foi observado anteriormente em doentes com VIH/SIDA em estadio avançado, como por exemplo naqueles tratados com Aptivus nos ensaios clínicos.

Em experiências *in vitro*, observou-se que o tipranavir inibia a agregação plaquetária humana, em níveis consistentes com as exposições observadas em doentes tratados com Aptivus com ritonavir.

A coadministração com vitamina E levou a um aumento de acontecimentos de hemorragias do tipranavir em ratos (ver secção 5.3).

Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, deve ser utilizado com precaução em doentes que possam ter risco aumentado de hemorragia devido a trauma, cirurgia e outras situações clínicas, ou que estejam a receber medicamentos passíveis de aumentar o risco de hemorragia, tal como os agentes antiplaquetários e anticoagulantes ou que estejam a tomar suplemento de vitamina E. Com base nos limites de exposição disponíveis por observação em ensaios clínicos, não é recomendável coadministrar mais de 1200 U.I. de vitamina E por dia, em doentes.

Peso e parâmetros metabólicos:

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e de glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Em ensaios clínicos foi verificado um aumento superior dos níveis de lípidos no sangue com tipranavir/ritonavir do que com os comparadores (outros inibidores da protease). Para a monitorização dos

lípidos e da glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Síndrome de Reativação Imunitária

Em doentes infetados por VIH, com deficiência imunitária grave no momento da instituição da terapêutica antirretroviral de associação (CART), pode surgir uma reação inflamatória a organismos patogénicos oportunistas assintomáticos ou residuais, podendo causar problemas clínicos graves ou agravamento dos sintomas. Estas reações foram sobretudo observadas nas primeiras semanas ou meses após o início da CART. Exemplos relevantes são, a retinite causada por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia causada por *Pneumocystis carinii*. Quaisquer sintomas inflamatórios, devem ser avaliados e instituído o tratamento quando necessário. Adicionalmente, observou-se nos estudos clínicos com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, a reativação de herpes simplex e de herpes zoster.

Doenças auto-imunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no ajuste da reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes eventos podem ocorrer vários meses após o início do tratamento.

Erupção cutânea (Rash)

Foram reportadas erupções cutâneas ligeiras a moderadas incluindo erupção cutânea urticariforme, erupção cutânea maculopapular e fotosensibilidade em indivíduos tratados com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa. Às 48 semanas dos ensaios de fase III, foram observadas em 15,5% dos homens e 20,5% das mulheres tratados com Aptivus coadministrado com ritonavir em dose baixa, erupções cutâneas de diferentes tipos. Adicionalmente, num ensaio clínico de interação, com a administração de etinilestradiol seguido de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, a voluntários femininos sãos, 33% dos indivíduos desenvolveram erupção cutânea. Foram notificados casos de erupção cutânea acompanhados de dor articular ou rigidez, sensação de aperto da garganta ou prurido generalizado, em indivíduos masculinos e femininos tratados com Aptivus coadministrado com ritonavir em dose baixa. No ensaio clínico pediátrico, a frequência de erupção cutânea (todos ao grau, todas as causas) ao longo de 48 semanas de tratamento foi superior do que em doentes adultos.

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Interações

O perfil de interações do tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa é complexo. Os mecanismos que potencialmente contribuem para o perfil de interações do Aptivus estão descritos (ver secção 4.5).

Abacavir e zidovudina

O uso concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa e abacavir ou zidovudina resulta numa diminuição significativa da concentração plasmática destes inibidores nucleósidos da transcriptase reversa (INTR). Deste modo, não se recomenda o uso concomitante da zidovudina ou abacavir com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, exceto se não houver disponível outro INTR apropriado para o doente (ver secção 4.5).

Inibidores da protease

A utilização concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, com os inibidores da protease amprenavir, lopinavir ou saquinavir (cada um coadministrado com ritonavir em dose baixa), em regime potenciado duplo, resulta num decréscimo significativo das concentrações

plasmáticas destes inibidores da protease. Um decréscimo significativo das concentrações plasmáticas de atazanavir e um profundo aumento das concentrações de tipranavir e ritonavir foram observados quando Aptivus, associado com ritonavir em dose baixa, foi coadministrado com atazanavir (ver secção 4.5). Não existem, até à data, dados relativos às interações de tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, com outros inibidores da protease que não os acima mencionados. Deste modo, não se recomenda o uso concomitante tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa com inibidores da protease.

Contraceptivos orais e estrogénios

A coadministração de Aptivus e ritonavir não é recomendada, dado que, os níveis de etinilestradiol diminuem. Devem ser utilizados meios contraceptivos alternativos, ou adicionais, quando se coadministram contraceptivos orais à base de estrogénio e Aptivus, com ritonavir em dose baixa. (ver secção 4.5). Doentes que utilizam estrogénios como terapêutica hormonal de substituição, devem ser clinicamente monitorizados no que respeita a sinais de deficiência de estrogénios. As mulheres que utilizam estrogénios podem sofrer um aumento do risco de exantema cutâneo não grave.

Anticonvulsivantes

Deve ser tomada precaução quando se prescreve carbamazepina, fenobarbital e fenitoína. Aptivus pode ser menos eficaz devido à diminuição das concentrações plasmáticas de tipranavir em doentes que estejam a tomar estes agentes concomitantemente.

Halofantrina, lumefantrina

Devido ao seu perfil metabólico e ao risco inerente de induzir *torsades de pointes*, não se recomenda o uso concomitante de halofantrina e lumefantrina com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa.

Dissulfiram/Metronidazol

Aptivus cápsulas moles contêm álcool (7% etanol, isto é, 100 mg por cápsula ou até 200 mg por dose), que pode originar reações tipo dissulfiram, quando coadministrado com dissulfiram ou, outros fármacos que produzam esta reação (ex: metronidazol).

Fluticasona

Não se recomenda o uso concomitante de tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa e fluticasona ou outros glucocorticóides metabolizados pelo CYP3A4, excetuando se o potencial benefício do tratamento for superior ao risco dos efeitos sistémicos dos corticosteróides, incluindo a Síndrome de Cushing e a supressão adrenal (ver secção 4.5).

Atorvastatina

Tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, aumenta as concentrações plasmáticas de atorvastatina (ver secção 4.5). A combinação não é recomendada. Devem ser considerados outros inibidores da HMG-CoA reductase, como a pravastatina, a fluvastatina ou a rosuvastatina (ver secção 4.5). No entanto, se a atorvastatina for especificamente recomendada, deve ser iniciada com a dose mais baixa e é necessária uma monitorização cuidadosa.

Omeprazol e outros inibidores da bomba de protões

Não é recomendada a utilização combinada de Aptivus com ritonavir com omeprazol, esomeprazol ou outro inibidor da bomba de protões (ver secção 4.5).

Colchicina

Em doentes com normal função renal e hepática, é recomendada uma redução da dose ou interrupção do tratamento com colchicina quando em coadministração. (ver secção 4.5).

Salmeterol

A utilização concomitante de salmeterol e Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, não é recomendada. (ver secção 4.5).

Bosentano

Devido à marcada hepatotoxicidade do bosentano e ao potencial para aumentar a toxicidade hepática associada com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, esta combinação não é recomendada.

Precauções relacionadas com certos excipientes

Devido ao Aptivus conter pequenas quantidades de sorbitol, os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à fructose não devem tomar este medicamento.

Aptivus contém ricinoleato de macroglicerilo que poderá causar mal estar gástrico e diarreia.

Este medicamento contém 7% em volume de etanol (álcool), isto é, até 400 mg por dose diária, equivalente a 8 ml de cerveja ou menos de 4 ml de vinho. Prejudicial para quem sofre de alcoolismo. Para ser tido em consideração em mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e grupos de alto risco, como indivíduos com doença hepática ou epilepsia.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O perfil de interações do Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa é complexo e requiere especial atenção, especialmente quando combinados com outros agentes antirretrovirais.

Os estudos de interação apenas foram realizados em adultos.

Perfil metabólico do tipranavir

Tipranavir é um substrato, um indutor e um inibidor da isoforma CYP3A do citocromo P450. Quando coadministrado com ritonavir na posologia recomendada (ver secção 4.2), ocorre uma inibição global da isoforma CYP3A do citocromo P450. A coadministração de Aptivus e ritonavir em dose baixa, com agentes metabolizados sobretudo pela CYP3A, pode resultar na alteração das concentrações plasmáticas de tipranavir ou dos outros agentes, o que pode alterar os seus efeitos terapêuticos e indesejáveis (ver em baixo, lista e pormenores dos agentes considerados). Os agentes especificamente contraindicados, devido à magnitude de interação e potencial para provocar reações adversas graves, encontram-se detalhados nesta secção, e são apresentados na secção 4.3.

Um estudo *cocktail* foi conduzido em 16 voluntários saudáveis com a administração de cápsulas de 500 mg de tipranavir com 200 mg de ritonavir, durante 10 dias, para avaliar o efeito de rede na atividade das isoformas hepáticas CYP1A2 (cafeína), 2C9 (varfarina), 2D6 (dextrometorfano) e das isoformas intestinais/hepáticas CYP3A4 (midazolam) e glicoproteína-P (P-gp) (digoxina). No estado estacionário, registou-se uma indução significativa da CYP1A2 e uma indução ligeira da CYP2C9. Observou-se uma potente inibição da CYP2D6 e das atividades hepática e intestinal da CYP3A4. A atividade da P-gp é inibida significativamente após a primeira dose, mas registou-se uma ligeira indução no estado estacionário. Recomendações práticas decorrentes deste estudo são indicadas abaixo.

Estudos em microsomas hepáticos humanos indicam que o tipranavir é um inibidor de CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 e CYP 2D6. O potencial efeito de rede do tipranavir com ritonavir é a inibição uma vez que o ritonavir é também um inibidor do CYP2D6. O efeito de rede *in vivo*, do tipranavir com ritonavir nos CYP1A2, CYP2C9 e CYP2C19, indica, através de um estudo preliminar, um potencial de indução de tipranavir com ritonavir na CYP1A2 e, em menor extensão, na CYP2C9 e P-gp, após vários dias de tratamento. Não existem dados disponíveis que indiquem se o tipranavir inibe ou induz as glucoronosil transferases.

Estudos *in vitro* demonstraram que o tipranavir é um substrato e também um inibidor da P-gp.

É difícil prever o efeito de rede de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa na biodisponibilidade oral e nas concentrações plasmáticas de agentes que sejam duplamente substratos

para CYP3A e P-gp. O efeito de rede varia, dependendo da afinidade relativa para CYP3A e P-gp da substância coadministrada e a extensão do metabolismo/efluxo da primeira passagem intestinal.

A coadministração de Aptivus e de agentes que induzam o CYP3A e/ou P-gp pode diminuir as concentrações de tipranavir, e reduzir o seu efeito terapêutico (ver lista e pormenores dos agentes considerados, em baixo). A coadministração de Aptivus com medicamentos que inibem a P-gp podem aumentar as concentrações plasmáticas de tipranavir.

As interações conhecidas e as teóricas com medicamentos antirretrovirais e não antirretrovirais selecionados estão listadas na tabela abaixo.

Tabela de interações

As interações entre Aptivus e medicamentos administrados concomitantemente estão listadas na tabela abaixo (aumento está indicado com “↑”, diminuição com “↓”, sem alteração com “↔”, uma vez por dia com “QD”, duas vezes por dia com “BID”).

Exceto nas exceções identificadas, os estudos mencionados abaixo foram realizados com a dose recomendada de Aptivus/r (ou seja, 500/200 mg BID). Contudo, alguns estudos de interação farmacocinética não foram realizados com esta dose recomendada. Ainda assim, os resultados de muitos destes estudos de interação podem ser extrapolados para a dose recomendada, uma vez que as doses usadas (por exemplo, TPV/r 500/100mg, TPV/r 750/200mg) representaram extremos de indução e inibição das enzimas hepáticas e delimitou a dose recomendada de Aptivus/r.

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação Média geométrica da alteração (%)	Recomendações relativamente à administração concomitante
MEDICAMENTOS ANTI-INFECIOSOS		
Antirretrovirais		
<i>Análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (ITRNs)</i>		
Como os análogos nucleosídeos e não nucleosídeos não têm um impacto significativo no sistema enzimático P450, não é necessário ajustar a dose de Aptivus quando coadministrado com estes agentes.		
Abacavir 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Abacavir C _{max} ↓ 46% Abacavir AUC ↓ 36% Não foi estabelecida a relevância clínica desta redução, mas pode diminuir a eficácia do abacavir. Mecanismo desconhecido.	A utilização concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e abacavir não é recomendada, exceto se não existirem outros ITNRs apropriados para o doente. Nestes casos, não se recomendam ajustes de dose do abacavir (ver secção 4.4).
Didanosina 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 ↔ Não foi estabelecida a relevância clínica desta redução nas concentrações da didanosina. Mecanismo desconhecido.	As administrações de didanosina com revestimento entérico e Aptivus cápsulas moles, coadministrado com ritonavir em dose baixa, devem ter um intervalo entre si de pelo menos 2 horas, para evitar incompatibilidades de formulações.
Emtricitabina Não foi realizado qualquer	Não podem ser excluídas potenciais interações com	Não é necessário ajuste de dose em doentes com função renal normal.

estudo de interação	transportadores renais.	Em caso de administração concomitante de emtricitabina com Aptivus/ritonavir, a função renal deve ser avaliada antes do início da coadministração
Lamivudina 150 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Não foi observada qualquer interação clinicamente significativa.	Não é necessário qualquer ajuste de dose.
Estavudina 40 mg BID ≥ 60 kg 30 mg BID < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Não foi observada qualquer interação clinicamente significativa.	Não é necessário qualquer ajuste de dose.
Zidovudina 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Zidovudina C _{max} ↓ 49% Zidovudina AUC ↓ 36% Não foi estabelecida a relevância clínica desta redução, mas pode diminuir a eficácia da zidovudina. Mecanismo desconhecido.	A utilização concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e zidovudina não é recomendada, exceto se não existirem outros ITNRs apropriados para o doente. Nestes casos, não se recomendam ajustes de dose da zidovudina (ver secção 4.4).
Tenofovir 300 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Não foi observada qualquer interação clinicamente significativa.	Não é necessário qualquer ajuste de dose.
Análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (ITRNNs)		
Efavirenz 600 mg QD	Não foi observada qualquer interação clinicamente significativa.	Não é necessário qualquer ajuste de dose.
Etravirina	Etravirina C _{max} ↓ 71% Etravirina AUC ↓ 76% Etravirina C _{min} ↓ 82% A utilização concomitante com Aptivus/ritonavir, provocou um decréscimo da exposição à etravirina, o que pode diminuir significativamente a resposta virológica à mesma.	A coadministração de etravirina e Aptivus/ritonavir não é recomendada
Nevirapine Não foi realizado qualquer estudo de interação	Os poucos dados disponíveis de um estudo de fase IIa em doentes com VIH sugerem que não se espera interação significativa entre nevirapina e TPV/r. Adicionalmente, um estudo com TPV/r e outro INNTR (efavirenz) não demonstrou qualquer interação clinicamente relevante (ver acima).	Não é necessário qualquer ajuste de dose.

<p>Rilpivirina Não foi realizado qualquer estudo de interação.</p>	<p>A utilização concomitante de rilpivirina com alguns inibidores da protease potenciados pelo ritonavir demonstrou aumentar as concentrações plasmáticas de rilpivirina.</p>	<p>Na coadministração com Aptivus/ritonavir, é recomendada uma monitorização cuidadosa dos sinais de toxicidade da rilpivirina e de possíveis ajustes de dose.</p>
<p><i>Inibidores da protease (IP)</i></p>		
<p><u>De acordo com as linhas orientadoras de tratamento atuais, a terapêutica conjunta com inibidores da protease não é geralmente recomendada.</u></p>		
<p>Amprenavir/ritonavir 600/100 mg BID</p>	<p>Amprenavir C_{max} ↓ 39% Amprenavir AUC ↓ 44% Amprenavir C_{min} ↓ 55%</p> <p>Não foi estabelecida a relevância clínica desta redução nas concentrações do amprenavir.</p> <p>Mecanismo desconhecido.</p>	<p>A utilização concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e amprenavir/ritonavir não é recomendada. Se, no entanto, a combinação for considerada necessária, aconselha-se vivamente a monitorização dos níveis plasmáticos do amprenavir (ver secção 4.4).</p>
<p>Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD (TPV/r 500/100 mg BID)</p>	<p>Atazanavir C_{max} ↓ 57% Atazanavir AUC ↓ 68% Atazanavir C_{min} ↓ 81%</p> <p>Mecanismo desconhecido.</p> <p>Tipranavir C_{max} ↑ 8% Tipranavir AUC ↑ 20% Tipranavir C_{min} ↑ 75%</p> <p>Inibição do CYP 3A4 por atazanavir/ritonavir e indução por Aptivus/r.</p>	<p>A utilização concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e atazanavir/ritonavir não é recomendada. Se, no entanto, a coadministração for considerada necessária, aconselha-se vivamente a monitorização da segurança do tipranavir e dos níveis plasmáticos do atazanavir (ver secção 4.4).</p>
<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>Lopinavir C_{max} ↓ 47% Lopinavir AUC ↓ 55% Lopinavir C_{min} ↓ 70%</p> <p>Não foi estabelecida a relevância clínica desta redução nas concentrações do lopinavir.</p> <p>Mecanismo desconhecido.</p>	<p>A utilização concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e lopinavir/ritonavir não é recomendada. Se, no entanto, a combinação for considerada necessária, aconselha-se vivamente a monitorização dos níveis plasmáticos do lopinavir (ver secção 4.4).</p>
<p>Saquinavir/ritonavir 600/100 mg QD</p>	<p>Saquinavir C_{max} ↓ 70% Saquinavir AUC ↓ 76% Saquinavir C_{min} ↓ 82%</p> <p>Não foi estabelecida a relevância clínica desta redução nas concentrações do saquinavir.</p> <p>Mecanismo desconhecido.</p>	<p>A utilização concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e saquinavir/ritonavir não é recomendada. Se, no entanto, a combinação for considerada necessária, aconselha-se vivamente a monitorização dos níveis plasmáticos do saquinavir (ver secção 4.4).</p>

<i>Inibidores da protease diferentes dos acima referidos</i>	Não estão atualmente disponíveis dados sobre as interações de tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, com inibidores da protease, que não os acima indicados.	A combinação com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, não é recomendada (ver secção 4.4).
<i>Inibidores de fusão</i>		
Enfuvirtide Não foi realizado qualquer estudo de interação	Em estudos em que o tipranavir coadministrado com ritonavir em dose baixa foi utilizado com ou sem enfuvirtida, verificou-se que a concentração plasmática de ritonavir no estado estacionário em doentes a receber enfuvirtida foi 45% superior quando comparada com a de doentes que não estavam a receber enfuvirtida. Não existe informação disponível para os parâmetros AUC e C _{max} . Uma interação farmacocinética é mecanisticamente inesperada e a interação não foi confirmada num estudo de interação controlado.	O impacto clínico dos dados observados, especialmente no que diz respeito ao perfil de segurança do tipranavir com ritonavir, permanece desconhecido. No entanto, os dados clínicos obtidos com os estudos RESIST não sugerem nenhuma alteração significativa no perfil de segurança do tipranavir com ritonavir quando combinado com o enfuvirtida, em comparação com doentes tratados com tipranavir com ritonavir sem enfuvirtida.
<i>Inibidores da transferência de cadeia da integrase</i>		
Raltegravir 400 mg BID	Raltegravir C _{max} ↔ Raltegravir AUC 0-12 ↔ Raltegravir C ₁₂ : ↓ 45% Apesar de uma redução de quase metade do C ₁₂ , os ensaios clínicos anteriores com esta combinação não evidenciaram um resultado comprometido. Pensa-se que o mecanismo de ação seja a indução da glucoronosiltransferase pelo tipranavir/r.	Não é recomendado qualquer ajuste de dose particular.
<i>Potenciadores farmacocinéticos</i>		
Cobicistato e produtos contendo cobicistato	Quando coadministrados, os níveis de exposição de tipranavir e de cobicistato são marcadamente inferiores quando em comparação com os de tipranavir potenciado com ritonavir em dose baixa.	O Aptivus/ritonavir não deve ser administrado concomitantemente com cobicistato ou produtos contendo cobicistato.

Agentes anti-VHC		
<p>Boceprevir Não foi realizado qualquer estudo de interação</p>	<p>Num estudo farmacocinético em voluntários saudáveis, o boceprevir diminuiu a exposição de ritonavir, e de alguns inibidores da protease potenciados pelo ritonavir. A exposição de boceprevir diminuiu quando coadministrado com lopinavir ou darunavir potenciados por ritonavir. Estas interações medicamentosas podem reduzir a eficácia dos inibidores da protease do VIH e/ou do boceprevir quando coadministrados.</p>	<p>A coadministração de boceprevir com Aptivus/ritonavir não é recomendada.</p>
<p>Telaprevir Não foi realizado qualquer estudo de interação</p>	<p>O telaprevir é metabolizado no fígado pelo CYP3A e um substrato da glicoproteína-P (gp-P), mas podem estar envolvidas no seu metabolismo outras enzimas. Quando o Aptivus/ritonavir é coadministrado com telaprevir, pode esperar-se uma diminuição ou aumento da exposição ao telaprevir. Existe um efeito heterogéneo de telaprevir nos níveis plasmáticos dos inibidores da protease potenciados por ritonavir, dependendo destes inibidores. Deste modo, não pode ser excluída alteração da exposição ao Aptivus.</p>	<p>A coadministração de telaprevir com Aptivus/ritonavir não é recomendada.</p>
Antifúngicos		
<p>Fluconazol 200 mg QD (Day 1) then 100 mg QD</p>	<p>Fluconazol ↔</p> <p>Tipranavir C_{max} ↑ 32% Tipranavir AUC ↑ 50% Tipranavir C_{min} ↑ 69%</p> <p>Mecanismo desconhecido.</p>	<p>Não são recomendados ajustes de dose. Não são recomendadas doses de fluconazol superiores a 200 mg/dia.</p>
<p>Itraconazol Cetoconazol Não foi realizado qualquer estudo de interação</p>	<p>Com base em considerações teóricas, é de esperar que Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, aumente as concentrações de itraconazol ou cetoconazol.</p> <p>Com base em considerações teóricas, as concentrações de tipranavir ou ritonavir podem aumentar quando coadministrados com itraconazol ou cetoconazol.</p>	<p>O itraconazol ou cetoconazol devem ser utilizados com cautela (não são recomendadas doses superiores a 200 mg/dia).</p>

<p>Voriconazol Não foi realizado qualquer estudo de interação</p>	<p>Dado estarem envolvidas múltiplas isoenzimas do citocromo P450 na metabolização do voriconazol, é difícil prever uma interação com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa.</p>	<p>Com base na conhecida interação do voriconazol com ritonavir em dose baixa (ver RCM do voriconazol), a coadministração de tipranavir/r e voriconazol deve ser evitada, exceto se a avaliação do risco/benefício para o doente justificar a utilização do voriconazol.</p>
<p>Antigotosos</p>		
<p>Colchicina Não foi realizado qualquer estudo de interação</p>	<p>Com base em considerações teóricas, as concentrações de colchicina podem aumentar com a coadministração de tipranavir e ritonavir em dose baixa, devido à inibição do CYP3A e da gp-P pelo tipranavir/ritonavir.</p> <p>Contudo, não pode ser excluído um decréscimo das concentrações de colchicina uma vez que, tanto o tipranavir como o ritonavir, têm um potencial indutor do CYP3A e da gp-P.</p> <p>A colchicina é um substrato do CYP3A4 e da gp-P (um transportador de efluxo intestinal).</p>	<p>É recomendada a redução da dose ou interrupção do tratamento com colchicina em doentes com função renal ou hepática normal, se for necessário iniciar o tratamento com Aptivus/ritonavir (ver secção 4.4). Em doentes com compromisso renal ou hepático, não é recomendada a coadministração de colchicina em doentes a fazer tratamento com Aptivus/ritonavir (ver secção 4.3).</p>
<p>Antibacterianos</p>		
<p>Claritromicina 500 mg BID</p>	<p>Claritromicina C_{max} ↔ Claritromicina AUC ↑ 19% Claritromicina C_{min} ↑ 68%</p> <p>14-OH-claritromicina C_{max} ↓ 97% 14-OH-claritromicina AUC ↓ 97% 14-OH-claritromicina C_{min} ↓ 95%</p> <p>Tipranavir C_{max} ↑ 40% Tipranavir AUC ↑ 66% Tipranavir C_{min} ↑ 100%</p> <p>Inibição do CYP 3A4 por Aptivus/r e da P-gp (um transportador de efluxo intestinal) pela claritromicina.</p>	<p>Enquanto as variações dos parâmetros de claritromicina não são consideradas clinicamente relevantes, a redução na AUC do metabolito 14-OH deve ser considerada para o tratamento de infeções causadas por <i>Haemophilus influenzae</i> no qual o metabolito 14-OH é mais ativo. O aumento da C_{min} do tipranavir pode ser clinicamente relevante. Os doentes que tomam claritromicina em doses superiores a 500 mg duas vezes por dia devem ser cuidadosamente monitorizados, relativamente a sinais de toxicidade da claritromicina e do tipranavir. No caso de doentes com insuficiência renal, deve ser ponderada a redução da dose de claritromicina (<u>ver a informação dos produtos claritromicina e ritonavir</u>).</p>

<p>Rifabutina 150 mg QD</p>	<p>Rifabutina C_{max} ↑ 70% Rifabutina AUC ↑ 190% Rifabutina C_{min} ↑ 114%</p> <p>25-O-desacetilrifabutina C_{max} ↑ 3,2 vezes 25-O-desacetilrifabutina AUC ↑ 21 vezes 25-O-desacetilrifabutina C_{min} ↑ 7.8 vezes</p> <p>Inibição do CYP 3A4 por tipranavir/r</p> <p>Não foram observadas alterações clinicamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos do tipranavir.</p>	<p>Recomenda-se a redução da dose de rifabutina em pelo menos 75% dos 300 mg/dia usuais (ou seja, 150 mg em dias alternados ou três vezes por semana). Doentes que recebam rifabutina com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, devem ser cuidadosamente monitorizados em relação à ocorrência de efeitos adversos, associados à terapêutica com rifabutina. Pode ser necessária uma nova redução da posologia.</p>
<p>Rifampicina</p>	<p>A administração concomitante de inibidores da protease e rifampicina diminui substancialmente as concentrações do inibidor da protease. No caso de tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, espera-se que a utilização concomitante com rifampicina resulte em níveis subótimos de tipranavir, o que pode conduzir à perda de resposta virológica e possível resistência ao tipranavir.</p>	<p>Está contraindicada a administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e rifampicina (ver secção 4.3). Devem ser considerados agentes antimicobacterianos alternativos, tais como a rifabutina.</p>
<p>Antimaláricos</p>		
<p>Halofantrina Lumefantrina Não foi realizado qualquer estudo de interação</p>	<p>Com base em considerações teóricas, é de esperar que tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, aumente as concentrações de halofantrina e lumefantrina.</p> <p>Inibição do CYP 3A4 por Aptivus/r</p>	<p>Devido ao seu perfil metabólico e risco inerente de indução de <i>torsades de pointes</i>, não se recomenda a administração de halofantrina e lumefantrina com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa (ver secção 4.4).</p>

ANTICONVULSIVANTES		
<p>Carbamazepina 200 mg BID</p>	<p>Carbamazepina total* C_{max} ↑ 13% Carbamazepina total* AUC ↑ 16% Carbamazepina total* C_{min} ↑ 23%</p> <p>*Carbamazepina total = total de carbamazepina e epoxi-carbamazepina (são ambos farmacologicamente ativos).</p> <p>Não é esperado que o aumento nos parâmetros farmacocinéticos totais da carbamazepina tenha consequências clínicas.</p> <p>Tipranavir C_{min} ↓ 61 % (comparativamente com dados históricos)</p> <p>A diminuição das concentrações de tipranavir pode resultar em diminuição de efetividade.</p> <p>A carbamazepina é indutora do CYP3A4.</p>	<p>A combinação de carbamazepina e Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, deve ser utilizada com precaução. Doses elevadas de carbamazepina (> 200 mg) podem resultar numa maior diminuição das concentrações plasmáticas de tipranavir (ver secção 4.4).</p>
<p>Fenobarbital Fenitoína Não foi realizado qualquer estudo de interação</p>	<p>O fenobarbital e a fenitoína são indutores do CYP3A4.</p>	<p>A combinação de fenobarbital e fenitoína com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, deve ser utilizada com precaução (ver secção 4.4).</p>
ANTIESPASMÓDICOS		
<p>Tolterodina Não foi realizado qualquer estudo de interação</p>	<p>Com base em considerações teóricas, é esperado que tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, aumente as concentrações de tolterodina.</p> <p>Inibição do CYP 3A4 e do CYP 2D6 por Aptivus/r</p>	<p>Não se recomenda a administração concomitante.</p>
Antagonistas dos recetores da endotelina		
<p>Bosentano</p>	<p>Com base em considerações teóricas, as concentrações de bosentano podem aumentar com a coadministração de tipranavir e ritonavir em dose baixa</p> <p>Inibição da CYP 3A4 pelo tipranavir/r.</p>	<p>A coadministração de bosentano e Aptivus com ritonavir em dose baixa não é recomendada (ver secção 4.4)</p>

INIBIDORES DA HMG-CoA REDUCTASE		
<p>Atorvastatina 10 mg QD</p>	<p>Atorvastatina C_{max} ↑ 8.6 vezes Atorvastatina AUC ↑ 9.4 vezes Atorvastatina C_{min} ↑ 5.2 fold</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Inibição do CYP 3A4 por tipranavir/r</p>	<p>Não se recomenda a coadministração de atorvastatina e Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa. Devem ser considerados outros inibidores da HMG-CoA reductase, tais como a pravastatina, fluvastatina ou rosuvastatina (ver também secção 4.4 e as recomendações da rosuvastatina e pravastatina). Nos casos em que a coadministração é necessária, não deve ser excedida a dose de 10 mg diários de atorvastatina. É recomendado que o tratamento seja iniciado com a dose mais baixa sendo necessária monitorização clínica cuidadosa (ver secção 4.4).</p>
<p>Rosuvastatina 10 mg QD</p>	<p>Rosuvastatina C_{max} ↑ 123% Rosuvastatina AUC ↑ 37% Rosuvastatina C_{min} ↑ 6%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Mecanismo desconhecido.</p>	<p>A administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e rosuvastatina deve ser iniciada com a dose mais baixa (5mg/dia) de rosuvastatina, titulada de acordo com a resposta terapêutica, e acompanhada de monitorização clínica cuidadosa relativamente aos sintomas associados à rosuvastatina, tal como descrito na informação da rosuvastatina.</p>
<p>Pravastatina Não foi realizado qualquer estudo de interação</p>	<p>Com base nas semelhanças existentes entre a eliminação da pravastatina e da rosuvastatina, o TPV/r pode aumentar os níveis plasmáticos da pravastatina.</p> <p>Mecanismo desconhecido.</p>	<p>A administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e pravastatina deve ser iniciada com a dose mais baixa (10 mg/dia) de pravastatina, titulada de acordo com a resposta terapêutica, e acompanhada de monitorização clínica cuidadosa relativamente aos sintomas associados à pravastatina, tal como descrito na informação da pravastatina.</p>
<p>Sinvastatina Lovastatina Não foi realizado qualquer estudo de interação</p>	<p>Os inibidores da HMG-CoA reductase sinvastatina e lovastatina são altamente dependentes da metabolização pelo CYP3A.</p>	<p>A administração concomitante de tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e sinvastatina ou lovastatina está contraindicada devido ao risco aumentado de miopatia, incluindo rabdomiólise (ver secção 4.3).</p>

PRODUTOS FITOTERAPÊUTICOS		
<p>Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>) Não foi realizado qualquer estudo de interação</p>	<p>A utilização concomitante de hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>) pode reduzir as concentrações plasmáticas de tipranavir. Tal deve-se à indução das enzimas de metabolização farmacológica pelo hipericão.</p>	<p>Preparações à base de plantas contendo hipericão e Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, não devem ser coadministrados. É esperado que a coadministração de Aptivus com ritonavir e hipericão diminua substancialmente as concentrações de tipranavir e ritonavir, podendo resultar em níveis subótimos de tipranavir e conduzir à perda de resposta virológica e possível resistência a tipranavir.</p>
Beta agonistas inalados		
<p>Salmeterol</p>	<p>A administração concomitante de tipranavir e ritonavir em dose baixa pode resultar num risco aumentado dos efeitos adversos cardiovasculares associados ao salmeterol, incluindo prolongamento do QT, palpitações e taquicardia sinusal.</p> <p>Inibição da CYP 3A4 pelo tipranavir/r.</p>	<p>A administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, não é recomendada.</p>
CONTRACETIVOS ORAIS / ESTROGÉNIOS		
<p>Etinilestradiol 0.035 mg / Noretindrona 1.0 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)</p>	<p>Etinilestradiol C_{max} ↓ 52% Etinilestradiol AUC ↓ 43%</p> <p>Mecanismo desconhecido</p> <p>Noretindrona C_{max} ↔ Noretindrona AUC ↑ 27%</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>Não se recomenda a administração concomitante com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa. Devem ser utilizadas medidas contraceptivas alternativas ou adicionais quando os contraceptivos orais à base de estrogénio forem coadministrados com Aptivus e ritonavir em dose baixa. As doentes a utilizar estrogénios como terapêutica hormonal de substituição devem ser monitorizadas clinicamente relativamente a sinais de deficiência em estrogénio (ver secções 4.4 e 4.6).</p>

INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE 5 (PDE5)		
<p>Sildenafil Vardenafil Não foi realizado qualquer estudo de interação</p>	<p>É esperado que a coadministração de tipranavir e ritonavir em dose baixa com inibidores da PDE5 aumente significativamente as concentrações de PDE5 e pode resultar num aumento dos efeitos adversos associados à inibição da PDE5, incluindo hipotensão, alterações visuais e priapismo.</p> <p>Inibição da CYP 3A4 pelo tipranavir/r.</p>	<p>Deve ser tomada especial atenção na prescrição dos inibidores da PDE5 sildenafil ou vardenafil em doentes a receber Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa</p> <p>Não foi estabelecida uma dose segura e efetiva quando usados com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa. Existe um potencial aumentado para a ocorrência de acontecimentos adversos associados aos inibidores da PDE5 (que incluem perturbações visuais, hipotensão, ereção prolongada, e síncope). É contraindicada a coadministração de Aptivus/ritonavir com sildenafil, quando utilizado para tratamento da hipertensão arterial pulmonar.</p>
<p>Tadalafil 10 mg QD</p>	<p>Tadalafil primeira dose C_{max} ↓ 22% Tadalafil primeira dose AUC ↑ 133%</p> <p>Inibição e indução do CYP 3A4 por tipranavir/r</p> <p>Tadalafil C_{max} no estado-estacionário ↓ 30% Tadalafil AUC no estado-estacionário ↔</p> <p>Não foram observadas alterações clinicamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos do tipranavir.</p>	<p>Recomenda-se a prescrição de tadalafil pelo menos 7 dias após a administração de Aptivus com ritonavir.</p> <p>Não foi estabelecida uma dose segura e efetiva quando usado com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa. Existe um potencial aumentado para a ocorrência de acontecimentos adversos associados aos inibidores da PDE5 (que incluem perturbações visuais, hipotensão, ereção prolongada, e síncope).</p>
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
<p>Metadona 5 mg QD</p>	<p>Metadona C_{max} ↓ 55% Metadona AUC ↓ 53% Metadona C_{min} ↓ 50%</p> <p>R-metadona C_{max} ↓ 46% R-metadona AUC ↓ 48%</p> <p>S-metadona C_{max} ↓ 62% S-metadona AUC ↓ 63%</p> <p>Mecanismo desconhecido</p>	<p>Os doentes devem ser monitorizados relativamente a síndrome de abstinência de opióides. Pode ser necessário aumentar a dose de metadona.</p>

<p>Meperidina Não foi realizado qualquer estudo de interação</p>	<p>É esperado que tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, diminua as concentrações de meperidina e aumente as concentrações do metabolito normeperidina.</p>	<p>Não se recomenda, nem o aumento da dose nem o tratamento de longa duração com meperidina, com Aptivus coadministrado com ritonavir em dose baixa, devido ao aumento das concentrações do metabolito normeperidina que possui, quer atividade analgésica, quer atividade estimuladora do SNC (por exemplo, convulsões).</p>
<p>Buprenorfina/Naloxona</p>	<p>Buprenorfina ↔ Norbuprenorfina AUC ↓ 79% Norbuprenorfina C_{max} ↓ 80% Norbuprenorfina C_{min} ↓ 80%</p>	<p>Devido à redução dos níveis do metabolito ativo norbuprenorfina, a administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e buprenorfina/naloxona pode resultar numa reduzida eficácia clínica da buprenorfina. Por esta razão, os doentes devem ser monitorizados relativamente a síndrome de abstinência de opiáceos.</p>
<p>IMUNOMODULADORES</p>		
<p>Ciclosporina Tacrolimus Sirolimus Não foi realizado qualquer estudo de interação</p>	<p>Não se conseguem prever as concentrações de ciclosporina, tacrolimus e sirolimus, quando coadministradas com tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, devido a um efeito conflituoso do tipranavir coadministrado com ritonavir em dose baixa no CYP 3A e na P-gp.</p>	<p>Recomenda-se uma monitorização mais frequente das concentrações destes fármacos até que os níveis sanguíneos estabilizem.</p>
<p>ANTITROMBÓTICOS</p>		
<p>Varfarina 10 mg QD</p>	<p>Primeira dose de tipranavir/r: S-varfarina C_{max} ↔ S-varfarina AUC ↑ 18% Tipranavir/r no estado estacionário: S-varfarina C_{max} ↓ 17% S-varfarina AUC ↓ 12% Inibição do CYP 2C9 com a primeira dose de tipranavir/r; depois, indução do CYP 2C9 com tipranavir/r no estado estacionário</p>	<p>A administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e varfarina pode estar associada a alterações nos valores de INR (Razão Normalizada Internacional) e pode afetar a anticoagulação (efeito trombogénico) ou aumentar o risco de hemorragia. Recomenda-se uma monitorização clínica e biológica (medição INR) cuidadosa quando estes medicamentos são combinados.</p>

ANTIÁCIDOS		
Antiácido à base de alumínio e magnésio QD	Tipranavir C _{max} ↓ 25% Tipranavir AUC ↓ 27% Mecanismo desconhecido	A administração de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, com antiácidos deve ser separada por um intervalo de pelo menos duas horas.
<i>Inibidores da Bomba de Protões (IBPs)</i>		
Omeprazol 40 mg QD	Omeprazol C _{max} ↓ 73% Omeprazol AUC ↓ 70% Foram observados efeitos semelhantes para o enantiómero S, esomeprazol. Indução do CYP 2C19 por tipranavir/r Tipranavir ↔	Não se recomenda a administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e omeprazol ou esomeprazol (ver secção 4.4). Se for inevitável, poder-se-á considerar um ajuste para aumentar a dose de omeprazol ou esomeprazol, com base na resposta clínica à terapêutica. Não existem dados disponíveis que indiquem que ajustes de dose do omeprazol ou do esomeprazol irão ultrapassar a interação farmacocinética observada. As recomendações relativas às doses máximas de omeprazol ou esomeprazol encontram-se na informação do produto correspondente. Não é necessário ajustar a dose de tipranavir com ritonavir.
<u>Lansoprazol</u> <u>Pantoprazol</u> <u>Rabeprazol</u> Não foi realizado qualquer estudo de interação	Com base nos perfis metabólicos de tipranavir/r e dos inibidores da bomba de protões, pode ser esperada interação. Devido à inibição do CYP3A4 e à indução do CYP2C19 por tipranavir/r, é difícil prever as concentrações plasmáticas do lansoprazol e do pantoprazol. As concentrações plasmáticas do rabeprazol podem diminuir como resultado da indução do CYP2C19 por tipranavir/r.	Não se recomenda a administração concomitante de Aptivus, coadministrado com inibidores da bomba de protões (ver secção 4.4). <u>Se a coadministração for considerada inevitável, deve ser feita sob rigorosa monitorização clínica.</u>
<i>Antagonistas dos recetores H2</i>		
Não foi realizado qualquer estudo de interação	Não existem dados disponíveis para antagonistas dos recetores H2 em combinação com tipranavir e ritonavir em dose baixa.	Não é esperado que um aumento do pH gástrico, que pode resultar da terapêutica com antagonistas dos recetores H2, tenha impacto nas concentrações plasmáticas do tipranavir.

ANTIARRÍTMICOS		
Amiodarona Bepiridilo Quinidina Não foi realizado qualquer estudo de interação	Com base em considerações teóricas, é esperado que tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, aumente as concentrações de amiodarona, bepiridilo e quinidina. Inibição do CYP 3A4 por tipranavir/r	A administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e amiodarona, bepiridilo ou quinidina está contraindicada, devido à possibilidade de ocorrência de efeitos graves e/ou que podem por a vida em risco (ver secção 4.3).
Flecainida Propafenona Metoprolol (utilizado na insuficiência cardíaca) Não foi realizado qualquer estudo de interação	Com base em considerações teóricas, é esperado que tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, aumente as concentrações da flecainida, propafenona e metoprolol. Inibição do CYP 2D6 por tipranavir/r	A administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e flecainida, propafenona ou metoprolol está contraindicada (ver secção 4.3)
ANTI-HISTAMÍNICOS		
Astemizol Terfenadina Não foi realizado qualquer estudo de interação	Com base em considerações teóricas, é esperado que tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, aumente as concentrações do astemizol e terfenadina. Inibição do CYP 3A4 por tipranavir/r	A administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e astemizol ou terfenadina está contraindicada, devido à possibilidade de ocorrência de efeitos graves e/ou que podem por a vida em risco (ver secção 4.3).
DERIVADOS DA ERGOTAMINA		
Di-hidroergotamina Ergonovina Ergotamina Metilergonovina Não foi realizado qualquer estudo de interação	Com base em considerações teóricas, é esperado que tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, aumente as concentrações da di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina e metilergonovina. Inibição do CYP 3A4 por tipranavir/r	A administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina ou metilergonovina está contraindicada, devido à possibilidade de ocorrência de efeitos graves e/ou que podem por a vida em risco (ver secção 4.3).
MODIFICADORES DA MOTILIDADE GASTROINTESTINAL		
Cisaprida Não foi realizado qualquer estudo de interação	Com base em considerações teóricas, é esperado que tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, aumente as concentrações da cisaprida. Inibição do CYP 3A4 por tipranavir/r	A administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e cisaprida está contraindicada, devido à possibilidade de ocorrência de efeitos graves e/ou que podem por a vida em risco (ver secção 4.3).

ANTIPSICÓTICOS		
<p>Pimozida Sertindol Quetiapina Lurasidona</p> <p>Não foi realizado qualquer estudo de interação</p>	<p>Com base em considerações teóricas, é esperado que tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, aumente as concentrações de pimozida, sertindol, quetiapina e lurasidona.</p> <p>Inibição do CYP 3A4 por tipranavir/r</p>	<p>A administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e pimozida, sertindol, quetiapina ou lurasidona está contraindicada, devido à possibilidade de ocorrência de efeitos graves e/ou que podem por a vida em risco, incluindo coma (ver secção 4.3).</p>
SEDATIVOS/HIPNÓTICOS		
<p>Midazolam 2 mg QD (iv)</p> <p>Midazolam 5 mg QD (po)</p>	<p>Primeira dose de tipranavir/r: Midazolam C_{max} ↔ Midazolam AUC ↑ 5.1 vezes</p> <p>Tipranavir/r no estado estacionário: Midazolam C_{max} ↓ 13% Midazolam AUC ↑ 181%</p> <p>Primeira dose de Aptivus/r Midazolam C_{max} ↑ 5.0 vezes Midazolam AUC ↑ 27 vezes</p> <p>Tipranavir/r no estado estacionário: Midazolam C_{max} ↑ 3.7 vezes Midazolam AUC ↑ 9.8 vezes</p> <p>O ritonavir é um potente inibidor do CYP3A4 e, por essa razão, influencia outros fármacos metabolizados por este enzima.</p>	<p>A administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e midazolam oral está contraindicada (ver secção 4.3). Se Aptivus com ritonavir for administrado com midazolam parentérico, deve ser instituída monitorização rigorosa relativamente a depressão respiratória e/ou sedação prolongada e deve ser considerado um ajuste de dose.</p>
<p>Triazolam</p> <p>Não foi realizado qualquer estudo de interação</p>	<p>Com base em considerações teóricas, é esperado que tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, aumente as concentrações do triazolam.</p> <p>Inibição do CYP 3A4 por tipranavir/r</p>	<p>A administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e triazolam está contraindicada, devido à possibilidade de ocorrência de efeitos graves e/ou que podem por a vida em risco (ver secção 4.3).</p>
Inibidores da ADN polimerase análogos de nucleósidos		
<p>Valaciclovir 500 mg dose única</p>	<p>A coadministração de valaciclovir, tipranavir e ritonavir em dose baixa não esteve associada a efeitos farmacocinéticos clinicamente relevantes.</p> <p>Tipranavir: ↔ Valaciclovir: ↔</p>	<p>Valaciclovir e Aptivus com ritonavir em dose baixa, podem ser coadministrados sem ajuste de dose.</p>

Antagonistas dos adrenoreceptores alfa-1		
Alfuzosina	Com base em considerações teóricas, a coadministração de tipranavir com ritonavir em dose baixa e alfuzosina resulta num aumento das concentrações de alfuzosina e pode resultar em hipotensão. Inibição da CYP 3A4 pelo tipranavir/r.	A utilização concomitante de Aptivus coadministrado com ritonavir em dose baixa, com alfuzosina é contraindicada.
OUTROS		
Teofilina Não foi realizado qualquer estudo de interação	Com base nos dados fornecidos pelo estudo <i>cocktail</i> , onde a AUC da cafeína (substrato do CYP1A2) foi reduzida em 43%, prevê-se que tipranavir com ritonavir diminua as concentrações de teofilina. Indução do CYP 1A2 por tipranavir/r	As concentrações plasmáticas de teofilina devem ser monitorizadas durante as duas primeiras semanas de administração concomitante com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e a dose de teofilina deverá ser aumentada se necessário.
Desipramina Não foi realizado qualquer estudo de interação	É esperado que tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, aumente as concentrações da desipramina. Inibição do CYP 2D6 por tipranavir/r	Recomenda-se redução da dose e monitorização da concentração de desipramina.
Digoxina 0.25 mg QD iv Digoxina 0.25 mg QD po	Primeira dose de tipranavir/r Digoxina C_{max} ↔ Digoxina AUC ↔ Tipranavir/r no estado estacionário: Digoxina C_{max} ↓ 20% Digoxina AUC ↔ Primeira dose de Aptivus/r Digoxina C_{max} ↑ 93% Digoxina AUC ↑ 91% Inibição transitória da P-gp por tipranavir/r, seguida de indução da P-gp por Aptivus/r no estado estacionário. Tipranavir/r no estado estacionário: Digoxina C_{max} ↓ 38% Digoxina AUC ↔	Recomenda-se a monitorização das concentrações séricas da digoxina até ser atingido o estado estacionário.
Trazodona Estudo de interação realizado apenas com ritonavir	Num estudo farmacocinético realizado em voluntários sãos, o uso concomitante de ritonavir em dose baixa (200 mg, duas vezes dia) com uma dose única de trazodona, levou	A combinação deve ser utilizada com precaução e deve ser considerada a utilização de uma dose baixa de trazodona.

	<p>a um aumento das concentrações plasmáticas da trazodona (AUC aumentou cerca 2.4 vezes). Neste estudo, após a coadministração de trazodona e ritonavir, foram observados efeitos adversos como náuseas, tonturas, hipotensão e síncope. No entanto, desconhece-se se a combinação tipranavir/ritonavir pode levar a um aumento da exposição à trazodona.</p>	
<p>Bupropiom 150 mg BID</p>	<p>Bupropiom C_{max} ↓ 51% Bupropiom AUC ↓ 56%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>É provável que a redução nos níveis plasmáticos do bupropiom se deva à indução do CYP2B6 e da atividade da UGT pelo ritonavir.</p>	<p>Se a administração concomitante com bupropiom for considerada inevitável, deverá ser feita sob monitorização clínica rigorosa relativamente à eficácia do bupropiom, sem exceder a dose recomendada, apesar da indução observada.</p>
<p>Loperamida 16 mg QD</p>	<p>Loperamida C_{max} ↓ 61% Loperamida AUC ↓ 51%</p> <p>Mecanismo desconhecido</p> <p>Tipranavir C_{max} ↔ Tipranavir AUC ↔ Tipranavir C_{min} ↓ 26%</p>	<p>Um estudo de interação farmacodinâmica em voluntários saudáveis demonstrou que a administração de loperamida e Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, não provoca qualquer alteração clinicamente significativa na resposta respiratória ao dióxido de carbono. Desconhece-se a relevância clínica da redução nas concentrações plasmáticas da loperamida.</p>
<p>Propionato de fluticasona Estudo de interação realizado apenas com ritonavir</p>	<p>Num estudo clínico no qual se administraram cápsulas a 100 mg de ritonavir, duas vezes ao dia, juntamente com 50 µg de propionato de fluticasona intranasal (quatro vezes ao dia) durante 7 dias em indivíduos sãos, os níveis plasmáticos de propionato de fluticasona aumentaram significativamente, enquanto os níveis intrínsecos de cortisol diminuíram em cerca de 86% (intervalo de confiança a 90%: 82-89%). Efeitos superiores poderão ser esperados quando o propionato de fluticasona é inalado. Foram notificados efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo Síndrome de Cushing e supressão adrenal, em doentes a receber ritonavir e propionato de</p>	<p>Não se recomenda a administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e estes glucocorticoides, exceto se os benefícios potenciais do tratamento superarem o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteroides (ver secção 4.4). Deve considerar-se a redução da dose de glucocorticoide com monitorização rigorosa dos efeitos locais e sistémicos ou, a mudança para um glucocorticoide que não seja substrato do CYP3A4 (por exemplo, beclometasona). Além disso, no caso de suspensão do glucocorticoide poderá ser necessário realizar, por um período de tempo alargado, uma progressiva redução da dose. Não se conhecem os efeitos da exposição sistémica</p>

	fluticasona inalado ou por administração intranasal; isto também pode ocorrer com outros corticosteroides metabolizados via P450 3A, por exemplo budesonido. Desconhece-se se a combinação de tipranavir com ritonavir pode causar um maior aumento da exposição à fluticasona.	alargada à fluticasona nos níveis plasmáticos do ritonavir.
--	---	---

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção masculina e feminina

Tipranavir interage de forma negativa com os contraceptivos orais. Consequentemente, deve ser utilizado um método contraceptivo alternativo, eficaz e seguro, durante o tratamento.

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de tipranavir em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Tipranavir apenas deve ser utilizado durante a gravidez, se os benefícios potenciais justificarem o risco potencial para o feto.

Amamentação

Em linha com a recomendação de que, as mães infetadas com o VIH, não devem amamentar os filhos em nenhuma circunstância, a fim de evitar o risco de transmissão pós-natal do VIH, as mães deverão interromper o aleitamento, caso sejam submetidas a tratamento com Aptivus.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados clínicos do tipranavir sobre a fertilidade. Estudos pré-clínicos realizados com Aptivus não demonstraram efeitos adversos na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Foram reportadas tonturas, sonolência e fadiga em alguns doentes; deste modo recomenda-se precaução na condução de veículos ou utilização de máquinas. Se os doentes sentirem fadiga, tonturas ou sonolência, devem evitar a realização de tarefas potencialmente perigosas como conduzir veículos ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Entre as reações adversas mais frequentes relatadas para Aptivus encontravam-se queixas gastrointestinais, como diarreia e náuseas, bem como hiperlipidemia. As reações adversas mais graves incluem compromisso hepático e toxicidade hepática. Hemorragia intracraniana (HIC) foi apenas observada na experiência pós-comercialização (ver secção 4.4).

Aptivus coadministrado com ritonavir em dose baixa foi associado a notificações de toxicidade hepática significativa. Nos estudos RESIST de fase III, a frequência das elevações de transaminases aumentou significativamente no braço tipranavir com ritonavir em relação ao braço comparador. Em doentes tratados com Aptivus coadministrado com ritonavir em dose baixa é necessário uma monitorização cuidadosa (ver secção 4.4).

Atualmente, encontra-se disponível pouca informação sobre a utilização de Aptivus coadministrado com ritonavir em dose baixa em doentes coinfectados com hepatite B ou C. Aptivus deve ser administrado com precaução em doentes coinfectados com hepatite B ou C. Aptivus apenas deve ser

usado nesta população de doentes se os potenciais benefícios forem superiores aos riscos potenciais e com uma maior monitorização laboratorial e clínica.

Resumo das reações adversas em formato tabelar

A avaliação das reações adversas, a partir de dados de estudos clínicos de VIH-1, é baseada na experiência em todos os ensaios de Fase II e III em adultos, tratados com tipranavir 500 mg com ritonavir 200 mg, duas vezes ao dia (n = 1397) e encontram-se listadas abaixo por sistemas de classes de órgãos e frequências, de acordo com as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ to $<1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$).

Tabela resumo das reações adversas associadas ao Aptivus, com base em estudos clínicos e experiência pós-comercialização:

Doenças do sangue e do sistema linfático	
pouco frequentes	neutropénia, anemia, trombocitopénia
Doenças do sistema imunitário	
pouco frequentes	hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	
frequentes	hipertrigliceridemia, hiperlipidemia
pouco frequentes	anorexia, diminuição do apetite, diminuição do peso, hiperamilasemia, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, hiperglicemia
raras	desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	
pouco frequentes	insónia, perturbações do sono
Doenças do sistema nervoso	
frequentes	cefaleia
pouco frequentes	tonturas, neuropatia periférica, sonolência
raras	hemorragia intracranial*
Doenças respiratórias, tóracicas e do mediastino	
pouco frequentes	dispneia
Doenças gastrointestinais	
muito frequentes	Diarreia, náusea
frequentes	vómitos, flatulência, dor abdominal, distensão abdominal, dispepsia
pouco frequentes	doença de refluxo gastroesofágico, pancreatite
raras	aumento da lipase
Afeções hepatobiliares	
pouco frequentes	aumento das enzimas hepáticas (ALT, AST), hepatite citolítica, alterações nos testes da função hepática (ALT, AST), hepatite tóxica

raras	insuficiência hepática (incluindo insuficiência hepática fatal), hepatite, estenose hepática, hiperbilirrubinemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneas	
frequentes	erupção cutânea (<i>rash</i>)
pouco frequentes	prurido, exantema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
pouco frequentes	mialgia, espasmo muscular
Doenças renais e urinárias	
pouco frequentes	insuficiência renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
common	fadiga
pouco frequentes	pirexia, doença semelhante a gripe, mal-estar

* Ver secção Descrição de reações adversas específicas “Hemorragia” para fonte de informação

Descrição de reações adversas específicas

As seguintes características de segurança clínica (hepatotoxicidade, hiperlipidemia, hemorragias, erupção cutânea) foram observadas com grande frequência nos estudos RESIST, nos doentes tratados com tipranavir com ritonavir relativamente aos doentes do braço comparador, ou observadas com a administração tipranavir com ritonavir. Ainda não foi completamente estabelecida a relevância clínica destas observações.

Hepatotoxicidade

Após 48 semanas de *follow-up*, a frequência de alterações ALT e AST de grau 3 e 4 foi superior nos doentes tipranavir com ritonavir em relação aos doentes do braço comparador (10% e 3,4%, respetivamente). Análises multifatoriais demonstraram que o valor basal de ALT e AST acima DAIDS grau 1 e coinfeção com hepatite B e C, são fatores de risco para estas elevações. A maioria dos doentes puderam continuar o tratamento de tipranavir com ritonavir.

Parâmetros metabólicos

Os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4)

Hiperlipidemia

Aumento dos triglicéridos de grau 3 ou 4 ocorreram com maior frequência no braço tipranavir com ritonavir do que no braço comparador. Às 48 semanas os níveis eram de 25,2% para os doentes no braço tipranavir com ritonavir, e 15,6% no braço comparador.

Hemorragias

Esta reação adversa foi identificado através de vigilância pós-comercialização, mas não observada em ensaios clínicos controlados aleatorizados (n = 6300).

Os participantes no RESIST a receber tipranavir com ritonavir apresentaram uma tendência para um risco superior de hemorragia; às 24 semanas o risco relativo era de 1,98 (95% IC: 1,03; 3,80). Às 48 semanas o risco relativo diminuiu para 1,27 (95%IC: 0,76; 2,12). Não existiu qualquer padrão para as

hemorragias nem diferença significativa nos parâmetros de coagulação entre os grupos de tratamento. O significado deste acontecimento está a ser monitorizado.

Casos de hemorragia intracraniana fatal e não-fatal foram notificados em doentes a receber tipranavir, muitos dos quais tinham outras situações clínicas ou estavam a receber medicamentos concomitantes que pode ter causado ou contribuído para estes acontecimentos. No entanto, em alguns casos, o papel de tipranavir não pode ser excluído. Não foi observado nenhum padrão anormal nos parâmetros hematológicos ou de coagulação, quer nos doentes em geral, quer precedendo o desenvolvimento da hemorragia intracraniana. Assim, a avaliação de rotina dos valores dos parâmetros de coagulação não está atualmente indicada no acompanhamento dos doentes tratados com Aptivus.

Um risco aumentado de hemorragia intracraniana, foi observado anteriormente em doentes com VIH/SIDA em estadio avançado, como por exemplo naqueles tratados com Aptivus nos ensaios clínicos.

Erupção cutânea (Rash)

Um estudo de interação, entre tipranavir coadministrado com ritonavir em dose baixa e etinilestradiol/noretisterona, realizado em mulheres, apresentou uma percentagem elevada de erupção cutânea não grave. Nos estudos RESIST, o risco de erupção cutânea foi semelhante entre tipranavir com ritonavir e braços comparadores (16,3% vs 12,5%, respetivamente; ver secção 4.4). Não foram notificados casos de Síndrome de Stevens-Johnson ou Necrose Epidérmica Tóxica no programa de desenvolvimento clínico de tipranavir.

Alterações nas análises laboratoriais

As frequências das alterações acentuadas nas análises laboratoriais (grau 3 ou 4), reportadas em pelo menos 2% dos doentes nos braços de tipranavir com ritonavir nos estudos clínicos de Fase III (RESIST-1 e RESIST-2) após 48-semanas, foram aumento de AST (6,1%), aumento de ALT (9,7%), aumento da amilase (6,0%), aumento do colesterol (4,2%), aumento dos triglicéridos (24,9%) e diminuição da contagem de leucócitos (5,7%).

Foram registados casos de aumento da CPK, mialgia, miosite e, raramente, de rabdomiólise com a utilização de inibidores da protease, sobretudo em combinação com inibidores nucleósidos da transcriptase reversa.

Em doentes infetados por VIH com deficiência imunitária grave pode surgir, no momento do início da terapêutica antirretroviral de associação (CART), uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais. Doenças auto-imunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes eventos podem ocorrer vários meses após o início do tratamento (ver secção 4.4). Nos ensaios RESIST foi observada a reativação dos vírus herpes simplex e herpes-zoster.

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC). A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

População pediátrica

Num estudo aberto, de definição de dose com tipranavir mais ritonavir (Ensaio 1182.14), 28 crianças com 12 anos de idade ou mais receberam cápsulas de Aptivus. No geral, as reações adversas medicamentosas foram semelhantes às verificadas nos adultos, com exceção de vômito, erupção cutânea e pirexia, que foram mais frequentemente notificadas em crianças do que em adultos. As reações adversas medicamentosas moderadas ou graves mais frequentemente notificadas na análise das 48 semanas, são indicadas abaixo.

Reações adversas medicamentosas moderadas ou graves mais frequentemente notificadas em doentes pediátricos com idade dos 12 aos 18 anos, que tomaram cápsulas de Aptivus (notificadas em 2 ou mais crianças, Ensaio 1182.14, análise de 48 semanas, Conjunto de Análises Completo)

Total de doentes tratados (N)	28
Acontecimentos [N(%)]	
Vômito/ vomitar	3 (10,7)
Náusea	2 (7,1)
Dor abdominal ¹	2 (7,1)
Erupção cutânea ²	3 (10,7)
Insónia	2 (7,1)
Aumento de ALT	4 (14,3)

¹ Inclui dor abdominal (N=1) e dispepsia (N=1).

² Erupção cutânea (rash) consiste em 1 ou mais dos termos preferidos de erupção cutânea, erupção causada por fármacos, erupção cutânea macular, erupção cutânea papular, eritema, erupção cutânea maculo-papular, erupção cutânea prurítica e urticária.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)***

4.9 Sobredosagem

A experiência humana com sobredosagem de tipranavir é muito limitada. Não são conhecidos sinais e sintomas específicos de sobredosagem. Geralmente, da sobredosagem pode resultar um aumento na frequência e maior gravidade de reações adversas.

Não existe qualquer antídoto conhecido para a sobredosagem de tipranavir. O tratamento da sobredosagem deverá consistir em medidas de suporte gerais, incluindo a monitorização dos sinais vitais e a observação do estado clínico do doente. Quando indicada, a eliminação de tipranavir, deve ser efetuada por emese ou lavagem gástrica. Também se pode recorrer à administração de carvão ativado, para auxiliar à remoção da substância não absorvida. Dado que o tipranavir se encontra fortemente ligado às proteínas, é improvável que a diálise seja benéfica na remoção significativa deste medicamento.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antivirias para uso sistémico, inibidores da protease, código ATC: J05AE09

Mecanismo de ação

O vírus da imunodeficiência humana (VIH-1) codifica uma aspartil protease essencial para a clivagem e a maturação de precursores proteicos virais. Tipranavir é um inibidor não peptídico da protease do VIH-1, que inibe a replicação viral ao evitar a maturação das partículas virais.

Atividade antiviral *in vitro*

Tipranavir inibe a replicação de estirpes laboratoriais de VIH-1 e isolados clínicos em modelos da infeção aguda das células T, variando as concentrações eficazes em 50% e 90% dos casos (EC₅₀ e EC₉₀) entre 0,03 a 0,07 M (18-42 ng/ml) e 0,07 a 0,18 M (42-108 ng/ml), respetivamente.

Tipranavir demonstra atividade antiviral *in vitro* contra um painel alargado de subtipos não B isolados do grupo M (A, C, D, F, G, H, CR01 AE, CR02 AG, CRF12 BF). A estirpe O e VIH-2 isolados

reduziram a suscetibilidade *in vitro* ao tipranavir com valores EC50 a variar desde 0,164-1 M e 0,233-0,522 M, respetivamente.

Os estudos de ligação a proteínas mostraram que a atividade antiviral de tipranavir diminui, em média, 3,75 vezes na presença de soro humano.

Resistência

O desenvolvimento de resistência ao tipranavir *in vitro*, é lento e complexo. Numa determinada experiência de resistência, realizada *in vitro*, um isolado de VIH-1 87 vezes mais resistente ao tipranavir, contendo 10 mutações na protease foi selecionado, após 9 meses: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V, bem como uma mutação no local de clivagem CA/P2 da poliproteína gag. Experiências de genética reversa mostraram que, era necessária a presença de 6 mutações na protease (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V), para conferir uma resistência mais de 10 vezes superior ao tipranavir, enquanto que o genótipo completo, com as 10 mutações, conferia uma resistência 69 vezes maior ao tipranavir. *In vitro*, existe uma correlação inversa entre o grau de resistência ao tipranavir e a capacidade de replicação dos vírus. Os vírus recombinantes que apresentam uma resistência 3 ou mais vezes superior ao tipranavir, crescem a menos de 1% da taxa detetada para o tipo selvagem do VIH-1, nas mesmas condições. Os vírus resistentes ao tipranavir, que surgem *in vitro* a partir do do tipo selvagem do VIH-1, mostram menor suscetibilidade aos inibidores da protease amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir e ritonavir, mas permanecem sensíveis ao saquinavir.

Através de uma série de análises de regressão múltipla, realizadas passo-a-passo, desde genótipos basais a genótipos em tratamento, de todos os estudos clínicos, 16 aminoácidos foram associados a suscetibilidade reduzida ao tipranavir e/ou redução da resposta da carga viral às 48 semanas: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D e 84V. Os isolados clínicos que apresentaram uma diminuição da suscetibilidade ao tipranavir ≥ 10 vezes, possuíam mais de 8 mutações associadas ao tipranavir. Nos ensaios clínicos de Fase II e III, 276 doentes com genótipos em tratamento, demonstraram que as mutações emergentes predominantes com tratamento por tipranavir, são, L33F/I/V, V82T/L e I84V. Normalmente, é necessária a combinação de todas estas três para que se verifique redução da suscetibilidade. As mutações na posição 82 ocorrem através de duas vias: uma de mutação 82A pré-existente, que sofre mutação para 82T e a outra da estirpe selvagem 82V que sofre mutação para 82L.

Resistência cruzada

O tipranavir mantém atividade antiviral significativa (resistência inferior a 4 vezes) contra a maioria dos isolados clínicos de VIH-1 que apresentam redução da suscetibilidade, após o tratamento, aos inibidores da protease atualmente aprovados: amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir e saquinavir. É pouco frequente encontrar uma resistência ao tipranavir superior a 10 vezes (<2,5% dos isolados testados) em vírus obtidos de doentes que já experimentaram vários tratamentos e que receberam múltiplos inibidores peptídicos da protease.

Avaliação do ECG

O efeito do tipranavir com ritonavir em dose baixa no intervalo QTcF foi medido num estudo no qual 81 indivíduos saudáveis receberam os seguintes tratamentos duas vezes ao durante 2,5 dias: tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir em dose supraterapêutica (750/200 mg), e placebo/ritonavir (-/200 mg). Após ajuste do valor basal e do placebo, a alteração máxima do QTcF médio foi 3,2 ms (limite superior do IC 95%: 5,6 ms) para a dose 500/200 mg e 8,3 ms (limite superior do IC 95%: 10,8 ms) para a dose supraterapêutica 750/200 mg. Assim, tipranavir em dose terapêutica com ritonavir em dose baixa, não prolongaram o intervalo QTc mas podem fazê-lo em doses supraterapêuticas.

Dados farmacodinâmicos clínicos

Esta indicação baseia-se em dois estudos de fase III, realizados em doentes adultos com vasta experiência de tratamento (número médio de 12 agentes antirretrovirais anteriores), com vírus resistentes aos inibidores da protease e nos resultados de um estudo de fase II que investigou a

farmacocinética, segurança e eficácia de Aptivus, maioritariamente em doentes adolescentes dos 12 aos 18 anos de idade, com experiência de tratamento.

Os dados clínicos seguintes provêm de análises de resultados às 48 semanas, de estudos atualmente a decorrer (RESIST-1 e RESIST-2), que avaliam os efeitos nos valores plasmáticos de ARN do VIH e nas contagens de células CD4. O RESIST-1 e o RESIST-2 são estudos em curso, aleatorizados, abertos e multicêntricos, de doentes infetados pelo VIH com experiência de tratamento com as três classes de fármacos, e que avaliam o tratamento com 500mg de tipranavir coadministrado com ritonavir em dose baixa (200 mg duas vezes por dia), acrescido de um regime de retaguarda otimizado (OBR) definido individualmente para cada doente com base nos testes de resistência genotípica e na sua história clínica. O regime de comparação incluiu um inibidor da protease (IP) potenciado com ritonavir (também individualmente definido), e um OBR. O inibidor da protease (IP) potenciado com ritonavir foi escolhido entre saquinavir, amprenavir, indinavir ou lopinavir/ritonavir.

Todos os doentes tinham recebido pelo menos dois regimes antirretrovirais à base de IP, com falência de um deles no momento da entrada no estudo. No início tinha de estar presente pelo menos uma mutação primária dos genes da protease de entre as mutações 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V ou 90M, com duas ou menos mutações nos codões 33, 82, 84 ou 90.

Após 8 semanas, os doentes do braço comparador que correspondiam aos critérios definidos no protocolo, no que respeita à ausência de resposta virológica, tiveram a possibilidade de descontinuar o tratamento e iniciar tipranavir com ritonavir, num estudo *roll-over* separado.

Os 1483 doentes incluídos na primeira análise interina apresentavam uma idade mediana de 43 anos (intervalo de 17 a 80), sendo 86% do sexo masculino, 75% brancos, 13% negros e 1% asiáticos. Nos braços de tipranavir e de comparação, as contagens basais medianas de células CD4 foram de 158 e 166 células/mm³, respetivamente (intervalos 1-1893 e 1-1184 células/mm³); a mediana do valor basal de ARN do VIH-1 foi de 4,79 e 4,80 log₁₀ cópias/ml, respetivamente (intervalos 2,34-6,52 e 2,01-6,76 log₁₀ cópias/ml).

Os doentes tiveram uma exposição anterior, a uma média de 6 INTR, 1 INNTR e 4 IP. Em ambos os estudos, um total de 67% de vírus dos doentes eram resistentes, e 22% eram possivelmente resistentes a um IP comparador selecionado. Um total de 10% dos doentes tinha usado previamente enfuvirtida. Os doentes apresentaram isolados de VIH-1 basais com uma mediana de 16 mutações no gene da protease do VIH-1, incluindo uma mediana de 3 mutações genéticas primárias da protease D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V e L90M. No que respeita às mutações nos codões 33, 82, 84 e 90, aproximadamente 4% não tinham mutações, 24% apresentavam mutações nos codões 82 (menos de 1% dos doentes apresentava mutação V82L) e 90, 18% tinham mutações nos codões 84 e 90 e 53% tinham pelo menos uma mutação chave no codão 90. Um doente no braço tipranavir apresentava 4 mutações. Além disso, a maioria dos participantes tinha mutações associadas com resistência aos INTR e INNTR. A suscetibilidade fenotípica basal foi avaliada em 454 amostras basais de doentes. Ocorreu uma diminuição média na suscetibilidade de 2 vezes a estirpe selvagem de tipranavir, 12 vezes a estirpe selvagem de amprenavir, 55 vezes a estirpe selvagem de atazanavir, 41 vezes a estirpe selvagem de indinavir, 87 vezes a estirpe selvagem de lopinavir, 41 vezes a estirpe selvagem de elfinavir, 195 vezes a estirpe selvagem de ritonavir e 20 vezes a estirpe selvagem de saquinavir.

A resposta ao tratamento de cominação às 48 semanas (parâmetro de avaliação final composto, definido como doentes com uma diminuição confirmada do log ARN de ≥ 1 , em relação aos valores iniciais, e sem evidências de falência do tratamento) para ambos os estudos foi de 34% no braço tipranavir com ritonavir e 15% no braço comparador. A resposta ao tratamento encontra-se apresentada na tabela seguinte para toda a população (indicado pelo uso de enfuvirtida) e detalhada pelos estratos de IP para o subgrupo de doentes com cadeias genotipicamente resistentes.

Resposta ao tratamento* à 48ª semana (estudos agrupados RESIST-1 e RESIST-2 de doentes previamente tratados)

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

* Parâmetro de avaliação final composto definido como doentes com uma diminuição confirmada do log ARN de 1, em relação aos valores iniciais, e sem evidências de falência do tratamento

** IP comparador /RTV: LPV/r 400 mg/100 mg duas vezes ao dia (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg duas vezes ao dia (n=23), SQV/r 1000 mg/100 mg duas vezes ao dia ou 800 mg/200 mg duas vezes ao dia (n=162), APV/r 600 mg/100 mg duas vezes ao dia (n=194)

ENF: Enfuvirtida; FAS: Full Analysis Set; PP: Por Protocolo; APV/rtv Amprenavir/ritonavir; IDV/rtv: Indinavir/ritonavir; LPV/rtv Lopinavir/ritonavir; SQV/rtv Saquinavir/ritonavir

O tempo mediano de falência do tratamento às 48 semanas nos dados combinados em ambos os estudos foi de 115 dias no braço tipranavir com ritonavir e de 0 dias no braço comparador (não foi considerada a resposta ao tratamento no dia 0).

Durante 48 semanas de tratamento a proporção de doentes com ARN de VIH-1 <400 cópias/ml foi de 30% no braço tipranavir com ritonavir e 14% no braço IP comparador /RTV e de doentes com ARN de VIH-1 <50 cópias/ml foi de 23% e 10% respetivamente. Entre todos os doentes aleatorizados e tratados, a média de variação do valor basal em ARN de VIH-1 na última medição à 48ª semana foi de -0,64 log₁₀ cópias/ml em doentes tratados com tipranavir com ritonavir versus -0,22 log₁₀ cópias/ml no braço IP comparador /RTV.

Entre todos os doentes aleatorizados e tratados, a média de variação da contagem de células CD4+ basais na última medição à 48ª semana foi de + 23 células/mm³ em doentes tratados com tipranavir com ritonavir (n= 740) versus + 4 células/mm³ no braço IP comparador /RTV (n=727).

Verificou-se superioridade de tipranavir coadministrado com ritonavir em dose baixa, em relação ao braço do comparador IP/ritonavir, para todos os parâmetros de eficácia à 48ª semana. Não foi demonstrada superioridade de tipranavir em relação a estes inibidores da protease potenciados com ritonavir, em doentes possuindo cadeias suscetíveis a estes inibidores. Os dados RESIST também demonstraram que, tipranavir coadministrado com ritonavir em dose baixa, apresenta uma melhor resposta ao tratamento às 48 semanas quando o regime de retaguarda otimizado (OBR) contém agentes antirretrovirais genotipicamente disponíveis (por exemplo, enfuvirtida).

Atualmente não existem resultados de ensaios controlados que avaliem o efeito de tipranavir na progressão clínica do VIH.

População pediátrica

Doentes pediátricos VIH positivos, com idades desde os 2 aos 18 anos de idade, foram estudados num estudo aleatorizado, aberto, multicêntrico (ensaio 1182.14). Os doentes tinham que ter uma concentração do ARN basal de VIH-1, de pelo menos 1500 cópias/ml, foram estratificados por idade (2 a < 6 anos, 6 a < 12 anos e 12 a 18 anos) e aleatorizados para receber um de dois dos regimes de dose de tipranavir com ritonavir: dose de 375 mg/m²/150 mg/m², comparada com a dose de 209 mg/m²/115 mg/m², associadas à medicação anterior de pelo menos dois medicamentos antirretrovirais não inibidores da protease, otimizada pela utilização de testes de resistência genotípica basal. Todos os doentes receberam inicialmente a solução oral de Aptivus. Os doentes pediátricos com 12 anos ou mais e que receberam a dose máxima de 500 mg/200 mg, duas vezes ao dia, podiam alterar para as cápsulas de Aptivus ao dia 28 do estudo. O ensaio avaliou a farmacocinética, segurança e tolerabilidade, tal como as respostas viral e imunológica ao longo das 48 semanas.

Não estão disponíveis dados de eficácia e segurança das cápsulas de Aptivus em crianças com menos de 12 anos de idade. Como Aptivus cápsulas e solução oral não são bioequivalentes, os resultados obtidos com a solução oral não podem ser extrapolados para as cápsulas (ver também secção 5.2). Em doentes com uma área de superfície corporal menor do que 1,33 m², os ajustes adequados de dose não podem ser obtidos com a formulação em cápsulas.

As características basais e os resultados chave de eficácia às 48 semanas para os doentes pediátricos a receber cápsulas de Aptivus são apresentados nas tabelas abaixo. São apresentados os dados de 29 doentes que alteraram para as cápsulas durante as primeiras 48 semanas. Dadas as limitações no desenho do estudo (por exemplo, a alteração não aleatorizada permitida de acordo com a decisão do doente/clínico), não são significativas quaisquer comparações entre os doentes a tomar cápsulas e a solução oral.

Características basais dos doentes entre 12 – 18 anos de idade que tomaram cápsulas

Variável	Valor	
Número de doentes	29	
Idade média (anos)	15,1	
Género	% Masculino	48,3%
Raça	% Branca	69,0%
	% Negra	31,0%
	% Asiática	0,0%
ARN basal do VIH-1 (log ₁₀ cópias/mL)	Média (Min – Máx)	4,6 (3,0 – 6,8)
	% com VL > 100000 cópias/mL	27,6%
CD4+ basal (células/mm ³)	Média (Min – Max)	330 (12 – 593)
	% ≤ 200	27,6%
% Células basais de CD4+	Média (Min – Máx)	18,5% (3,1% – 37,4%)
DDS* prévias	% com Categoria C	29,2%
História de tratamento	% com qualquer terapêutica antirretroviral padrão	96,6%
	Nº médio anterior de INTRs	5
	Nº médio anterior de INNTRs	1
	Nº médio anterior de IPs	3

* Doenças definidoras de SIDA

Resultados chave de eficácia às 48 semanas dos doentes entre 12 – 18 anos de idade que tomaram cápsulas

Parâmetro	Resultado
Número de doentes	29
Parâmetro de eficácia primário: % com VL < 400	31,0%
Alteração média basal do log ₁₀ de ARN do HIV-1 (cópias/mL)	-0,79
Alteração média basal da contagem de células CD4+ (células/mm ³)	39
Alteração média basal da % de células CD4+	3%

Análises da resistência ao tipranavir em doentes previamente tratados

A resposta virológica à terapêutica de tipranavir com ritonavir nos estudos RESIST foi avaliada, quanto ao genótipo e ao fenótipo basais. Foi estabelecida uma correlação entre a suscetibilidade fenotípica basal ao tipranavir, mutações primárias aos IP, as mutações da protease nos codões 33, 82, 84 e 90 e a resposta à terapêutica tipranavir com ritonavir.

De notar que doentes nos estudos RESIST tiveram um padrão mutacional basal específico de, pelo menos, uma mutação genética primária da protease nos codões 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V ou 90M, e não mais de duas mutações nos codões 33, 82, 84 ou 90.

Observou-se o seguinte:

- *Mutações primárias aos IP:*

Foram realizadas análises para avaliar o resultado virológico com base no número de mutações primárias aos IP (qualquer alteração nos codões da protease 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 e 90) basais. Os níveis de resposta foram superiores em doentes a tomar tipranavir com ritonavir do que a tomar comparador IP potenciado com ritonavir, com ou sem enfuvirtida. No entanto, sem enfuvirtida alguns doentes começaram a perder atividade antiviral entre 4^a e 8^a semanas.

- *Mutações nos codões 33, 82, 84 ou 90:*

Verificou-se uma reduzida resposta virológica em doentes com cadeias virais contendo duas ou mais mutações nos codões da protease 33, 82, 84 e 90, do VIH, sem enfuvirtida.

- *Mutações associadas à resistência ao Tipranavir:*

A resposta virológica à terapêutica tipranavir com ritonavir foi avaliada utilizando uma pontuação de mutações associadas ao Tipranavir relativamente ao genótipo basal, em doentes dos estudos RESIST-1 e RESIST-2. Esta pontuação (contando os 16 aminoácidos que estiveram associados à redução da suscetibilidade ao tipranavir e/ou reduziram a resposta à carga viral: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D e 84V) foi aplicada às sequências basais da protease viral. A correlação entre a pontuação das mutações associadas ao tipranavir e resposta à terapêutica tipranavir com ritonavir foi estabelecida na semana 48.

Esta pontuação foi determinada com base numa população de doentes selecionada do RESIST, tendo critérios de inclusão de mutação específicos, pelo que a sua extrapolação para uma população mais alargada deve ser feita com precaução.

À 48^a semana, uma maior proporção de doentes a tomar tipranavir com ritonavir, atingiu uma resposta ao tratamento, em comparação com o braço inibidor protease/ritonavir, para quase todas as combinações possíveis das mutações genotípicas resistentes (ver tabela seguinte).

Proporção de doentes que obtiveram resposta do tratamento à 48ª semana (diminuição confirmada $\geq 1 \log_{10}$ cópias/ml na carga viral comparativamente com valor basal), de acordo com a pontuação das mutações basais associadas ao tipranavir e uso de enfuvirtida em doentes do RESIST

	Com ENF	Sem ENF*
Pontuação do número de mutações do TPV**	TPV/r	TPV/r
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
≥ 5	47%	13%
Todos doentes	61%	29%

* Inclui doentes sem ENF e os que foram previamente ou continuam a ser tratados com ENF

**Mutações na protease VIH nas posições L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D ou I84V

ENF Enfuvirtida; TPV/r Tipranavir com ritonavir

Uma diminuição sustentada do ARN do VIH-1 até à 48ª semana foi essencialmente observada em doentes que tomaram tipranavir com /ritonavir e enfuvirtida. Na 48ª semana verificou-se, nos doentes que não tomaram tipranavir com ritonavir e enfuvirtida, respostas diminuídas ao tratamento, relativamente ao uso de enfuvirtida (ver tabela seguinte).

Diminuição media da carga viral à 48ª semana, de acordo com a pontuação das mutações basais associadas ao tipranavir e uso de enfuvirtida em doentes do RESIST

	Com ENF	Sem ENF*
Pontuação do número de mutações do 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
Todos doentes	-2,0	-1,0

* Inclui doentes sem ENF e os que foram previamente ou continuam a ser tratados com ENF

**Mutações na protease VIH nas posições L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D ou I84V

ENF Enfuvirtida; TPV/r Tipranavir com ritonavir

- *Resistência fenotípica ao Tipranavir:*

O aumento da alteração fenotípica basal ao tipranavir em isolados está relacionado com a diminuição da resposta virológica. Isolados com alteração basal de >0 a 3 vezes mais são considerados suscetíveis, isolados com alteração de >3 a 10 vezes mais têm uma suscetibilidade reduzida e isolados com alterações > 10 vezes mais são resistentes.

As conclusões relativamente à relevância das mutações particulares ou padrões de mutações podem ser alteradas com base em dados adicionais, e recomenda-se uma consulta permanente dos sistemas atuais de interpretação de análise de resultados de testes de resistência.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

De forma a alcançar concentrações plasmáticas eficazes de tipranavir e um regime posológico de duas administrações por dia, é essencial a coadministração, duas vezes por dia, de tipranavir com ritonavir

em dose baixa (ver secção 4.2). O ritonavir atua inibindo o sistema enzimático CYP3A do citocromo P450 hepático, a bomba de efluxo da glicoproteína P (gpP) intestinal e, possivelmente, também o sistema enzimático do CYP3A do citocromo P450 intestinal. Tal como demonstrado num estudo de determinação de dose em 113 voluntários saudáveis de ambos os sexos, não infetados por VIH, o ritonavir aumenta a AUC_{0-12h} , a C_{max} e a C_{min} e reduz a depuração de tipranavir. 500 mg de tipranavir coadministrado com ritonavir em dose baixa (200 mg duas vezes por dia) foi associado a um aumento de 29 vezes na média geométrica dos mínimos matinais das concentrações plasmáticas em estado estacionário comparativamente com tipranavir 500 mg duas vezes por dia, sem ritonavir.

Absorção

A absorção de tipranavir no ser humano é limitada, embora não esteja disponível uma quantificação absoluta da mesma. O tipranavir é um substrato P-gp, um fraco inibidor da P-gp e aparentemente também um indutor potente da P-gp. Dados sugerem que embora o ritonavir seja um inibidor da P-gp, o efeito rede de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, no regime posológico proposto para o estado estacionário, seja uma indução da P-gp. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas 1 a 5 horas após a administração da dose, dependendo da posologia. Com dosagens repetidas, as concentrações plasmáticas de tipranavir são inferiores às previstas a partir de dados de uma única dose, provavelmente devido à indução de enzimas hepáticas. O estado estacionário é atingido, na maioria dos indivíduos, após 7 dias de administração. O tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, exibe farmacocinética linear no estado estacionário.

A administração concomitante de cápsulas de Aptivus 500 mg, duas vezes ao dia, com 200 mg de ritonavir, duas vezes ao dia, durante 2 a 4 semanas e sem restrições alimentares, corresponde a uma pico médio de concentração plasmática de tipranavir ($C_{máx}$) de $94,9 \pm 22,8$ M para doentes mulheres, e $77,6 \pm 16,6$ M para doentes homens (n=106), ocorrendo aproximadamente 3 horas após a administração. A concentração média em vale do estado estacionário, antes da administração da manhã, foi de $41,6 \pm 24,3$ M para as mulheres e de $35,6 \pm 16,7$ M para os homens. A AUC de tipranavir, após intervalo entre doses de 12 horas, foi em média 851 ± 309 M•h (CL=1,15 l/h) para as mulheres e 710 ± 207 M•h (CL=1,27 l/h) para os homens. As semividas médias foram de 5,5 (mulheres) e 6,0 (homens).

Efeitos dos alimentos na absorção oral

Os alimentos melhoram a torabilidade ao tipranavir com ritonavir. Assim, Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, deve ser administrado com alimentos.

A absorção de tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, reduz-se na presença de antiácidos (ver secção 4.5).

Distribuição

Tipranavir encontra-se amplamente ligado às proteínas plasmáticas (>99,9%). Em amostras clínicas de voluntários saudáveis e de indivíduos infetados por VIH-1, que receberam tipranavir sem ritonavir, a fração média de tipranavir não ligado no plasma, foi semelhante em ambas as populações (voluntários saudáveis $0,015\% \pm 0,006\%$; indivíduos infetados por VIH-1 $0,019\% \pm 0,076\%$). As concentrações plasmáticas totais de tipranavir nestas amostras, variaram de 9 a 82 M. A fração não ligada de tipranavir, pareceu ser independente da concentração total, neste intervalo de concentrações.

Não foram realizados estudos para determinar a distribuição de tipranavir no sêmen nem no líquido cefalorraquidiano humanos.

Biotransformação

Estudos de metabolismo *in vitro* com microsomas hepáticos humanos indicaram que a CYP3A4 é a isoforma de CYP predominante envolvida no metabolismo de tipranavir.

A depuração oral de tipranavir decresceu após a adição de ritonavir, o que pode representar uma diminuição da depuração de primeira passagem da substância pelo sistema gastrointestinal, bem como pelo fígado.

O metabolismo de tipranavir, na presença de ritonavir em dose baixa, é mínimo. Num estudo em seres humanos com ^{14}C -tipranavir (500 mg ^{14}C -tipranavir com 200 mg ritonavir, duas vezes por dia), o tipranavir inalterado predominou e foi responsável por 98,4% ou mais da radioatividade plasmática total em circulação 3, 8 ou 12 horas após a sua administração. Encontraram-se apenas alguns metabolitos no plasma, todos em quantidade residual (0,2% ou menos da radioatividade plasmática). Nas fezes, o tipranavir inalterado representou a maioria da radioatividade fecal (79,9% da radioatividade fecal). O metabolito fecal mais abundante, com 4,9% da radioatividade fecal (3,2% da dose) foi um metabolito hidroxílico do tipranavir. Na urina, o tipranavir inalterado foi encontrado em quantidades residuais (0,5% da radioatividade da urina). O metabolito urinário mais abundante, com 11,0% da radioatividade urinária (0,5% da dose) foi um conjugado do tipranavir com ácido glucorónico.

Eliminação

A administração de ^{14}C -tipranavir a indivíduos ($n = 8$) que receberam 500 mg de tipranavir com 200 mg ritonavir, duas vezes por dia, mantendo a posologia até ao estado estacionário, demonstrou que a maioria da radioatividade (mediana 82,3%) foi excretada nas fezes, enquanto que apenas uma mediana de 4,4% da dose radioativa administrada foi recuperada na urina. Além disso, a maioria da radioatividade (56%) foi excretada entre 24 e 96 horas após a administração da dose. A semivida de eliminação média efetiva de tipranavir com ritonavir em voluntários saudáveis ($n = 67$) e em doentes adultos infetados por VIH ($n = 120$) foi de cerca de 4,8 e 6,0 horas, respetivamente, quando atingido o estado estacionário após a administração de 500 mg/200 mg, duas vezes por dia, com uma refeição ligeira.

Populações especiais

Embora a informação disponível até à data não seja suficiente para permitir uma análise conclusiva, a mesma sugere que o perfil farmacocinético não é alterado com a idade e é comparável entre as diferentes raças. Pelo contrário, a avaliação, nos estudos RESIST-1 e RESIST-2, das concentrações plasmáticas mínimas de tipranavir em estado estacionário, 10 a 14 horas após a administração do fármaco, demonstrou que as mulheres apresentavam concentrações de tipranavir geralmente superiores às dos homens. Após 4 semanas de 500 mg de Aptivus 500 mg com 200 mg ritonavir, duas vezes por dia, a mediana da concentração plasmática mínima de tipranavir, em estado de equilíbrio, foi de 43,9 μM em mulheres e de 31,1 μM em homens. Esta diferença não requer um ajustamento de dose.

Compromisso renal: A farmacocinética do tipranavir não foi estudada em doentes com disfunção renal. Contudo, dado que a depuração renal de tipranavir é negligenciável, não é de esperar que a depuração corporal total diminua em doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático: Num estudo que comparou 9 doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) com 9 controlos, a disposição farmacocinética de dose única e múltipla de tipranavir e ritonavir, aumentou nos doentes com compromisso hepático, mas manteve-se no intervalo observado nos estudos clínicos. Não é necessário qualquer ajuste da posologia em doentes com compromisso hepático ligeiro, embora os doentes devam ser cuidadosamente monitorizados (ver secções 4.2 e 4.4).

A influência do compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) ou grave (Child-Pugh C) na farmacocinética de dose múltipla tanto de tipranavir como de ritonavir ainda não foi avaliada. Tipranavir está contraindicado no compromisso hepático moderado ou grave (ver secções 4.2 e 4.3).

População pediátrica:

A solução oral mostrou ter uma biodisponibilidade superior à formulação em cápsulas moles.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram realizados estudos toxicológicos com tipranavir em monoterapia em ratos, ratinhos e cães e, coadministrado com ritonavir (3,75:1 razão p/p), em ratos e cães. Os estudos de coadministração de

tipranavir e ritonavir não revelaram quaisquer efeitos toxicológicos adicionais, face aos observados nos estudos toxicológicos de tipranavir em monoterapia.

Os efeitos predominantes da administração repetida de tipranavir em todas as espécies toxicologicamente testadas verificaram-se no sistema gastrointestinal (emese, fezes moles, diarreia) e no fígado (hipertrofia). Os efeitos são reversíveis com a suspensão do tratamento. Outras alterações incluíram hemorragia em ratos com doses elevadas (específicas para roedores) A hemorragia observada em ratos foi associada a tempo de protrombina (PT) e tempo de tromboplastina parcial ativada (APTT) prolongados e a uma diminuição de alguns fatores dependentes da Vitamina K. A coadministração de tipranavir e vitamina E na forma de succinato de d-alfa tocoferil polietilenoglicol 1000 (TPGS), acima de 2,322 UI/m², em ratos resultou num aumento de efeitos nos parâmetros de coagulação, acontecimentos hemorrágicos e morte. Em estudos pré-clínicos de tipranavir em cães, não se verificou um efeito nos parâmetros de coagulação. A coadministração de tipranavir e vitamina E em cães não foi estudada.

A maioria dos efeitos em estudos de dose repetida surgiu em níveis de exposição sistémica que são equivalentes ou mesmo inferiores aos níveis de exposição humanos nas doses clínicas recomendadas.

Em estudos *in vitro*, verificou-se que o tipranavir inibe a agregação plaquetária quando se utilizam plaquetas humanas (ver secção 4.4) e tromboxano A₂, ligando-se num modelo celular *in-vitro*, a níveis consistentes com a exposição observada em doentes a receber Aptivus com ritonavir. As implicações clínicas destes dados não são conhecidas.

No estudo com tipranavir realizado em ratos, em níveis de exposição sistémica (AUC) equivalentes aos níveis de exposição humanos, nas doses clínicas recomendadas, não foram observados efeitos adversos no acasalamento ou fertilidade. Ao nível das doses maternas que produziram níveis de exposição sistémicos equivalentes ou mesmo inferiores às doses clínicas recomendadas, o tipranavir não produziu efeitos teratogénicos. Na exposição de ratos a doses de tipranavir 8 vezes superiores à exposição humana nas doses clínicas observou-se toxicidade fetal (diminuição da ossificação esternal e do peso corporal). Em estudos de desenvolvimento pré e pós-natal com tipranavir em ratos, observou-se inibição do crescimento dos filhos em doses maternas 8 vezes superiores à exposição humana.

Os estudos de carcinogenicidade do tipranavir em ratos e ratinhos revelaram potencial tumorogénico específico para estas espécies, considerado sem relevância clínica. O tipranavir não demonstrou evidência de toxicidade genética numa bateria de testes *in vitro* e in vivo.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Conteúdo da cápsula

Ricinoleato de macroglicérol

Etanol

Mono/diglicéridos de ácido caprílico/cáprico

Propilenoglicol

Água purificada

Trometamol

Galhato de propilo.

Cápsula

Gelatina

Óxido de ferro vermelho (E172)

Propilenoglicol

Água purificada

Mistura sorbitol glicerina especial* (d-sorbitol, 1,4 sorbitano, manitol e glicerina)
Dióxido de titânio (E171)

Tinta de impressão preta

Propilenoglicol
Óxido de ferro preto (E172)
Ftalato de acetato de polivinilo
Macrogol
Hidróxido de amónio

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

Conservação após a abertura: 60 dias (abaixo de 25°C), após a primeira abertura do frasco.
Aconselha-se o doente a anotar a data de abertura do frasco no rótulo ou na embalagem exterior.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C – 8°C).

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de polietileno de alta densidade (HDPE), com um fecho resistente à abertura por crianças em duas partes (invólucro exterior e invólucro interior de polipropileno com um revestimento de cartão/alumínio). Cada frasco contém 120 cápsulas moles.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Não existem requisitos especiais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/315/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 outubro 2005

Data da última renovação: 19 junho 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>.

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aptivus 100 mg/ml solução oral

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada ml de solução oral contém 100 mg de tipranavir.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Solução oral.

Líquido viscoso amarelo claro.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, é indicado para o tratamento de associação antirretroviral da infeção por VIH-1 em crianças dos 2 aos 12 anos de idade, com vasta experiência de tratamento, com vírus resistente a vários inibidores da protease. Aptivus deve apenas ser utilizado como parte de um regime ativo de combinação antirretroviral em doentes sem quaisquer outras alternativas terapêuticas (ver secções 4.4 e 5.1).

Quando se decide iniciar o tratamento com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, deve ter-se em consideração a história terapêutica do doente e os padrões das mutações associadas aos diferentes agentes. Testes genotípicos ou fenotípicos (quando disponíveis) e a história terapêutica devem orientar o tratamento com Aptivus. As combinações das mutações devem ser tidas em conta no início do tratamento, uma vez que podem ter um impacto negativo na resposta virológica ao Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa (ver secção 5.1.).

4.2 Posologia e modo de administração

Aptivus deve ser sempre administrado com ritonavir em dose baixa como potenciador farmacocinético, e em combinação com outros agentes antirretrovirais. O Resumo das Características do Medicamento de ritonavir deve, por isso, ser consultado antes do início do tratamento com Aptivus (especialmente as secções das contra-indicações, precauções e efeitos indesejáveis).

Aptivus deve ser prescrito por médicos com experiência no tratamento de infeções por VIH-1.

Aptivus com ritonavir não deve ser usado no tratamento de doentes sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral.

Posologia

A dose recomendada para crianças (dos 2 aos 12 anos de idade) é 375 mg/m² Aptivus coadministrado com 150mg/m² ritonavir, duas vezes ao dia. A dose pediátrica não deve exceder a dose de 500 mg/200 mg.

Dose de Aptivus/ritonavir (375 mg/m² Aptivus + 150 mg/m² ritonavir)				
<u>Intervalo de área de superfície corporal (m²)</u>	<u>Dose de Aptivus (mg)</u>	<u>Volume de Aptivus (ml)</u>	<u>Dose de ritonavir (mg)</u>	<u>Volume de ritonavir (ml)</u>
<u>0,37 – 0,42</u>	<u>140</u>	<u>1,4</u>	<u>56</u>	<u>0,7</u>
<u>0,43 – 0,47</u>	<u>160</u>	<u>1,6</u>	<u>63</u>	<u>0,8</u>
<u>0,48 – 0,52</u>	<u>180</u>	<u>1,8</u>	<u>71</u>	<u>0,9</u>
<u>0,53 – 0,58</u>	<u>200</u>	<u>2</u>	<u>79</u>	<u>1</u>
<u>0,59 – 0,63</u>	<u>220</u>	<u>2,2</u>	<u>87</u>	<u>1,1</u>
<u>0,64 – 0,68</u>	<u>240</u>	<u>2,4</u>	<u>95</u>	<u>1,2</u>
<u>0,69 – 0,74</u>	<u>260</u>	<u>2,6</u>	<u>103</u>	<u>1,3</u>
<u>0,75 – 0,79</u>	<u>280</u>	<u>2,8</u>	<u>111</u>	<u>1,4</u>
<u>0,80 – 0,84</u>	<u>300</u>	<u>3</u>	<u>119</u>	<u>1,5</u>
<u>0,85 – 0,90</u>	<u>320</u>	<u>3,2</u>	<u>127</u>	<u>1,6</u>
<u>0,91 – 0,95</u>	<u>340</u>	<u>3,4</u>	<u>135</u>	<u>1,7</u>
<u>0,96 – 1,00</u>	<u>360</u>	<u>3,6</u>	<u>143</u>	<u>1,8</u>
<u>1,01 – 1,06</u>	<u>380</u>	<u>3,8</u>	<u>151</u>	<u>1,9</u>
<u>1,07 – 1,11</u>	<u>400</u>	<u>4</u>	<u>159</u>	<u>2</u>
<u>1,12 – 1,16</u>	<u>420</u>	<u>4,2</u>	<u>167</u>	<u>2,1</u>
<u>1,17 – 1,22</u>	<u>440</u>	<u>4,4</u>	<u>174</u>	<u>2,2</u>
<u>1,23 – 1,27</u>	<u>460</u>	<u>4,6</u>	<u>182</u>	<u>2,3</u>
<u>1,28 – 1,32</u>	<u>480</u>	<u>4,8</u>	<u>190</u>	<u>2,4</u>
<u>> 1,33</u>	<u>500</u>	<u>5</u>	<u>200</u>	<u>2,5</u>

Doses de ritonavir inferiores a 150 mg/m², duas vezes ao dia, não devem ser utilizadas uma vez que podem alterar o perfil de eficácia da combinação.

Aptivus está disponível em cápsulas moles para adultos e adolescentes a partir dos 12 anos de idade (ver por favor o respetivo RCM para mais detalhes). Doentes tratados com Aptivus e próximos de completarem 12 anos de idade devem mudar para a formulação em cápsulas (ver secções 4.4 e 5.1).

Dose esquecida

Os doentes devem ser aconselhados sobre a necessidade de tomar Aptivus e ritonavir todos os dias, como prescrito. Se falhar uma toma em mais de 5 horas, o doente deve ser instruído a esperar e posteriormente tomar a dose seguinte de tipranavir e ritonavir na altura habitual. Se falhar uma toma em menos de 5 horas, o doente deve ser instruído a tomar essa dose imediatamente e posteriormente a dose seguinte de tipranavir e ritonavir na altura habitual.

Compromisso hepático

Tipranavir é metabolizado pelo sistema hepático. Deste modo, um compromisso hepático pode resultar num aumento da exposição ao tipranavir e agravar o seu perfil de segurança. Assim, Aptivus deve ser usado com precaução, e com uma monitorização mais apertada, em doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh Classe A). Aptivus é contraindicado em doentes com compromisso hepático moderado ou grave (Child-Pugh Classe B ou C) (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

Compromisso renal

Não é necessário um ajuste de dose em doentes com compromisso renal (ver secções 4.4 e 5.2).

População pediátrica

A eficácia e segurança de Aptivus em crianças com menos de 2 anos de idade ainda não foi estabelecida. Não há dados disponíveis.

Modo de administração

Uso oral.

Aptivus solução oral, coadministrado com ritonavir em dose baixa, deve ser tomado com alimentos (ver secção 5.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Doentes com compromisso hepático moderado ou grave (Child-Pugh Classe B ou C).

Está contraíndicada a administração concomitante da combinação terapêutica rifampicina e Aptivus com uma dose baixa de ritonavir (ver secção 4.5).

Não devem ser utilizados produtos à base de plantas contendo Hipericão (*Hypericum perforatum*) dado o risco de redução das concentrações plasmáticas e dos efeitos clínicos de tipranavir (ver secção 4.5).

A coadministração de Aptivus com ritonavir em dose baixa, com substâncias ativas bastante dependentes de CYP3A para a sua eliminação, e para as quais elevadas concentrações plasmáticas estejam associadas a acontecimentos graves e/ou potencialmente fatais. Estas substâncias ativas incluem os antiarrítmicos (tais como amiodarona, bepridilo, quinidina), anti-histamínicos (tais como astemizol, terfenadina), derivados ergolínicos (tais como di-hidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina), agentes de motilidade gastrointestinal (tal como a cisaprida), antipsicóticos (tais como pimozida, sertindol, quetiapina, lurasidona), sedativos/hipnóticos (tais como midazolam administrado oralmente e triazolam) e inibidores da HMG-CoA reductase (tais como sinvastatina e lovastatina) (ver secção 4.5). A utilização do antagonista do adrenoreceptor alfa1 alfuzosina e do sildenafil, quando utilizado para o tratamento da hipertensão arterial pulmonar. Além disso a coadministração de Aptivus com ritonavir em dose baixa, e medicamentos bastante dependentes de CYP2D6 para a sua eliminação, como os antiarrítmicos flecainida, propafenona e metoprolol administrado na insuficiência cardíaca (ver secção 4.5).

A administração concomitante de colchicina com Aptivus/ritonavir em doentes com compromisso renal ou hepático (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Aptivus tem de ser administrado com ritonavir em dose baixa para assegurar o seu efeito terapêutico (ver secção 4.2). Falhas na correta coadministração de tipranavir com ritonavir, resultarão num decréscimo dos valores plasmáticos de tipranavir, que podem ser insuficientes para alcançar o efeito antiviral pretendido. Os doentes devem receber instruções nesse sentido.

Aptivus não é uma cura para a infeção por VIH-1 ou para a SIDA. Os doentes tratados com Aptivus ou qualquer outra terapêutica antirretroviral podem continuar a contrair infeções oportunistas e outras complicações da infeção por VIH.

Embora uma supressão vírica eficaz com terapêutica antirretroviral tenha provado reduzir substancialmente o risco de transmissão sexual, não pode ser excluída a existência de um risco residual. Para prevenir a transmissão devem ser tomadas precauções de acordo com as orientações nacionais.

Mudança de Aptivus cápsulas para a solução oral

Aptivus cápsulas não é permutável com a solução oral. Comparada com as cápsulas, a exposição ao tipranavir é maior quando é administrada a mesma dose em solução oral. Além disso, a composição da solução oral é diferente da das cápsulas, sendo o elevado conteúdo de vitamina E especialmente

notável. Ambos estes fatores podem contribuir para um risco aumentado de reações adversas (tipo, frequência e/ou gravidade). Assim, os doentes não devem mudar de Aptivus cápsulas para Aptivus solução oral (ver secções 5.1 e 5.2).

Mudança de Aptivus solução oral para as cápsulas

Aptivus solução oral não é permutável com as cápsulas. Comparada com a solução oral, a exposição ao tipranavir é menor quando é administrada a mesma dose em cápsulas. No entanto, crianças previamente tratadas com Aptivus solução oral e que completem 12 anos de idade devem mudar para as cápsulas, particularmente devido ao perfil de segurança mais favorável das cápsulas. Deve referir-se que a mudança da solução oral para a formulação de Aptivus em cápsulas pode estar associada a uma exposição diminuída. Assim, é recomendado que os doentes que mudem de Aptivus solução oral para as cápsulas aos 12 anos de idade sejam rigorosamente monitorizados em relação à resposta virológica do seu regime antirretroviral (ver secções 5.1 e 5.2)

Doença hepática

Aptivus está contraindicado em doentes com insuficiência hepática moderada ou grave (Child-Pugh Classe B ou C). Encontram-se disponíveis poucos dados sobre o uso de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, em doentes coinfectados com hepatite B ou C. Os doentes com hepatite B ou C crónica e tratados com terapêutica de associação antirretroviral, correm um maior risco de reações adversas hepáticas graves e potencialmente fatais. Aptivus apenas deve ser usado nesta população de doentes se os potenciais benefícios forem superiores aos riscos potenciais e com uma monitorização laboratorial e clínica mais apertada. No caso de administração concomitante de terapêutica antiviral contra a hepatite B ou C, consultar por favor os Resumos de Características de Medicamentos relevantes para esses medicamentos.

Doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh Classe A) devem ser cuidadosamente monitorizados.

Os doentes com disfunção hepática pré-existente, incluindo hepatite crónica ativa, apresentam maior frequência de anomalias da função hepática durante a administração da terapêutica de associação, devendo ser monitorizados de acordo com a prática padrão. Em doentes com doença hepática pré-existente, Aptivus com ritonavir deve ser descontinuado assim que ocorram sinais de agravamento da função hepática.

A coadministração de Aptivus com ritonavir em dose baixa, associou-se a casos de hepatite clínica e descompensação hepática, incluindo algumas mortes. Estas ocorreram geralmente em indivíduos com doença avançada causada por VIH e que tomavam múltiplos medicamentos concomitantes. A administração de Aptivus deve ser feita com precaução em doentes com alterações das enzimas hepáticas ou com história de hepatite. Neste doentes a monitorização dos valores de ALT/AST deve ser considerada.

O tratamento com Aptivus não deve ser iniciado em doentes com valores pré-tratamento de AST e ALT superiores a 5 vezes o Limite Superior Normal (LSN), enquanto os valores basais de AST e ALT não estiverem estabilizados, abaixo de 5X LSN, excetuando se o potencial benefício for superior ao risco potencial.

Aptivus deve ser descontinuado em doentes com aumentos de AST ou ALT superiores a 10X LSN ou, que desenvolvam sinais ou sintomas de hepatite clínica durante o tratamento. Se for identificada outra causa (por exemplo hepatite aguda viral A, B ou C, doenças de vesícula, outros medicamentos), pode ser considerado o recomeço do tratamento com Aptivus quando os valores de AST ou ALT retomarem os valores basais do doente.

Monitorização hepática

A monitorização dos testes de função hepática deve ser realizada antes do início do tratamento, após 2, 4 e em seguida cada 4 semanas, até às 24 semanas, e posteriormente cada 8 a 12 semanas. Recomenda-se uma monitorização mais frequente (por exemplo, anteriormente ao início do

tratamento, cada 2 semanas durante os primeiros 3 meses de tratamento e posteriormente de mês a mês, até às 48 semanas e seguidamente cada 8 a 12 semanas) quando Aptivus e ritonavir em dose baixa forem administrados a doentes com níveis elevados de AST e ALT, compromisso hepático ligeiro, hepatite crónica B ou C, ou outra doença hepática subjacente.

Tratamento de doentes sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral

Num estudo realizado em doentes adultos sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral, tipranavir 500mg com ritonavir 200 mg, duas vezes ao dia, quando comparado com lopinavir/ritonavir, foi associado a um excesso de ocorrência de aumentos significativos das transaminases (grau 3 e 4) sem vantagem em termos de eficácia (tendendo para um menor eficácia). Por este motivo, o estudo foi interrompido prematuramente após 60 semanas.

Deste modo, tipranavir com ritonavir não deve ser utilizado em doentes sem experiência prévia em terapêutica antirretroviral.

Compromisso renal

Dado que a depuração renal de tipranavir é negligenciável, não é de esperar que ocorram aumentos das concentrações plasmáticas em doentes com compromisso renal.

Hemofilia

Foram participados casos de aumento de hemorragia, incluindo hematomas cutâneos espontâneos e hemartrose, em doentes com hemofilia de tipo A e B, tratados com inibidores da protease. Nalguns doentes foi feita a administração adicional de Fator VIII. Em mais de metade dos casos descritos, o tratamento com inibidores da protease foi continuado ou reintroduzido nos casos em que tinha sido suspenso. Foi considerada a hipótese da existência de uma relação causal, embora o mecanismo de ação não tenha sido elucidado. Por conseguinte, os doentes hemofílicos devem ser alertados para a possibilidade de aumento de hemorragias.

Hemorragias

Participantes no estudo RESIST a receber Aptivus com ritonavir apresentaram tendência para um risco aumentado de hemorragia; às 24 semanas o risco relativo foi 1,98 (95%IC: 1,03; 3,80). Às 48 semanas o risco relativo diminuiu para 1,27 (95%IC: 0,76; 2,12). Não existiu qualquer padrão para os acontecimentos de hemorragias, nem diferença nos parâmetros de coagulação entre os grupos de tratamento. O significado deste acontecimento está a ser monitorizado.

Casos de hemorragias intracranianas fatais e não-fatais foram notificados em doentes a receber Aptivus, muitos dos quais tinham outras situações clínicas ou estavam a receber medicamentos concomitantes que podem ter causado ou contribuído para estes acontecimentos. No entanto, em alguns casos, o papel de Aptivus não pode ser excluído. Não foi observado nenhum padrão anormal nos parâmetros hematológicos ou de coagulação, quer nos doentes em geral, quer precedendo o desenvolvimento da hemorragia intracraniana. Assim, a avaliação de rotina dos valores dos parâmetros de coagulação não está atualmente indicada no acompanhamento dos doentes tratados com Aptivus.

Um risco aumentado de hemorragia intracraniana, foi observado anteriormente em doentes com VIH/SIDA em estadio avançado, como por exemplo naqueles tratados com Aptivus nos ensaios clínicos.

Em experiências *in vitro*, observou-se que o tipranavir inibia a agregação plaquetária humana, em níveis consistentes com as exposições observadas em doentes tratados com Aptivus com ritonavir.

A coadministração com vitamina E levou a um aumento de acontecimentos de hemorragias do tipranavir em ratos (ver secção 5.3).

Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, deve ser utilizado com precaução em doentes que possam ter risco aumentado de hemorragia devido a trauma, cirurgia e outras situações clínicas, ou que estejam a receber medicamentos passíveis de aumentar o risco de hemorragia, tal como os

agentes antiplaquetários e anticoagulantes ou que estejam a tomar suplementos de vitamina E. Doentes a tomar Aptivus solução oral devem ser aconselhados a não tomar quaisquer suplementos de vitamina E.

Peso e parâmetros metabólicos:

Durante a terapêutica antirretroviral pode ocorrer um aumento do peso e dos níveis de lípidos e de glucose no sangue. Estas alterações podem estar em parte associadas ao controlo da doença e ao estilo de vida. Para os lípidos, existe em alguns casos evidência de um efeito do tratamento, enquanto para o aumento do peso não existe uma evidência forte que o relacione com um tratamento em particular. Em ensaios clínicos foi verificado um aumento superior dos níveis de lípidos no sangue com tipranavir/ritonavir do que com os comparadores (outros inibidores da protease). Para a monitorização dos lípidos e da glucose no sangue é feita referência às orientações estabelecidas para o tratamento do VIH. As alterações lipídicas devem ser tratadas de modo clinicamente apropriado.

Síndrome de Reativação Imunitária

Em doentes infetados por VIH, com deficiência imunitária grave no momento da instituição da terapêutica antirretroviral de associação (CART), pode surgir uma reação inflamatória a organismos patogénicos oportunistas assintomáticos ou residuais, podendo causar problemas clínicos graves ou agravamento dos sintomas. Estas reações foram sobretudo observadas nas primeiras semanas ou meses após o início da CART. Exemplos relevantes são, a retinite causada por citomegalovírus, as infeções micobacterianas generalizadas e/ou focais e a pneumonia causada por *Pneumocystis carinii*. Quaisquer sintomas inflamatórios, devem ser avaliados e instituído o tratamento quando necessário. Adicionalmente, observou-se nos estudos clínicos com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, a reativação de herpes simplex e de herpes zoster.

Doenças auto-imunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas como tendo ocorrido no ajuste da reativação imunitária; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes eventos podem ocorrer vários meses após o início do tratamento.

Erupção cutânea (Rash)

Foram reportadas erupções cutâneas ligeiras a moderadas incluindo erupção cutânea urticariforme, erupção cutânea maculopapular e fotosensibilidade em indivíduos tratados com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa. Às 48 semanas dos ensaios de fase III, foram observadas em 15,5% dos homens e 20,5% das mulheres tratados com Aptivus coadministrado com ritonavir em dose baixa, erupções cutâneas de diferentes tipos. Adicionalmente, num ensaio clínico de interação, com a administração de etinilestradiol seguido de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, a voluntários femininos sãos, 33% dos indivíduos desenvolveram erupção cutânea. Foram notificados casos de erupção cutânea acompanhados de dor articular ou rigidez, sensação de aperto da garganta ou prurido generalizado, em indivíduos masculinos e femininos tratados com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa. No ensaio clínico pediátrico, a frequência de erupção cutânea (todos os graus, todas as causas) ao longo de 48 semanas de tratamento foi superior do que em doentes adultos.

Osteonecrose

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com doença por VIH avançada e/ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC), apesar da etiologia ser considerada multifatorial (incluindo a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado). Os doentes devem ser instruídos a procurar aconselhamento médico caso sintam mal-estar e dor articular, rigidez articular ou dificuldade de movimentos.

Interações

O perfil de interações do tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa é complexo. Para uma descrição dos mecanismos e dos mecanismos que potencialmente contribuem para o perfil de interações do tipranavir, consultar secção 4.5.

Abacavir e zidovudina

O uso concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa e abacavir ou zidovudina resulta numa diminuição significativa da concentração plasmática destes inibidores nucleósidos da transcriptase reversa (INTR). Deste modo, não se recomenda o uso concomitante da zidovudina ou abacavir com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, exceto se não houver disponível outro INTR apropriado para o doente (ver secção 4.5).

Inibidores da protease

A utilização concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, com os inibidores da protease amprenavir, lopinavir ou saquinavir (cada um coadministrado com ritonavir em dose baixa), em regime potenciado duplo, resulta num decréscimo significativo das concentrações plasmáticas destes inibidores da protease. Um decréscimo significativo das concentrações plasmáticas de atazanavir e um profundo aumento das concentrações de tipranavir e ritonavir foram observados quando Aptivus, associado com ritonavir em dose baixa, foi coadministrado com atazanavir (ver secção 4.5). Não existem, até à data, dados relativos às interações de tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, com outros inibidores da protease que não os acima mencionados. Deste modo, não se recomenda o uso concomitante tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa com inibidores da protease.

Contraceptivos orais e estrogénios

A coadministração de Aptivus e ritonavir não é recomendada, dado que, os níveis de etinilestradiol diminuem. Devem ser utilizados meios contraceptivos alternativos, ou adicionais, quando se coadministram contraceptivos orais à base de estrogénio e Aptivus, com ritonavir em dose baixa. (ver secção 4.5). Doentes que utilizam estrogénios como terapêutica hormonal de substituição, devem ser clinicamente monitorizados no que respeita a sinais de deficiência de estrogénios. As mulheres que utilizam estrogénios podem sofrer um aumento do risco de exantema cutâneo não grave.

Anticonvulsivantes

Deve ser tomada precaução quando se prescreve carbamazepina, fenobarbital e fenitoína. Aptivus pode ser menos eficaz devido à diminuição das concentrações plasmáticas de tipranavir em doentes que estejam a tomar estes agentes concomitantemente.

Halofantrina, lumefantrina

Devido ao seu perfil metabólico e ao risco inerente de induzir *torsades de pointes*, não se recomenda o uso concomitante de halofantrina e lumefantrina com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa.

Fluticasona

Não se recomenda o uso concomitante de tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa e fluticasona ou outros glucocorticoides metabolizados pelo CYP3A4, excetuando se o potencial benefício do tratamento for superior ao risco dos efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo a Síndrome de Cushing e a supressão adrenal (ver secção 4.5).

Atorvastatina

Tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, aumenta as concentrações plasmáticas de atorvastatina (ver secção 4.5). A combinação não é recomendada. Devem ser considerados outros inibidores da HMG-CoA reductase, como a pravastatina, a fluvastatina ou a rosuvastatina (ver secção 4.5). No entanto, se a atorvastatina for especificamente recomendada, deve ser iniciada com a dose mais baixa e é necessária uma monitorização cuidadosa.

Omeprazol e outros inibidores da bomba de protões

Não é recomendada a utilização combinada de Aptivus com ritonavir com omeprazol, esomeprazol ou outro inibidor da bomba de protões (ver secção 4.5).

Colchicina

Em doentes com normal função renal e hepática, é recomendada uma redução da dose ou interrupção do tratamento com colchicina quando em coadministração (ver secção 4.5).

Salmeterol

A utilização concomitante de salmeterol e Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, não é recomendada. (ver secção 4.5).

Bosentano

Devido à marcada hepatotoxicidade do bosentano e ao potencial para aumentar a toxicidade hepática associada com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, esta combinação não é recomendada.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

O perfil de interações do Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa é complexo e requiere especial atenção, especialmente quando combinados com outros agentes antirretrovirais.

Os estudos de interação apenas foram realizados em adultos.

Perfil metabólico do tipranavir

Tipranavir é um substrato, um indutor e um inibidor da isoforma CYP3A do citocromo P450. Quando coadministrado com ritonavir na posologia recomendada (ver secção 4.2), ocorre uma inibição global da isoforma CYP3A do citocromo P450. A coadministração de Aptivus e ritonavir em dose baixa, com agentes metabolizados sobretudo pela CYP3A, pode resultar na alteração das concentrações plasmáticas de tipranavir ou dos outros agentes, o que pode alterar os seus efeitos terapêuticos e indesejáveis (ver em baixo, lista e pormenores dos agentes considerados). Os agentes especificamente contraindicados, devido à magnitude de interação e potencial para provocar reações adversas graves, encontram-se detalhados nesta secção, e são apresentados na secção 4.3.

Um estudo *cocktail* foi conduzido em 16 voluntários saudáveis com a administração de cápsulas de 500 mg de tipranavir com 200 mg de ritonavir, durante 10 dias, para avaliar o efeito de rede na atividade das isoformas hepáticas CYP1A2 (cafeína), 2C9 (varfarina), 2D6 (dextrometorfano) e das isoformas intestinais/hepáticas CYP3A4 (midazolam) e glicoproteína-P (P-gp) (digoxina). No estado estacionário, registou-se uma indução significativa da CYP1A2 e uma indução ligeira da CYP2C9. Observou-se uma potente inibição da CYP2D6 e das atividades hepática e intestinal da CYP3A4. A atividade da P-gp é inibida significativamente após a primeira dose, mas registou-se uma ligeira indução no estado estacionário. Recomendações práticas decorrentes deste estudo são indicadas abaixo. Este estudo foi também conduzido com Aptivus solução oral 500mg com ritonavir 200mg e mostrou as mesmas interações com a CYP P450 e a P-gp do que Aptivus cápsulas 500mg com ritonavir 200mg. Com base nos resultados deste estudo, pode esperar-se que o Aptivus solução oral tenha um perfil de interações semelhante ao das cápsulas.

Estudos em microssomas hepáticos humanos indicam que o tipranavir é um inibidor de CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 e CYP 2D6. O potencial efeito de rede do tipranavir com ritonavir é a inibição uma vez que o ritonavir é também um inibidor do CYP2D6. O efeito de rede *in vivo*, do tipranavir com ritonavir nos CYP1A2, CYP2C9 e CYP2C19, indica, através de um estudo preliminar, um potencial de indução de tipranavir com ritonavir na CYP1A2 e, em menor extensão, na CYP2C9 e P-gp, após vários dias de tratamento. Não existem dados disponíveis que indiquem se o tipranavir inibe ou induz as glucoronosil transferases.

Estudos *in vitro* demonstraram que o tipranavir é um substrato e também um inibidor da P-gp.

É difícil prever o efeito de rede de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa na biodisponibilidade oral e nas concentrações plasmáticas de agentes que sejam duplamente substratos para CYP3A e P-gp. O efeito de rede varia, dependendo da afinidade relativa da substância para

CYP3A e P-gp dos fármacos coadministrados e a extensão do metabolismo/efluxo da primeira passagem intestinal.

A coadministração de Aptivus e de agentes que induzam o CYP3A e/ou P-gp pode diminuir as concentrações de tipranavir, e reduzir o seu efeito terapêutico (ver lista e pormenores dos agentes considerados, em baixo). A coadministração de Aptivus com medicamentos que inibem a P-gp podem aumentar as concentrações plasmáticas de tipranavir.

As interações conhecidas e as teóricas com medicamentos antirretrovirais e não antirretrovirais selecionados estão listadas na tabela abaixo.

Tabela de interações

As interações entre Aptivus e medicamentos administrados concomitantemente estão listadas na tabela abaixo (aumento está indicado com “↑”, diminuição com “↓”, sem alteração com “↔”, uma vez por dia com “QD”, duas vezes por dia com “BID”).

Exceto nas exceções identificadas, os estudos mencionados abaixo foram realizados com a dose recomendada de Aptivus/r (ou seja, 500/200 mg BID). Contudo, alguns estudos de interação farmacocinética não foram realizados com esta dose recomendada. Ainda assim, os resultados de muitos destes estudos de interação podem ser extrapolados para a dose recomendada, uma vez que as doses usadas (por exemplo, TPV/r 500/100mg, TPV/r 750/200mg) representaram extremos de indução e inibição das enzimas hepáticas e delimitou a dose recomendada de Aptivus/r.

Medicamentos por áreas terapêuticas	Interação Média geométrica da alteração (%)	Recomendações relativamente à administração concomitante
MEDICAMENTOS ANTI-INFECIOSOS		
Antirretrovirais		
<i>Análogos nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (ITRNs)</i>		
Como os análogos nucleosídeos e não nucleosídeos não têm um impacto significativo no sistema enzimático P450, não é necessário ajustar a dose de Aptivus quando coadministrado com estes agentes.		
Abacavir 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Abacavir C _{max} ↓ 46% Abacavir AUC ↓ 36% Não foi estabelecida a relevância clínica desta redução, mas pode diminuir a eficácia do abacavir. Mecanismo desconhecido.	A utilização concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e abacavir não é recomendada, exceto se não existirem outros ITNRs apropriados para o doente. Nestes casos, não se recomendam ajustes de dose do abacavir (ver secção 4.4).
Didanosine 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 ↔ Não foi estabelecida a relevância clínica desta redução nas concentrações da didanosina. Mecanismo desconhecido.	As administrações de didanosina com revestimento entérico e Aptivus cápsulas moles, coadministrado com ritonavir em dose baixa, devem ter um intervalo entre si de pelo menos 2 horas, para evitar incompatibilidades de formulações.

Emtricitabina Não foi realizado qualquer estudo de interação	Não podem ser excluídas potenciais interações com transportadores renais.	Não é necessário ajuste de dose em doentes com função renal normal. Em caso de administração concomitante de emtricitabina com Aptivus/ritonavir, a função renal deve ser avaliada antes do início da coadministração.
Lamivudina 150 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Não foi observada qualquer interação clinicamente significativa.	Não é necessário qualquer ajuste de dose.
Estavudina 40 mg BID \geq 60 kg 30 mg BID < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Não foi observada qualquer interação clinicamente significativa.	Não é necessário qualquer ajuste de dose.
Zidovudina 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Zidovudina C_{max} \downarrow 49% Zidovudina AUC \downarrow 36% Não foi estabelecida a relevância clínica desta redução, mas pode diminuir a eficácia da zidovudina. Mecanismo desconhecido.	A utilização concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e zidovudina não é recomendada, exceto se não existirem outros ITNRs apropriados para o doente. Nestes casos, não se recomendam ajustes de dose da zidovudina (ver secção 4.4).
Tenofovir 300 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Não foi observada qualquer interação clinicamente significativa.	Não é necessário qualquer ajuste de dose.
<i>Análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (ITRNNs)</i>		
Efavirenz 600 mg QD	Não foi observada qualquer interação clinicamente significativa.	Não é necessário qualquer ajuste de dose.
Etravirina	Etravirina C_{max} \downarrow 71% Etravirina AUC \downarrow 76% Etravirina C_{min} \downarrow 82% A utilização concomitante de Ativus/ritonavir, provocou um decréscimo da exposição à etravirina, o que pode diminuir a resposta virológica à mesma.	A coadministração de etravirina e Aptivus/ritonar não é recomendada.
Nevirapine Não foi realizado qualquer estudo de interação	Os poucos dados disponíveis de um estudo de fase IIa em doentes com VIH sugerem que não se espera interação significativa entre nevirapina e TPV/r. Adicionalmente, um estudo com TPV/r e outro INNTR (efavirenz) não demonstrou qualquer interação clinicamente relevante (ver acima).	Não é necessário qualquer ajuste de dose.

<p>Rilpivirina Não foi realizado qualquer estudo de interação</p>	<p>A utilização concomitante de rilpivirina com alguns inibidores da protease potenciados pelo ritonavir demonstrou aumentar as concentrações plasmáticas de rilpivirina.</p>	<p>Na coadministração com Aptivus/ritonavir, é recomendada uma monitorização cuidadosa dos sinais de toxicidade da rilpivirina e de possíveis ajustes de dose.</p>
<p><i>Inibidores da protease (IP)</i></p>		
<p><u>De acordo com as linhas orientadoras de tratamento atuais, a terapêutica conjunta com inibidores da protease não é geralmente recomendada.</u></p>		
<p>Amprenavir/ritonavir 600/100 mg BID</p>	<p>Amprenavir C_{max} ↓ 39% Amprenavir AUC ↓ 44% Amprenavir C_{min} ↓ 55%</p> <p>Não foi estabelecida a relevância clínica desta redução nas concentrações do amprenavir.</p> <p>Mecanismo desconhecido.</p>	<p>A utilização concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e amprenavir/ritonavir não é recomendada. Se, no entanto, a combinação for considerada necessária, aconselha-se vivamente a monitorização dos níveis plasmáticos do amprenavir (ver secção 4.4).</p>
<p>Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD (TPV/r 500/100 mg BID)</p>	<p>Atazanavir C_{max} ↓ 57% Atazanavir AUC ↓ 68% Atazanavir C_{min} ↓ 81%</p> <p>Mecanismo desconhecido.</p> <p>Tipranavir C_{max} ↑ 8% Tipranavir AUC ↑ 20% Tipranavir C_{min} ↑ 75%</p> <p>Inibição do CYP 3A4 por atazanavir/ritonavir e indução por Aptivus/r.</p>	<p>A utilização concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e atazanavir/ritonavir não é recomendada. Se, no entanto, a coadministração for considerada necessária, aconselha-se vivamente a monitorização da segurança do tipranavir e dos níveis plasmáticos do atazanavir (ver secção 4.4).</p>
<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>Lopinavir C_{max} ↓ 47% Lopinavir AUC ↓ 55% Lopinavir C_{min} ↓ 70%</p> <p>Não foi estabelecida a relevância clínica desta redução nas concentrações do lopinavir.</p> <p>Mecanismo desconhecido.</p>	<p>A utilização concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e lopinavir/ritonavir não é recomendada. Se, no entanto, a combinação for considerada necessária, aconselha-se vivamente a monitorização dos níveis plasmáticos do lopinavir (ver secção 4.4).</p>
<p>Saquinavir/ritonavir 600/100 mg QD</p>	<p>Saquinavir C_{max} ↓ 70% Saquinavir AUC ↓ 76% Saquinavir C_{min} ↓ 82%</p> <p>Não foi estabelecida a relevância clínica desta redução nas concentrações do saquinavir.</p> <p>Mecanismo desconhecido.</p>	<p>A utilização concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e saquinavir/ritonavir não é recomendada. Se, no entanto, a combinação for considerada necessária, aconselha-se vivamente a monitorização dos níveis plasmáticos do saquinavir (ver secção 4.4).</p>

<i>Inibidores da protease diferentes dos acima referidos</i>	Não estão atualmente disponíveis dados sobre as interações de tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, com inibidores da protease, que não os acima indicados.	A combinação com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, não é recomendada (ver secção 4.4).
<i>Inibidores de fusão</i>		
Enfuvirtide Não foi realizado qualquer estudo de interação	Em estudos em que o tipranavir coadministrado com ritonavir em dose baixa foi utilizado com ou sem enfuvirtida, verificou-se que a concentração plasmática de ritonavir no estado estacionário em doentes a receber enfuvirtida foi 45% superior quando comparada com a de doentes que não estavam a receber enfuvirtida. Não existe informação disponível para os parâmetros AUC e C _{max} . Uma interação farmacocinética é mecanisticamente inesperada e a interação não foi confirmada num estudo de interação controlado.	O impacto clínico dos dados observados, especialmente no que diz respeito ao perfil de segurança do tipranavir com ritonavir, permanece desconhecido. No entanto, os dados clínicos obtidos com os estudos RESIST não sugerem nenhuma alteração significativa no perfil de segurança do tipranavir com ritonavir quando combinado com o enfuvirtida, em comparação com doentes tratados com tipranavir com ritonavir sem enfuvirtida.
<i>Inibidores da transferência de cadeia da integrase</i>		
Raltegravir 400 mg BID	Raltegravir C _{max} ↔ Raltegravir AUC 0-12 ↔ Raltegravir C ₁₂ : ↓ 45% Apesar de uma redução de quase metade do C ₁₂ , os ensaios clínicos anteriores com esta combinação não evidenciaram um resultado comprometido. Pensa-se que o mecanismo de ação seja a indução da glucoronosiltransferase pelo tipranavir/r.	Não é recomendado qualquer ajuste de dose particular.
<i>Potencionadores farmacocinéticos</i>		
Cobicistato e produtos contendo cobicistato	Quando coadministrados, os níveis de exposição de tipranavir e de cobicistato são marcadamente inferiores quando em comparação com os de tipranavir potenciado com ritonavir em dose baixa.	O Aptivus/ritonavir não deve ser administrado concomitantemente com cobicistato ou produtos contendo cobicistato.

Agentes anti-VHC		
Boceprevir Não foi realizado qualquer estudo de interação	Num estudo farmacocinético em voluntários saudáveis, o boceprevir diminuiu a exposição de ritonavir, e de alguns inibidores da protease potenciados pelo ritonavir. A exposição de boceprevir diminuiu quando coadministrado com lopinavir ou darunavir potenciados por ritonavir. Estas interações medicamentosas podem reduzir a eficácia dos inibidores da protease do VIH e/ou do boceprevir quando coadministrados.	A coadministração de boceprevir com Aptivus/ritonavir não é recomendada.
Telaprevir Não foi realizado qualquer estudo de interação	O telaprevir é metabolizado no fígado pelo CYP3A e um substrato da glicoproteína-P (gp-P), mas podem estar envolvidas no seu metabolismo outras enzimas. Quando o Aptivus/ritonavir é coadministrado com telaprevir, pode esperar-se uma diminuição ou aumento da exposição ao telaprevir. Existe um efeito heterogéneo de telaprevir nos níveis plasmáticos dos inibidores da protease potenciados por ritonavir, dependendo destes inibidores. Deste modo, não pode ser excluída alteração da exposição ao Aptivus.	A coadministração de telaprevir com Aptivus/ritonavir não é recomendada.
Antifúngicos		
Fluconazol 200 mg QD (Day 1) then 100 mg QD	Fluconazol ↔ Tipranavir C_{max} ↑ 32% Tipranavir AUC ↑ 50% Tipranavir C_{min} ↑ 69% Mecanismo desconhecido.	Não são recomendados ajustes de dose. Não são recomendadas dose de fluconazol superiores a 200 mg/dia.

<p>Itraconazol Cetoconazol Não foi realizado qualquer estudo de interação</p>	<p>Com base em considerações teóricas, é de esperar que tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, aumente as concentrações de itraconazol ou cetoconazol.</p> <p>Com base em considerações teóricas, as concentrações de tipranavir ou ritonavir podem aumentar quando coadministrados com itraconazol ou cetoconazol.</p>	<p>O itraconazol ou cetoconazol devem ser utilizados com cautela (não são recomendadas doses superiores a 200 mg/dia).</p>
<p>Voriconazol Não foi realizado qualquer estudo de interação</p>	<p>Dado estarem envolvidas múltiplas isoenzimas do citocromo P450 na metabolização do voriconazol, é difícil prever uma interação com tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa.</p>	<p>Com base na conhecida interação do voriconazol com ritonavir em dose baixa (ver RCM do voriconazol), a coadministração de tipranavir/r e voriconazol deve ser evitada, exceto se a avaliação do risco/benefício para o doente justificar a utilização do voriconazol.</p>
<p>Antigotosos</p>		
<p>Colchicina Não foi realizado qualquer estudo de interação</p>	<p>Com base em considerações teóricas, as concentrações de colchicina podem aumentar com a coadministração de tipranavir e ritonavir em dose baixa, devido à inibição do CYP3A e da gp-P pelo tipranavir/ritonavir.</p> <p>Contudo, não pode ser excluído um decréscimo das concentrações de colchicina uma vez que, tanto o tipranavir como o ritonavir, têm um potencial indutor do CYP3A e da gp-P.</p> <p>A colchicina é um substracto do CYP3A4 e da gp-P (um transportador de efluxo intestinal).</p>	<p>É recomendada a redução da dose ou interrupção do tratamento com colchicina em doentes com função renal ou hepática normal, se for necessário iniciar o tratamento com Ativus/ritonavir (ver secção 4.4). Em doentes com compromisso renal ou hepático, não é recomendada a coadministração de colchicina em doentes a fazer tratamento com Aptivus/ritonavir (ver secção 4.3).</p>
<p>Antibacterianos</p>		
<p>Claritromicina 500 mg BID</p>	<p>Claritromicina C_{max} ↔ Claritromicina AUC ↑ 19% Claritromicina C_{min} ↑ 68%</p> <p>14-OH-claritromicina C_{max} ↓ 97% 14-OH-claritromicina AUC ↓ 97% 14-OH-claritromicina C_{min} ↓ 95%</p> <p>Tipranavir C_{max} ↑ 40% Tipranavir AUC ↑ 66% Tipranavir C_{min} ↑ 100%</p> <p>Inibição do CYP 3A4 por</p>	<p>Enquanto as variações dos parâmetros de claritromicina não são consideradas clinicamente relevantes, a redução na AUC do metabolito 14-OH deve ser considerada para o tratamento de infeções causadas por <i>Haemophilus influenzae</i> no qual o metabolito 14-OH é mais ativo. O aumento da C_{min} do tipranavir pode ser clinicamente relevante. Os doentes que tomam claritromicina em doses superiores a 500 mg duas vezes por dia devem</p>

	tipranavir/r e da P-gp (um transpostador de efluxo intestinal) pela claritromicina.	ser cuidadosamente monitorizados, relativamente a sinais de toxicidade da claritromicina e do tipranavir. No caso de doentes com insuficiência renal, deve ser ponderada a redução da dose de claritromicina (<u>ver a informação dos produtos claritromicina e ritonavir</u>).
Rifabutina 150 mg QD	Rifabutina C_{max} ↑ 70% Rifabutina AUC ↑ 190% Rifabutina C_{min} ↑ 114% 25-O-desacetilrifabutina C_{max} ↑ 3,2 vezes 25-O-desacetilrifabutina AUC ↑ 21 vezes 25-O-desacetilrifabutina C_{min} ↑ 7.8 vezes Inibição do CYP 3A4 por tipranavir/r Não foram observadas alterações clinicamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos do tipranavir.	Recomenda-se a redução da dose de rifabutina em pelo menos 75% dos 300 mg/dia usuais (ou seja, 150 mg em dias alternados ou três vezes por semana). Doentes que recebam rifabutina com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, devem ser cuidadosamente monitorizados em relação à ocorrência de efeitos adversos, associados à terapêutica com rifabutina. Pode ser necessária uma nova redução da posologia.
Rifampicina	A administração concomitante de inibidores da protease e rifampicina diminui substancialmente as concentrações do inibidor da protease. No caso de tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, espera-se que a utilização concomitante com rifampicina resulte em níveis subótimos de tipranavir, o que pode conduzir à perda de resposta virológica e possível resistência ao tipranavir.	Está contraindicada a administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e rifampicina (ver secção 4.3). Devem ser considerados agentes antimicobacterianos alternativos, tais como a rifabutina.
Antimaláricos		
Halofantrina Lumefantrina Não foi realizado qualquer estudo de interação	Com base em considerações teóricas, é de esperar que tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, aumente as concentrações de halofantrina e lumefantrina. Inibição do CYP 3A4 por tipranavir/r	Devido ao seu perfil metabólico e risco inerente de indução de <i>torsades de pointes</i> , não se recomenda a administração de halofantrina e lumefantrina com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa (ver secção 4.4).
ANTICONVULSIVANTES		
Carbamazepina 200 mg BID	Carbamazepina total* C_{max} ↑ 13% Carbamazepina total* AUC ↑ 16%	A combinação de carbamazepina e Aptivus, coadministrado com

	<p>Carbamazepina total* C_{\min} ↑ 23%</p> <p>*Carbamazepina total = total de carbamazepina e epoxi-carbamazepina (são ambos farmacologicamente ativos).</p> <p>Não é esperado que o aumento nos parâmetros farmacocinéticos totais da carbamazepina tenha consequências clínicas.</p> <p>Tipranavir C_{\min} ↓ 61 % (comparativamente com dados históricos)</p> <p>A diminuição das concentrações de tipranavir pode resultar em diminuição de efetividade.</p> <p>A carbamazepina é indutora do CYP3A4.</p>	<p>ritonavir em dose baixa, deve ser utilizada com precaução. Doses elevadas de carbamazepina (> 200 mg) podem resultar numa maior diminuição das concentrações plasmáticas de tipranavir (ver secção 4.4).</p>
<p>Fenobarbital Fenitoína Não foi realizado qualquer estudo de interação</p>	<p>O fenobarbital e a fenitoína são indutores do CYP3A4.</p>	<p>A combinação de fenobarbital e fenitoína com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, deve ser utilizada com precaução (ver secção 4.4).</p>
ANTIESPASMÓDICOS		
<p>Tolterodina Não foi realizado qualquer estudo de interação</p>	<p>Com base em considerações teóricas, é esperado que tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, aumente as concentrações de tolterodina.</p> <p>Inibição do CYP 3A4 e do CYP 2D6 por tipranavir/r</p>	<p>Não se recomenda a administração concomitante.</p>
Antagonistas dos recetores da endotelina		
<p>Bosentano</p>	<p>Com base em considerações teóricas, as concentrações de bosentano podem aumentar com a coadministração de tipranavir e ritonavir em dose baixa</p> <p>Inibição da CYP 3A4 pelo tipranavir/r.</p>	<p>A coadministração de bosentano e Aptivus com ritonavir em dose baixa não é recomendada (ver secção 4.4)</p>
INIBIDORES DA HMG-CoA REDUCTASE		
<p>Atorvastatina 10 mg QD</p>	<p>Atorvastatina C_{\max} ↑ 8.6 vezes Atorvastatina AUC ↑ 9.4 vezes Atorvastatina C_{\min} ↑ 5.2 fold</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>Não se recomenda a coadministração de atorvastatina e Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa. Devem ser considerados outros inibidores da HMG-CoA reductase, tais como a</p>

	Inibição do CYP 3A4 por tipranavir/r	pravastatina, fluvastatina ou rosuvastatina (ver também secção 4.4 e as recomendações da rosuvastatina e pravastatina). Nos casos em que a coadministração é necessária, não deve ser excedida a dose de 10 mg diários de atorvastatina. É recomendado que o tratamento seja iniciado com a dose mais baixa sendo necessária monitorização clínica cuidadosa (ver secção 4.4).
Rosuvastatina 10 mg QD	Rosuvastatina C_{max} ↑ 123% Rosuvastatina AUC ↑ 37% Rosuvastatina C_{min} ↑ 6% Tipranavir ↔ Mecanismo desconhecido.	A administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e rosuvastatina deve ser iniciada com a dose mais baixa (5mg/dia) de rosuvastatina, titulada de acordo com a resposta terapêutica, e acompanhada de monitorização clínica cuidadosa relativamente aos sintomas associados à rosuvastatina, tal como descrito na informação da rosuvastatina.
Pravastatina Não foi realizado qualquer estudo de interação	Com base nas semelhanças existentes entre a eliminação da pravastatina e da rosuvastatina, o TPV/r pode aumentar os níveis plasmáticos da pravastatina. Mecanismo desconhecido.	A administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e pravastatina deve ser iniciada com a dose mais baixa (10 mg/dia) de pravastatina, titulada de acordo com a resposta terapêutica, e acompanhada de monitorização clínica cuidadosa relativamente aos sintomas associados à pravastatina, tal como descrito na informação da pravastatina.
Sinvastatina Lovastatina Não foi realizado qualquer estudo de interação	Os inibidores da HMG-CoA reductase sinvastatina e lovastatina são altamente dependentes da metabolização pelo CYP3A.	A administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e sinvastatina ou lovastatina está contraindicada devido ao risco aumentado de miopatia, incluindo rabdomiólise (ver secção 4.3).
PRODUTOS FITOTERAPÊUTICOS		
Hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>) Não foi realizado qualquer estudo de interação	A utilização concomitante de hipericão (<i>Hypericum perforatum</i>) pode reduzir as concentrações plasmáticas de tipranavir. Tal deve-se à indução das enzimas de metabolização farmacológica pelo hipericão.	Preparações à base de plantas contendo hipericão e Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, não devem ser coadministrados. É esperado que a coadministração de Aptivus com ritonavir e hipericão diminua substancialmente as concentrações de tipranavir e

		ritonavir, podendo resultar em níveis subótimos de tipranavir e conduzir à perda de resposta virológica e possível resistência a tipranavir.
Beta agonistas inalados		
Salmeterol	A administração concomitante de tipranavir e ritonavir em dose baixa pode resultar num risco aumentado dos efeitos adversos cardiovasculares associados ao salmeterol, incluindo prolongamento do QT, palpitações e taquicardia sinusal. Inibição da CYP 3A4 pelo tipranavir/r.	A administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, não é recomendada.
CONTRACETIVOS ORAIS / ESTROGÉNIOS		
Etinilestradiol 0.035 mg / Noretindrona 1.0 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Etinilestradiol C_{max} ↓ 52% Etinilestradiol AUC ↓ 43% Mecanismo desconhecido Noretindrona C_{max} ↔ Noretindrona AUC ↑ 27% Tipranavir ↔	Não se recomenda a administração concomitante com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa. Devem ser utilizadas medidas contraceptivas alternativas ou adicionais quando os contraceptivos orais à base de estrogénio forem coadministrados com Aptivus e ritonavir em dose baixa. As doentes a utilizar estrogénios como terapêutica hormonal de substituição devem ser monitorizadas clinicamente relativamente a sinais de deficiência em estrogénio (ver secções 4.4 e 4.6).
INIBIDORES DA FOSFODIESTERASE 5 (PDE5)		
Sildenafil Vardenafil Não foi realizado qualquer estudo de interação	É esperado que a coadministração de tipranavir e ritonavir em dose baixa com inibidores da PDE5 aumente significativamente as concentrações de PDE5 e pode resultar num aumento dos efeitos adversos associados à inibição da PDE5, incluindo hipotensão, alterações visuais e priapismo. Inibição da CYP 3A4 pelo tipranavir/r.	Deve ser tomada especial atenção na prescrição dos inibidores da PDE5 sildenafil ou vardenafil em doentes a receber tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa Não foi estabelecida uma dose segura e efetiva quando usados com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa. Existe um potencial aumentado para a ocorrência de acontecimentos adversos associados aos inibidores da PDE5 (que incluem perturbações visuais, hipotensão, ereção prolongada, e síncope).

		É contraindicada a coadministração de Aptivus/ritonavir com sildenafil, quando utilizado para tratamento da hipertensão arterial pulmonar.
Tadalafil 10 mg QD	<p>Tadalafil primeira dose C_{max} ↓ 22%</p> <p>Tadalafil primeira dose AUC ↑ 133%</p> <p>Inibição e indução do CYP 3A4 por tipranavir/r</p> <p>Tadalafil C_{max} no estado-estacionário ↓ 30%</p> <p>Tadalafil AUC no estado-estacionário ↔</p> <p>Não foram observadas alterações clinicamente significativas nos parâmetros farmacocinéticos do tipranavir.</p>	<p>Recomenda-se a prescrição de tadalafil pelo menos 7 dias após a administração de Aptivus com ritonavir.</p> <p>Não foi estabelecida uma dose segura e efetiva quando usado com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa. Existe um potencial aumentado para a ocorrência de acontecimentos adversos associados aos inibidores da PDE5 (que incluem perturbações visuais, hipotensão, ereção prolongada, e síncope).</p>
ANALGÉSICOS NARCÓTICOS		
Metadona 5 mg QD	<p>Metadona C_{max} ↓ 55%</p> <p>Metadona AUC ↓ 53%</p> <p>Metadona C_{min} ↓ 50%</p> <p>R-metadona C_{max} ↓ 46%</p> <p>R-metadona AUC ↓ 48%</p> <p>S-metadona C_{max} ↓ 62%</p> <p>S-metadona AUC ↓ 63%</p> <p>Mecanismo desconhecido</p>	Os doentes devem ser monitorizados relativamente a síndrome de abstinência de opióides. Pode ser necessário aumentar a dose de metadona.
eperidina Não foi realizado qualquer estudo de interação	É esperado que tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, diminua as concentrações de meperidina e aumente as concentrações do metabolito normeperidina.	Não se recomenda, nem o aumento da dose nem o tratamento de longa duração com meperidina, com Aptivus coadministrado com ritonavir em dose baixa, devido ao aumento das concentrações do metabolito normeperidina que possui, quer atividade analgésica, quer atividade estimuladora do SNC (por exemplo, convulsões).
Buprenorfina/Naloxona	<p>Buprenorfina ↔</p> <p>Norbuprenorfina AUC ↓ 79%</p> <p>Norbuprenorfina C_{max} ↓ 80%</p> <p>Norbuprenorfina C_{min} ↓ 80%</p>	Devido à redução dos níveis do metabolito ativo norbuprenorfina, a administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e buprenorfina/naloxona pode resultar numa reduzida eficácia clínica da buprenorfina. Por esta razão, os doentes devem ser

		monitorizados relativamente a síndrome de abstinência de opiáceos.
IMUNOMODULADORES		
Ciclosporina Tacrolimus Sirolimus Não foi realizado qualquer estudo de interação	Não se conseguem prever as concentrações de ciclosporina, tacrolimus e sirolimus, quando coadministradas com tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, devido a um efeito conflituoso do tipranavir coadministrado com ritonavir em dose baixa no CYP 3A e na P-gp.	Recomenda-se uma monitorização mais frequente das concentrações destes fármacos até que os níveis sanguíneos estabilizem.
ANTITROMBÓTICOS		
Varfarina 10 mg QD	Primeira dose de tipranavir/r: S-varfarina C_{max} ↔ S-varfarina AUC ↑ 18% Tipranavir/r no estado estacionário: S-varfarina C_{max} ↓ 17% S-varfarina AUC ↓ 12% Inibição do CYP 2C9 com a primeira dose de tipranavir/r; depois, indução do CYP 2C9 com tipranavir/r no estado estacionário	A administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e varfarina pode estar associada a alterações nos valores de INR (Razão Normalizada Internacional) e pode afetar a anticoagulação (efeito trombogénico) ou aumentar o risco de hemorragia. Recomenda-se uma monitorização clínica e biológica (medição INR) cuidadosa quando estes medicamentos são combinados.
ANTIÁCIDOS		
Antiácido à base de alumínio e magnésio QD	Tipranavir C_{max} ↓ 25% Tipranavir AUC ↓ 27% Mecanismo desconhecido	A administração de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, com antiácidos deve ser separada por um intervalo de pelo menos duas horas.
<i>Inibidores da Bomba de Prótons (IBPs)</i>		
Omeprazol 40 mg QD	Omeprazol C_{max} ↓ 73% Omeprazol AUC ↓ 70% Foram observados efeitos semelhantes para o enantiómero S, esomeprazol. Indução do CYP 2C19 por tipranavir/r Tipranavir ↔	Não se recomenda a administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e omeprazol ou esomeprazol (ver secção 4.4). Se for inevitável, poder-se-á considerar um ajuste para aumentar a dose de omeprazol ou esomeprazol, com base na resposta clínica à terapêutica. Não existem dados disponíveis que indiquem que ajustes de dose do omeprazol ou do esomeprazol irão ultrapassar a interação farmacocinética observada. As recomendações relativas às doses máximas de omeprazol ou

		esomeprazol encontram-se na informação do produto correspondente. Não é necessário ajustar a dose de tipranavir com ritonavir.
Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol Não foi realizado qualquer estudo de interação	Com base nos perfis metabólicos de tipranavir/r e dos inibidores da bomba de prótons, pode ser esperada interação. Devido à inibição do CYP3A4 e à indução do CYP2C19 por tipranavir/r, é difícil prever as concentrações plasmáticas do lansoprazol e do pantoprazol. As concentrações plasmáticas do rabeprazol podem diminuir como resultado da indução do CYP2C19 por tipranavir/r.	Não se recomenda a administração concomitante de Aptivus, coadministrado com inibidores da bomba de prótons (ver secção 4.4). <u>Se a coadministração for considerada inevitável, deve ser feita sob rigorosa monitorização clínica.</u>
Antagonistas dos recetores H2		
Não foi realizado qualquer estudo de interação	Não existem dados disponíveis para antagonistas dos recetores H2 em combinação com tipranavir e ritonavir em dose baixa.	Não é esperado que um aumento do pH gástrico, que pode resultar da terapêutica com antagonistas dos recetores H2, tenha impacto nas concentrações plasmáticas do tipranavir.
ANTIARRÍTMICOS		
Amiodarona Bepidilo Quinidina Não foi realizado qualquer estudo de interação	Com base em considerações teóricas, é esperado que tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, aumente as concentrações de amiodarona, bepidilo e quinidina. Inibição do CYP 3A4 por tipranavir/r	A administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e amiodarona, bepidilo ou quinidina está contraindicada, devido à possibilidade de ocorrência de efeitos graves e/ou que podem por a vida em risco (ver secção 4.3).
Flecainida Propafenona Metoprolol (utilizado na insuficiência cardíaca) Não foi realizado qualquer estudo de interação	Com base em considerações teóricas, é esperado que tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, aumente as concentrações da flecainida, propafenona e metoprolol. Inibição do CYP 2D6 por tipranavir/r	A administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e flecainida, propafenona ou metoprolol está contraindicada (ver secção 4.3)
ANTIISTAMÍNICOS		
Astemizol Terfenadina Não foi realizado qualquer estudo de interação	Com base em considerações teóricas, é esperado que tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, aumente as concentrações do astemizol e terfenadina. Inibição do CYP 3A4 por tipranavir/r	A administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e astemizol ou terfenadina está contraindicada, devido à possibilidade de ocorrência de efeitos graves e/ou que podem por a vida em risco (ver secção 4.3).

	metabolizados por este enzima.	
Triazolam Não foi realizado qualquer estudo de interação	Com base em considerações teóricas, é esperado que tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, aumente as concentrações do triazolam. Inibição do CYP 3A4 por tipranavir/r	A administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e triazolam está contraindicada, devido à possibilidade de ocorrência de efeitos graves e/ou que podem por a vida em risco (ver secção 4.3).
Inibidores da ADN polimerase análogos de nucleósidos		
Valaciclovir 500 mg dose única	A coadministração de valaciclovir, tipranavir e ritonavir em dose baixa não esteve associada a efeitos farmacocinéticos clinicamente relevantes. Tipranavir: ↔ Valaciclovir: ↔	Valaciclovir e Aptivus com ritonavir em dose baixa, podem ser coadministrados sem ajuste de dose.
Antagonistas dos adrenoreceptores alfa-1		
Alfuzosina	Com base em considerações teóricas, a coadministração de tipranavir com ritonavir em dose baixa e alfuzosina resulta num aumento das concentrações de alfuzosina e pode resultar em hipotensão. Inibição da CYP 3A4 pelo tipranavir/r.	A utilização concomitante de Aptivus coadministrado com ritonavir em dose baixa, com alfuzosina é contraindicada.
OUTROS		
Teofilina Não foi realizado qualquer estudo de interação	Com base nos dados fornecidos pelo estudo <i>cocktail</i> , onde a AUC da cafeína (substrato do CYP1A2) foi reduzida em 43%, prevê-se que tipranavir com ritonavir diminua as concentrações de teofilina. Indução do CYP 1A2 por tipranavir/r	As concentrações plasmáticas de teofilina devem ser monitorizadas durante as duas primeiras semanas de administração concomitante com Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e a dose de teofilina deverá ser aumentada se necessário.
Desipramina Não foi realizado qualquer estudo de interação	É esperado que tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, aumente as concentrações da desipramina. Inibição do CYP 2D6 por tipranavir/r	Recomenda-se redução da dose e monitorização da concentração de desipramina.
Digoxina 0.25 mg QD iv	Primeira dose de tipranavir/r Digoxina C_{max} ↔ Digoxina AUC ↔ Tipranavir/r no estado estacionário: Digoxina C_{max} ↓ 20%	Recomenda-se a monitorização das concentrações séricas da digoxina até ser atingido o estado estacionário.

<p>Digoxina 0.25 mg QD po</p>	<p>Digoxina AUC ↔</p> <p>Primeira dose de tipranavir/r Digoxina C_{max} ↑ 93% Digoxina AUC ↑ 91%</p> <p>Inibição transitória da P-gp por tipranavir/r, seguida de indução da P-gp por tipranavir/r no estado estacionário.</p> <p>Tipranavir/r no estado estacionário: Digoxina C_{max} ↓ 38% Digoxina AUC ↔</p>	
<p>Trazodona Estudo de interação realizado apenas com ritonavir</p>	<p>Num estudo farmacocinético realizado em voluntários sãos, o uso concomitante de ritonavir em dose baixa (200 mg, duas vezes dia) com uma dose única de trazodona, levou a um aumento das concentrações plasmáticas da trazodona (AUC aumentou cerca 2.4 vezes). Neste estudo, após a coadministração de trazodona e ritonavir, foram observados efeitos adversos como náuseas, tonturas, hipotensão e síncope. No entanto, desconhece-se se a combinação tipranavir/ritonavir pode levar a um aumento da exposição à trazodona.</p>	<p>A combinação deve ser utilizada com precaução e deve ser considerada a utilização de uma dose baixa de trazodona.</p>
<p>Bupropiom 150 mg BID</p>	<p>Bupropiom C_{max} ↓ 51% Bupropiom AUC ↓ 56%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>É provável que a redução nos níveis plasmáticos do bupropiom se deva à indução do CYP2B6 e da atividade da UGT pelo ritonavir.</p>	<p>Se a administração concomitante com bupropiom for considerada inevitável, deverá ser feita sob monitorização clínica rigorosa relativamente à eficácia do bupropiom, sem exceder a dose recomendada, apesar da indução observada.</p>
<p>Loperamida 16 mg QD</p>	<p>Loperamida C_{max} ↓ 61% Loperamida AUC ↓ 51%</p> <p>Mecanismo desconhecido</p> <p>Tipranavir C_{max} ↔ Tipranavir AUC ↔ Tipranavir C_{min} ↓ 26%</p>	<p>Um estudo de interação farmacodinâmica em voluntários saudáveis demonstrou que a administração de loperamida e Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, não provoca qualquer alteração clinicamente significativa na resposta respiratória ao dióxido de carbono. Desconhece-se a relevância clínica da redução nas concentrações plasmáticas da loperamida.</p>

<p>Propionato de fluticasona Estudo de interação realizado apenas com ritonavir</p>	<p>Num estudo clínico no qual se administraram cápsulas a 100 mg de ritonavir, duas vezes ao dia, juntamente com 50 µg de propionato de fluticasona intranasal (quatro vezes ao dia) durante 7 dias em indivíduos sãos, os níveis plasmáticos de propionato de fluticasona aumentaram significativamente, enquanto os níveis intrínsecos de cortisol diminuíram em cerca de 86% (intervalo de confiança a 90%: 82-89%). Efeitos superiores poderão ser esperados quando o propionato de fluticasona é inalado. Foram notificados efeitos sistémicos dos corticosteroides, incluindo Síndrome de Cushing e supressão adrenal, em doentes a receber ritonavir e propionato de fluticasona inalado ou por administração intranasal; isto também pode ocorrer com outros corticosteroides metabolizados via P450 3A, por exemplo budesonido. Desconhece-se se a combinação de tipranavir com ritonavir pode causar um maior aumento da exposição à fluticasona.</p>	<p>Não se recomenda a administração concomitante de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, e estes glucocorticoides, exceto se os benefícios potenciais do tratamento superarem o risco dos efeitos sistémicos dos corticosteroides (ver secção 4.4). Deve considerar-se a redução da dose de glucocorticoide com monitorização rigorosa dos efeitos locais e sistémicos ou, a mudança para um glucocorticoide que não seja substracto do CYP3A4 (por exemplo, beclometasona). Além disso, no caso de suspensão do glucocorticoide poderá ser necessário realizar, por um período de tempo alargado, uma progressiva redução da dose. Não se conhecem os efeitos da exposição sistémica alargada à fluticasona nos níveis plasmáticos do ritonavir.</p>
--	---	---

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Contraceção masculina e feminina

Tipranavir interage de forma negativa com os contraceptivos orais. Consequentemente, deve ser utilizado um método contraceptivo alternativo, eficaz e seguro, durante o tratamento (ver secção 4.5).

Gravidez

Não existem dados suficientes sobre a utilização de tipranavir em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3). Desconhece-se o risco potencial para o ser humano. Tipranavir apenas deve ser utilizado durante a gravidez, se os benefícios potenciais justificarem o risco potencial para o feto.

Amamentação

Em linha com a recomendação de que, as mães infetadas com o VIH, não devem amamentar os filhos em nenhuma circunstância, a fim de evitar o risco de transmissão pós-natal do VIH, as mães deverão interromper o aleitamento, caso sejam submetidas a tratamento com Aptivus.

Fertilidade

Não estão disponíveis dados clínicos do tipranavir sobre a fertilidade. Estudos pré-clínicos realizados com tipranavir não demonstraram efeitos adversos na fertilidade (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Foram reportadas tonturas, sonolência e fadiga em alguns doentes; deste modo recomenda-se precaução na condução de veículos ou utilização de máquinas. Se os doentes sentirem fadiga, tonturas ou sonolência, devem evitar a realização de tarefas potencialmente perigosas como conduzir veículos ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

Entre as reações adversas mais frequentes relatadas para Aptivus encontravam-se queixas gastrointestinais, como diarreia e náuseas, bem como hiperlipidemia. As reações adversas mais graves incluem compromisso hepático e toxicidade hepática. Hemorragia intracraniana (HIC) foi apenas observada na experiência pós-comercialização (ver secção 4.4).

Aptivus coadministrado com ritonavir em dose baixa foi associado a notificações de toxicidade hepática significativa. Nos estudos RESIST de fase III, a frequência das elevações de transaminases aumentou significativamente no braço tipranavir com ritonavir em relação ao braço comparador. Em doentes tratados com Aptivus coadministrado com ritonavir em dose baixa é necessário uma monitorização cuidadosa (ver secção 4.4).

Atualmente, encontra-se disponível pouca informação sobre a utilização de Aptivus coadministrado com ritonavir em dose baixa em doentes coinfectados com hepatite B ou C. Aptivus deve ser administrado com precaução em doentes coinfectados com hepatite B ou C. Aptivus apenas deve ser usado nesta população de doentes se os potenciais benefícios forem superiores aos riscos potenciais e com uma maior monitorização laboratorial e clínica.

Resumo das reações adversas em formato tabelar

A avaliação das reações adversas, a partir de dados de estudos clínicos de VIH-1, é baseada na experiência em todos os ensaios de Fase II e III em adultos, tratados com tipranavir 500 mg com ritonavir 200 mg, duas vezes ao dia (n = 1397) e encontram-se listadas abaixo por sistemas de classes de órgãos e frequências, de acordo com as seguintes categorias: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100$ to $<1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1,000$ to $<1/100$), raras ($\geq 1/10,000$ to $<1/1,000$).

Tabela resumo das reações adversas associadas ao Aptivus, com base em estudos clínicos e experiência pós-comercialização:

Doenças do sangue e do sistema linfático	
pouco frequentes	neutropénia, anemia, trombocitopénia
Doenças do sistema imunitário	
pouco frequentes	hipersensibilidade
Doenças do metabolismo e da nutrição	
frequentes	hipertrigliceridemia, hiperlipidemia
pouco frequentes	anorexia, diminuição do apetite, diminuição do peso, hiperamilasemia, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, hiperglicemia
raras	desidratação
Perturbações do foro psiquiátrico	
pouco frequentes	insónia, perturbações do sono

Doenças do sistema nervoso	
frequentes	cefaleia
pouco frequentes	tonturas, neuropatia periférica, sonolência
raras	hemorragia intracranial*
Doenças respiratórias, tórácicas e do mediastino	
pouco frequentes	dispneia
Doenças gastrointestinais	
muito frequentes	Diarreia, náusea
frequentes	vômitos, flatulência, dor abdominal, distensão abdominal, dispepsia
pouco frequentes	doença de refluxo gastroesofágico, pancreatite
raras	aumento da lipase
Afeções hepatobiliares	
pouco frequentes	aumento das enzimas hepáticas (ALT, AST), hepatite citólítica, alterações nos testes da função hepática (ALT, AST), hepatite tóxica
raras	insuficiência hepática (incluindo insuficiência hepática fatal), hepatite, estenose hepática, hiperbilirrubinemia
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
frequentes	erupção cutânea (<i>rash</i>)
pouco frequentes	prurido, exantema
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
pouco frequentes	mialgia, espasmo muscular
Doenças renais e urinárias	
pouco frequentes	insuficiência renal
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
common	fadiga
pouco frequentes	pirexia, doença semelhante a gripe, mal-estar

* Ver secção Descrição de reações adversas específicas “Hemorragia” para fonte de informação

Esta reação adversa foi identificada através de vigilância pós-comercialização, mas não observada em ensaios clínicos controlados aleatorizados. A categoria de frequência foi estimada a partir de um cálculo estatístico, com base no número total de pacientes expostos a Aptivus em ensaios clínicos controlados aleatorizados e de uso compassivo (n = 6300).

Descrição de reações adversas específicas

As seguintes características de segurança clínica (hepatotoxicidade, hiperlipidemia, hemorragias, erupção cutânea) foram observadas com grande frequência nos estudos RESIST, nos doentes tratados com tipranavir com ritonavir relativamente aos doentes do braço comparador, ou observadas com a

administração tipranavir com ritonavir. Ainda não foi completamente estabelecida a relevância clínica destas observações.

Hepatotoxicidade

Após 48 semanas de *follow-up*, a frequência de alterações ALT e AST de grau 3 e 4 foi superior nos doentes tipranavir com ritonavir em relação aos doentes do braço comparador (10% e 3,4%, respetivamente). Análises multifatoriais demonstraram que o valor basal de ALT e AST acima DAIDS grau 1 e coinfeção com hepatite B e C, são fatores de risco para estas elevações. A maioria dos doentes puderam continuar o tratamento de tipranavir com ritonavir.

Parâmetros metabólicos

Os níveis de lípidos e glucose no sangue podem aumentar durante a terapêutica antirretroviral (ver secção 4.4)

Hiperlipidemia

Aumento dos triglicéridos de grau 3 ou 4 ocorreram com maior frequência no braço tipranavir com ritonavir do que no braço comparador. Às 48 semanas os níveis eram de 25,2% para os doentes no braço tipranavir com ritonavir, e 15,6% no braço comparador.

Hemorragias
Esta reação adversa foi identificada através de vigilância pós-comercialização, mas não observada em ensaios clínicos controlados aleatorizados (n = 6300).

Participantes no RESIST a receber tipranavir com ritonavir apresentaram uma tendência para um risco superior de hemorragia; às 24 semanas o risco relativo era de 1,98 (95% IC: 1,03; 3,80). Às 48 semanas o risco relativo diminuiu para 1,27 (95%IC: 0,76; 2,12). Não existiu qualquer padrão para as hemorragias nem diferença significativa nos parâmetros de coagulação entre os grupos de tratamento. O significado deste acontecimento está a ser monitorizado.

Casos de hemorragia intracraniana fatal e não-fatal foram notificados em doentes a receber tipranavir, muitos dos quais tinham outras situações clínicas ou estavam a receber medicamentos concomitantes que pode ter causado ou contribuído para estes acontecimentos. No entanto, em alguns casos, o papel de tipranavir não pode ser excluído. Não foi observado nenhum padrão anormal nos parâmetros hematológicos ou de coagulação, quer nos doentes em geral, quer precedendo o desenvolvimento da hemorragia intracraniana. Assim, a avaliação de rotina dos valores dos parâmetros de coagulação não está atualmente indicada no acompanhamento dos doentes tratados com Aptivus.

Um risco aumentado de hemorragia intracraniana, foi observado anteriormente em doentes com VIH/SIDA em estadio avançado, como por exemplo naqueles tratados com Aptivus nos ensaios clínicos.

Erupção cutânea (Rash)

Um estudo de interação, entre tipranavir coadministrado com ritonavir em dose baixa e etinilestradiol/noretisterona, realizado em mulheres, apresentou uma percentagem elevada de erupção cutânea não grave. Nos estudos RESIST, o risco de erupção cutânea foi semelhante entre tipranavir com ritonavir e braços comparadores (16,3% vs 12,5%, respetivamente; ver secção 4.4). Não foram notificados casos de Síndrome de Stevens-Johnson ou Necrose Epidérmica Tóxica no programa de desenvolvimento clínico de tipranavir.

Alterações nas análises laboratoriais

As frequências das alterações acentuadas nas análises laboratoriais (grau 3 ou 4), reportadas em pelo menos 2% dos doentes nos braços de tipranavir com ritonavir nos estudos clínicos de Fase III (RESIST-1 e RESIST-2) após 48-semanas, foram aumento de AST (6,1%), aumento de ALT (9,7%), aumento da amilase (6,0%), aumento do colesterol (4,2%), aumento dos triglicéridos (24,9%) e diminuição da contagem de leucócitos (5,7%).

Foram registados casos de aumento da CPK, mialgia, miosite e, raramente, de rabdomiólise com a utilização de inibidores da protease, sobretudo em combinação com inibidores nucleósidos da transcriptase reversa.

Em doentes infetados por VIH com deficiência imunitária grave pode surgir, no momento do início da terapêutica antirretroviral de associação (CART), uma reação inflamatória a infeções oportunistas assintomáticas ou residuais Doenças auto-imunes (tal como a Doença de Graves e a hepatite autoimune), também têm sido descritas; no entanto, o tempo de início descrito é mais variável e estes eventos podem ocorrer vários meses após o início do tratamento (ver secção 4.4). Nos ensaios RESIST foi observada a reativação dos vírus herpes simplex e herpes-zoster.

Foram notificados casos de osteonecrose, particularmente em doentes com fatores de risco identificados, doença por VIH avançada ou exposição prolongada a terapêutica antirretroviral combinada (TARC). A sua frequência é desconhecida (ver secção 4.4).

População pediátrica

Num estudo aberto, de definição de dose com tipranavir mais ritonavir (Ensaio 1182.14), 62 crianças com idades compreendidas entre 2 e 12 anos, receberam Aptivus solução oral. No geral, as reações adversas foram semelhantes às verificadas nos adultos, com exceção de vômito, erupção cutânea e pirexia, que foram mais frequentemente notificadas em crianças do que em adultos. As reações adversas moderadas ou graves mais frequentemente notificadas na análise das 48 semanas são indicadas abaixo.

Reações adversas medicamentosas moderadas ou graves mais frequentemente notificadas em doentes pediátricos com idades dos 2 aos < 12 anos (notificadas em 2 ou mais crianças, Ensaio 1182.14, análise de 48 semanas, Conjunto de Análises Completo).

Total de doentes tratados (N)	62
Acontecimentos [N(%)]	
Diarreia	4 (6,5)
Vômito	3 (4,8)
Náusea	3 (4,8)
Dor abdominal ¹	3 (4,8)
Pirexia	4 (6,5)
Erupção cutânea ²	4 (6,5)
gamma GT aumentada	4 (6,5)
ALAT aumentada	2 (3,2)
Anemia	2 (3,2)

¹ Inclui dor abdominal (N=1), disfagia (N=1) e desconforto epigástrico (N=1).

² Erupção cutânea consiste em 1 ou mais dos termos preferenciais de erupção cutânea, erupção causada por fármacos, erupção cutânea macular, erupção cutânea papular, eritema, erupção cutânea maculo-papular, erupção cutânea prurítica, e urticária.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)***

4.9 Sobredosagem

A experiência humana com sobredosagem de tipranavir é muito limitada. Não são conhecidos sinais e sintomas específicos de sobredosagem. Geralmente, da sobredosagem pode resultar um aumento na frequência e maior gravidade de reações adversas.

Não existe qualquer antídoto conhecido para a sobredosagem de tipranavir. O tratamento da sobredosagem deverá consistir em medidas de suporte gerais, incluindo a monitorização dos sinais vitais e a observação do estado clínico do doente. Quando indicada, a eliminação de tipranavir, deve ser efetuada por emese ou lavagem gástrica. Também se pode recorrer à administração de carvão

ativado, para auxiliar à remoção da substância não absorvida. Dado que o tipranavir se encontra fortemente ligado às proteínas, é improvável que a diálise seja benéfica na remoção significativa deste medicamento.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: antivirias para uso sistêmico, inibidores da protease, código ATC: J05AE09

Mecanismo de ação

O vírus da imunodeficiência humana (VIH-1) codifica uma aspartil protease essencial para a clivagem e a maturação de precursores proteicos virais. Tipranavir é um inibidor não peptídico da protease do VIH-1, que inibe a replicação viral ao evitar a maturação das partículas virais.

Atividade antiviral *in vitro*

Tipranavir inibe a replicação de estirpes laboratoriais de VIH-1 e isolados clínicos em modelos da infecção aguda das células T, variando as concentrações eficazes em 50% e 90% dos casos (EC₅₀ e EC₉₀) entre 0,03 a 0,07 M (18-42 ng/ml) e 0,07 a 0,18 M (42-108 ng/ml), respetivamente.

Tipranavir demonstra atividade antiviral *in vitro* contra um painel alargado de subtipos não B isolados do grupo M (A, C, D, F, G, H, CR01 AE, CR02 AG, CRF12 BF). A estirpe O e VIH-2 isolados reduziram a suscetibilidade *in vitro* ao tipranavir com valores EC₅₀ a variar desde 0,164-1 M e 0,233-0,522 M, respetivamente.

Os estudos de ligação a proteínas mostraram que a atividade antiviral de tipranavir diminui, em média, 3,75 vezes na presença de soro humano.

Resistência

O desenvolvimento de resistência ao tipranavir *in vitro*, é lento e complexo. Numa determinada experiência de resistência, realizada *in vitro*, um isolado de VIH-1 87 vezes mais resistente ao tipranavir, contendo 10 mutações na protease foi selecionado, após 9 meses: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V, bem como uma mutação no local de clivagem CA/P2 da poliproteína gag. Experiências de genética reversa mostraram que, era necessária a presença de 6 mutações na protease (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V), para conferir uma resistência mais de 10 vezes superior ao tipranavir, enquanto que o genótipo completo, com as 10 mutações, conferia uma resistência 69 vezes maior ao tipranavir. *In vitro*, existe uma correlação inversa entre o grau de resistência ao tipranavir e a capacidade de replicação dos vírus. Os vírus recombinantes que apresentam uma resistência 3 ou mais vezes superior ao tipranavir, crescem a menos de 1% da taxa detetada para o tipo selvagem do VIH-1, nas mesmas condições. Os vírus resistentes ao tipranavir, que surgem *in vitro* a partir do do tipo selvagem do VIH-1, mostram menor suscetibilidade aos inibidores da protease amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir e ritonavir, mas permanecem sensíveis ao saquinavir.

Através de uma série de análises de regressão múltipla, realizadas passo-a-passo, desde genótipos basais a genótipos em tratamento, de todos os estudos clínicos, 16 aminoácidos foram associados a suscetibilidade reduzida ao tipranavir e/ou redução da resposta da carga viral às 48 semanas: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D e 84V. Os isolados clínicos que apresentaram uma diminuição da suscetibilidade ao tipranavir ≥ 10 vezes, possuíam mais de 8 mutações associadas ao tipranavir. Nos ensaios clínicos de Fase II e III, 276 doentes com genótipos em tratamento, demonstraram que as mutações emergentes predominantes com tratamento por tipranavir, são, L33F/I/V, V82T/L e I84V. Normalmente, é necessária a combinação de todas estas três para que se verifique redução da suscetibilidade. As mutações na posição 82 ocorrem através de duas vias: uma de mutação 82A pré-existente, que sofre mutação para 82T e a outra da estirpe selvagem 82V que sofre mutação para 82L.

Resistência cruzada

O tipranavir mantém atividade antiviral significativa (resistência inferior a 4 vezes) contra a maioria dos isolados clínicos de VIH-1 que apresentam redução da suscetibilidade, após o tratamento, aos inibidores da protease atualmente aprovados: amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir e saquinavir. É pouco frequente encontrar uma resistência ao tipranavir superior a 10 vezes (<2,5% dos isolados testados) em vírus obtidos de doentes que já experimentaram vários tratamentos e que receberam múltiplos inibidores peptídicos da protease.

Avaliação do ECG

O efeito do tipranavir com ritonavir em dose baixa no intervalo QTcF foi medido num estudo no qual 81 indivíduos saudáveis receberam os seguintes tratamentos duas vezes ao durante 2,5 dias: tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir em dose supraterapêutica (750/200 mg), e placebo/ritonavir (-/200 mg). Após ajuste do valor basal e do placebo, a alteração máxima do QTcF médio foi 3,2 ms (limite superior do IC 95%: 5,6 ms) para a dose 500/200 mg e 8.3 ms (limite superior do IC 95%: 10.8 ms) para a dose supraterapêutica 750/200 mg. Assim, tipranavir em dose terapêutica com ritonavir em dose baixa, não prolongaram o intervalo QTc mas podem fazê-lo em doses supraterapêuticas.

Dados farmacodinâmicos clínicos

Esta indicação baseia-se nos resultados de um estudo de fase II que investigou a farmacocinética, segurança e eficácia do Aptivus solução oral, maioritariamente em crianças dos 2 aos 12 anos, com experiência de tratamento.

Os dados clínicos seguintes provêm de análises de resultados às 48 semanas, de estudos atualmente a decorrer (RESIST-1 e RESIST-2), que avaliam os efeitos nos valores plasmáticos de ARN do VIH e nas contagens de células CD4. O RESIST-1 e o RESIST-2 são estudos em curso, aleatorizados, abertos e multicêntricos, de doentes infetados pelo VIH com experiência de tratamento com as três classes de fármacos, e que avaliam o tratamento com 500mg de tipranavir coadministrado com ritonavir em dose baixa (200 mg duas vezes por dia), acrescido de um regime de retaguarda otimizado (OBR) definido individualmente para cada doente com base nos testes de resistência genotípica e na sua história clínica. O regime de comparação incluiu um inibidor da protease (IP) potenciado com ritonavir (também individualmente definido), e um OBR. O inibidor da protease (IP) potenciado com ritonavir foi escolhido entre saquinavir, amprenavir, indinavir ou lopinavir/ritonavir. Todos os doentes tinham recebido pelo menos dois regimes antirretrovirais à base de IP, com falência de um deles no momento da entrada no estudo. No início tinha de estar presente pelo menos uma mutação primária dos genes da protease de entre as mutações 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V ou 90M, com duas ou menos mutações nos codões 33, 82, 84 ou 90.

Após 8 semanas, os doentes do braço comparador que correspondiam aos critérios definidos no protocolo, no que respeita à ausência de resposta virológica, tiveram a possibilidade de descontinuar o tratamento e iniciar tipranavir com ritonavir, num estudo *roll-over* separado.

Os 1483 doentes incluídos na primeira análise interina apresentavam uma idade mediana de 43 anos (intervalo de 17 a 80), sendo 86% do sexo masculino, 75% brancos, 13% negros e 1% asiáticos. Nos braços de tipranavir e de comparação, as contagens basais medianas de células CD4 foram de 158 e 166 células/mm³, respetivamente (intervalos 1-1893 e 1-1184 células/mm³); a mediana do valor basal de ARN do VIH-1 foi de 4,79 e 4,80 log₁₀ cópias/ml, respetivamente (intervalos 2,34-6,52 e 2,01-6,76 log₁₀ cópias/ml).

Os doentes tiveram uma exposição anterior, a uma média de 6 INTR, 1 INNTR e 4 IP. Em ambos os estudos, um total de 67% de vírus dos doentes eram resistentes, e 22% eram possivelmente resistentes a um IP comparador selecionado. Um total de 10% dos doentes tinha usado previamente enfuvirtida. Os doentes apresentaram isolados de VIH-1 basais com uma mediana de 16 mutações no gene da protease do VIH-1, incluindo uma mediana de 3 mutações genéticas primárias da protease D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V e L90M. No que respeita as mutações nos codões 33, 82, 84 e 90, aproximadamente 4% não tinham mutações, 24% apresentavam mutações nos codões

82 (menos de 1% dos doentes apresentava mutação V82L) e 90, 18% tinham mutações nos codões 84 e 90 e 53% tinham pelo menos uma mutação chave no codão 90. Um doente no braço tipranavir apresentava 4 mutações. Além disso, a maioria dos participantes tinha mutações associadas com resistência aos INTR e INNTR. A suscetibilidade fenotípica basal foi avaliada em 454 amostras basais de doentes. Ocorreu uma diminuição média na suscetibilidade de 2 vezes a estirpe selvagem de tipranavir, 12 vezes a estirpe selvagem de amprenavir, 55 vezes a estirpe selvagem de atazanavir, 41 vezes a estirpe selvagem de indinavir, 87 vezes a estirpe selvagem de lopinavir, 41 vezes a estirpe selvagem de elfinavir, 195 vezes a estirpe selvagem de ritonavir e 20 vezes a estirpe selvagem de saquinavir.

A resposta ao tratamento de cominação às 48 semanas (parâmetro de avaliação final composto, definido como doentes com uma diminuição confirmada do log ARN de ≥ 1 , em relação aos valores iniciais, e sem evidências de falência do tratamento) para ambos os estudos foi de 34% no braço tipranavir com ritonavir e 15% no braço comparador. A resposta ao tratamento encontra-se apresentada na tabela seguinte para toda a população (indicado pelo uso de enfuvirtida) e detalhada pelos estratos de IP para o subgrupo de doentes com cadeias genotipicamente resistentes.

Resposta ao tratamento* à 48ª semana (estudos agrupados RESIST-1 e RESIST-2 de doentes previamente tratados)

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

* Parâmetro de avaliação final composto definido como doentes com uma diminuição confirmada do log ARN de 1, em relação aos valores iniciais, e sem evidências de falência do tratamento

** IP comparador /RTV: LPV/r 400 mg/100 mg duas vezes ao dia (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg duas vezes ao dia (n=23), SQV/r 1000 mg/100 mg duas vezes ao dia ou 800 mg/200 mg duas vezes ao dia (n=162), APV/r 600 mg/100 mg duas vezes ao dia (n=194)

ENF: Enfuvirtida; FAS: Full Analysis Set; PP: Por Protocolo; APV/rtv Amprenavir/ritonavir; IDV/rtv: Indinavir/ritonavir; LPV/rtv Lopinavir/ritonavir; SQV/rtv Saquinavir/ritonavir

O tempo mediano de falência do tratamento às 48 semanas nos dados combinados em ambos os estudos foi de 115 dias no braço tipranavir com ritonavir e de 0 dias no braço comparador (não foi considerada a resposta ao tratamento no dia 0).

Durante 48 semanas de tratamento a proporção de doentes com ARN de VIH-1 <400 cópias/ml foi de 30% no braço tipranavir com ritonavir e 14% no braço IP comparador /RTV e de doentes com ARN de VIH-1 <50 cópias/ml foi de 23% e 10% respetivamente. Entre todos os doentes aleatorizados e

tratados, a média de variação do valor basal em ARN de VIH-1 na última medição à 48ª semana foi de $-0,64 \log_{10}$ cópias/ml em doentes tratados com tipranavir com ritonavir versus $-0,22 \log_{10}$ cópias/ml no braço IP comparador /RTV.

Entre todos os doentes aleatorizados e tratados, a média de variação da contagem de células CD4+ basais na última medição à 48ª semana foi de $+ 23$ células/mm³ em doentes tratados com tipranavir com ritonavir (n= 740) versus $+ 4$ células/mm³ no braço IP comparador /RTV (n=727).

Verificou-se superioridade de tipranavir coadministrado com ritonavir em dose baixa, em relação ao braço do comparador IP/ritonavir, para todos os parâmetros de eficácia à 48ª semana. Não foi demonstrada superioridade de tipranavir em relação a estes inibidores da protease potenciados com ritonavir, em doentes possuindo cadeias suscetíveis a estes inibidores. Os dados RESIST também demonstraram que, tipranavir coadministrado com ritonavir em dose baixa, apresenta uma melhor resposta ao tratamento às 48 semanas quando o regime de retaguarda otimizado (OBR) contém agentes antirretrovirais genotipicamente disponíveis (por exemplo, enfuvirtida).

Atualmente não existem resultados de ensaios controlados que avaliem o efeito de tipranavir na progressão clínica do VIH.

População pediátrica

Doentes pediátricos VIH positivos, com idades entre os 2 e os 18 anos, foram estudados num estudo aleatorizado, aberto, multicêntrico (ensaio 1182.14). Os doentes tinham que ter uma concentração de linha de base de VIH-1 ARN de pelo menos 1500 cópias/ml, foram estratificados por idade (2 a < 6 anos, 6 a < 12 anos e 12 a 18 anos) e aleatorizados para receber um de dois regimes de dose de tipranavir com ritonavir: dose de 375 mg/m²/150 mg/m², comparada com a dose de 290 mg/m²/115 mg/m², mais terapêutica anterior de pelo menos dois medicamentos antirretrovirais não inibidores da protease, otimizada usando o teste de resistência genotípica de linha de base. Todos os doentes receberam inicialmente Aptivus solução oral. Os doentes pediátricos com 12 anos ou mais e que receberam a dose máxima de 500 mg/200 mg, duas vezes ao dia, podiam subsequentemente alterar para Aptivus cápsulas a partir do dia 28 do estudo. O ensaio avaliou a farmacocinética, segurança e tolerabilidade, bem como as respostas virológica e imunológica ao longo das 48 semanas.

Os dados clínicos disponíveis não suportam o uso de Aptivus solução oral em adolescentes ou adultos. Comparada com as cápsulas, a exposição ao tipranavir é maior quando é administrada a mesma dose como solução oral (ver secção 5.2). Devido a este facto, e ao elevado conteúdo de vitamina E da solução oral, o risco de reações adversas (tipo, frequência e/ou gravidade) pode ser maior do que com a formulação em cápsulas. Em doentes com menos do que 12 anos de idade, no entanto, a solução oral é a única opção disponível para o tratamento com tipranavir, uma vez que não existem dados de eficácia e segurança do Aptivus cápsulas em crianças com menos de 12 anos de idade. Uma vez que o Aptivus cápsulas e a solução oral não são bioequivalentes, os resultados obtidos com a solução oral não podem ser extrapolados para as cápsulas (ver também secção 5.2). Para além disso, em doentes com uma área de superfície corporal inferior a 1,33 m² não é possível obter ajustes de dose apropriados com a formulação em cápsulas. Estes fatores levam à conclusão de que os benefícios ultrapassam os riscos do Aptivus solução oral apenas em crianças entre os 2 e os 12 anos de idade sem qualquer outra opção terapêutica (ver secção 4.1).

As características de linha de base e os resultados chave de eficácia às 48 semanas para os doentes pediátricos a receber Aptivus solução oral são apresentados nas tabelas abaixo.

Características de linha de base para doentes dos 2 - <12 anos de idade tratados com Aptivus solução oral

Variável	Valor
Número de doentes	62
Idade média (anos)	8,1
Género	% Masculino
	59,7%

Raça	% Branca	71,0%
	% Negra	25,8%
	% Asiática	3,2%
Linha de base VIH-1 ARN (log ₁₀ cópias/ml)	Média (Min – Max)	4,8 (3,3 – 6,0)
	% com VL > 100,000 cópias/ml	37,1%
Linha de base CD4+ (células/mm ³)	Média (Min – Max)	600 (24 – 2578)
	% ≤ 200	15,5%
% Linha de base células CD4+	Média (Min – Max)	21,9% (1,5% – 44,0%)
DDS* prévias	% com Categoria C	48,4%
História de tratamento	% com qualquer terapêutica antirretroviral padrão	96,8%
	Média # INTRs prévios	4
	Média # INNTRs prévios	1
	Média # IPs prévios	1

* Doenças definidoras de SIDA

Resultados Chave de eficácia às 48 semanas para doentes com 2 - <12 anos de idade tratados com Atrivus solução oral

Parâmetro	Resultado
Número de doentes	62
Parâmetro de eficácia primário: % com VL < 400	50,0%
Alteração média da linha de base em log ₁₀ VIH -1 ARN (cópias/ml)	-2,06
Alteração média da linha de base em contagem de células CD4+ (células/mm ³)	167
Alteração média da linha de base em % de células CD4+	5%

Análises da resistência ao tipranavir em doentes previamente tratados

A resposta virológica à terapêutica de tipranavir com ritonavir nos estudos RESIST foi avaliada, quanto ao genótipo e ao fenótipo basais. Foi estabelecida uma correlação entre a suscetibilidade fenotípica basal ao tipranavir, mutações primárias aos IP, as mutações da protease nos codões 33, 82, 84 e 90 e a resposta à terapêutica tipranavir com ritonavir.

De notar que doentes nos estudos RESIST tiveram um padrão mutacional basal específico de, pelo menos, uma mutação genética primária da protease nos codões 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V ou 90M, e não mais de duas mutações nos codões 33, 82, 84 ou 90.

Observou-se o seguinte:

- Mutações primárias aos IP:

Foram realizadas análises para avaliar o resultado virológico com base no número de mutações primárias aos IP (qualquer alteração nos codões da protease 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 e 90) basais. Os níveis de resposta foram superiores em doentes a tomar tipranavir com ritonavir do que a tomar comparador IP potenciado com ritonavir, com ou sem enfuvirtida.

No entanto, sem enfuvirtida alguns doentes começaram a perder atividade antiviral entre 4^a e 8^a semanas.

- Mutações nos codões 33, 82, 84 ou 90:

Verificou-se uma reduzida resposta virológica em doentes com cadeias virais contendo duas ou mais mutações nos codões da protease 33, 82, 84 e 90, do VIH, sem enfuvirtida.

- Mutações associadas à resistência ao Tipranavir:

A resposta virológica à terapêutica tipranavir com ritonavir foi avaliada utilizando uma pontuação de mutações associadas ao Tipranavir relativamente ao genótipo basal, em doentes dos estudos RESIST-1 e RESIST-2. Esta pontuação (contando os 16 aminoácidos que estiveram associados à redução da suscetibilidade ao tipranavir e/ou reduziram a reposta à carga viral: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D e 84V) foi aplicada às sequências basais da protease viral. A correlação entre a pontuação das mutações associadas ao tipranavir e resposta à terapêutica tipranavir com ritonavir foi estabelecida na semana 48.

Esta pontuação foi determinada com base numa população de doentes seleccionada do RESIST, tendo critérios de inclusão de mutação específicos, pelo que a sua extrapolação para uma população mais alargada deve ser feita com precaução.

À 48ª semana, uma maior proporção de doentes a tomar tipranavir com ritonavir, atingiu uma resposta ao tratamento, em comparação com o braço inibidor protease/ritonavir, para quase todas as combinações possíveis das mutações genotípicas resistentes (ver tabela seguinte).

Proporção de doentes que obtiveram resposta do tratamento à 48ª semana (diminuição confirmada $\geq 1 \log_{10}$ cópias/ml na carga viral comparativamente com valor basal), de acordo com a pontuação das mutações basais associadas ao tipranavir e uso de enfuvirtida em doentes do RESIST

	Com ENF	Sem ENF*
Pontuação do número de mutações do TPV**	TPV/r	TPV/r
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
≥ 5	47%	13%
Todos doentes	61%	29%

* Inclui doentes sem ENF e os que foram previamente ou continuam a ser tratados com ENF

**Mutações na protease VIH nas posições L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D ou I84V
ENF Enfuvirtida; TPV/r Tipranavir com ritonavir.

Uma diminuição sustentada do ARN do VIH-1 até à 48ª semana foi essencialmente observada em doentes que tomaram tipranavir com ritonavir e enfuvirtida. Na 48ª semana verificou-se, nos doentes que não tomaram tipranavir com ritonavir e enfuvirtida, respostas diminuídas ao tratamento, relativamente ao uso de enfuvirtida (ver tabela seguinte).

Diminuição media da carga viral à 48ª semana, de acordo com a pontuação das mutações basais associadas ao tipranavir e uso de enfuvirtida em doentes do RESIST

	Com ENF	Sem ENF*
Pontuação do número de mutações do 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
Todos doentes	-2,0	-1,0

* Inclui doentes sem ENF e os que foram previamente ou continuam a ser tratados com ENF

**Mutações na protease VIH nas posições L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D ou I84V

ENF Enfuvirtida; TPV/r Tipranavir com ritonavir

- *Resistência fenotípica ao Tipranavir:*

O aumento da alteração fenotípica basal ao tipranavir em isolados está relacionado com a diminuição da resposta virológica. Isolados com alteração basal de >0 a 3 vezes mais são considerados suscetíveis, isolados com alteração de >3 a 10 vezes mais têm uma suscetibilidade reduzida e isolados com alterações > 10 vezes mais são resistentes.

As conclusões relativamente à relevância das mutações particulares ou padrões de mutações podem ser alteradas com base em dados adicionais, e recomenda-se uma consulta permanente dos sistemas atuais de interpretação de análise de resultados de testes de resistência.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

De forma a alcançar concentrações plasmáticas eficazes de tipranavir e um regime posológico de duas administrações por dia, é essencial a coadministração, duas vezes por dia, de tipranavir com ritonavir em dose baixa (ver secção 4.2). O ritonavir atua inibindo o sistema enzimático CYP3A do citocromo P450 hepático, a bomba de efluxo da glicoproteína P (P-gp) intestinal e, possivelmente, também o sistema enzimático do CYP3A do citocromo P450 intestinal. Tal como demonstrado num estudo de determinação de dose em 113 voluntários saudáveis de ambos os sexos, não infetados por VIH, o ritonavir aumenta a AUC_{0-12h} , a C_{max} e a C_{min} e reduz a depuração de tipranavir. 500mg de tipranavir coadministrado com ritonavir em dose baixa (200 mg duas vezes por dia) foi associado a um aumento de 29 vezes na média geométrica dos mínimos matinais das concentrações plasmáticas em estado estacionário comparativamente com tipranavir 500 mg duas vezes por dia, sem ritonavir.

Absorção

A absorção de tipranavir no ser humano é limitada, embora não esteja disponível uma quantificação absoluta da mesma. O tipranavir é um substrato P-gp, um fraco inibidor da P-gp e aparentemente também um indutor potente da P-gp. Dados sugerem que embora o ritonavir seja um inibidor da P-gp, o efeito rede de Aptivus, coadministrado com ritonavir em dose baixa, no regime posológico proposto para o estado estacionário, seja uma indução da P-gp. As concentrações plasmáticas máximas são alcançadas 1 a 5 horas após a administração da dose, dependendo da posologia. Com dosagens repetidas, as concentrações plasmáticas de tipranavir são inferiores às previstas a partir de dados de uma única dose, provavelmente devido à indução de enzimas hepáticas. O estado estacionário é atingido, na maioria dos indivíduos, após 7 dias de administração. O tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, exibe farmacocinética linear no estado estacionário.

A administração concomitante de Aptivus cápsulas 500mg duas vezes ao dia com 200mg de ritonavir, duas vezes ao dia, durante 2 a 4 semanas e sem restrições alimentares, corresponde a uma pico médio de concentração plasmática de tipranavir ($C_{máx}$) de $94,9 \pm 22,8$ M para doentes mulheres, e $77,6 \pm 16,6$ M para doentes homens (n=106), ocorrendo aproximadamente 3 horas após a administração. A concentração média em vale do estado estacionário, antes da administração da manhã, foi de $41,6 \pm 24,3$ M para as mulheres e de $35,6 \pm 16,7$ M para os homens. A AUC de tipranavir, após intervalo entre doses de 12 horas, foi em média 851 ± 309 M•h (CL=1,15 l/h) para as mulheres e 710 ± 207 M•h (CL=1,27 l/h) para os homens. As semividas médias foram de 5,5 (mulheres) e 6,0 (homens).

Efeitos dos alimentos na absorção oral

Os alimentos melhoram a torabilidade ao tipranavir com ritonavir. Assim, Aptivus cápsulas moles, coadministrado com ritonavir em dose baixa, deve ser administrado com alimentos.

A absorção de tipranavir, coadministrado com ritonavir em dose baixa, reduz-se na presença de antiácidos (ver secção 4.5).

Distribuição

Tipranavir encontra-se amplamente ligado às proteínas plasmáticas (>99,9%). Em amostras clínicas de voluntários saudáveis e de indivíduos infetados por VIH-1, que receberam tipranavir sem ritonavir,

a fração média de tipranavir não ligado no plasma, foi semelhante em ambas as populações (voluntários saudáveis $0,015\% \pm 0,006\%$; indivíduos infetados por VIH-1 $0,019\% \pm 0,076\%$). As concentrações plasmáticas totais de tipranavir nestas amostras, variaram de 9 a 82 M. A fração não ligada de tipranavir, pareceu ser independente da concentração total, neste intervalo de concentrações.

Não foram realizados estudos para determinar a distribuição de tipranavir no sêmen nem no líquido cefalorraquidiano humanos.

Biotransformação

Estudos de metabolismo *in vitro* com microsomas hepáticos humanos indicaram que a CYP3A4 é a isoforma de CYP predominante envolvida no metabolismo de tipranavir.

A depuração oral de tipranavir decresceu após a adição de ritonavir, o que pode representar uma diminuição da depuração de primeira passagem da substância pelo sistema gastrointestinal, bem como pelo fígado.

O metabolismo de tipranavir, na presença de ritonavir em dose baixa, é mínimo. Num estudo em seres humanos com ^{14}C -tipranavir (500mg ^{14}C -tipranavir com 200mg de ritonavir, duas vezes por dia), o tipranavir inalterado predominou e foi responsável por 98,4% ou mais da radioatividade plasmática total em circulação 3, 8 ou 12 horas após a sua administração. Encontraram-se apenas alguns metabolitos no plasma, todos em quantidade residual (0,2% ou menos da radioatividade plasmática). Nas fezes, o tipranavir inalterado representou a maioria da radioatividade fecal (79,9% da radioatividade fecal). O metabolito fecal mais abundante, com 4,9% da radioatividade fecal (3,2% da dose) foi um metabolito hidroxílico do tipranavir. Na urina, o tipranavir inalterado foi encontrado em quantidades residuais (0,5% da radioatividade da urina). O metabolito urinário mais abundante, com 11,0% da radioatividade urinária (0,5% da dose) foi um conjugado do tipranavir com ácido glucurónico.

Eliminação

A administração de ^{14}C -tipranavir a indivíduos ($n = 8$) que receberam 500mg de tipranavir com 200mg de ritonavir duas vezes por dia, mantendo a posologia até ao estado estacionário, demonstrou que a maioria da radioatividade (mediana 82,3%) foi excretada nas fezes, enquanto que apenas uma mediana de 4,4% da dose radioativa administrada foi recuperada na urina. Além disso, a maioria da radioatividade (56%) foi excretada entre 24 e 96 horas após a administração da dose. A semivida de eliminação média efetiva de tipranavir com ritonavir em voluntários saudáveis ($n = 67$) e em doentes adultos infetados por VIH ($n = 120$) foi de cerca de 4,8 e 6,0 horas, respetivamente, quando atingido o estado estacionário após a administração de 500 mg/200 mg, duas vezes por dia, com uma refeição ligeira.

Populações Especiais

Embora a informação disponível até à data não seja suficiente para permitir uma análise conclusiva, a mesma sugere que o perfil farmacocinético não é alterado com a idade e é comparável entre as diferentes raças. Pelo contrário, a avaliação, nos estudos RESIST-1 e RESIST-2, das concentrações plasmáticas mínimas de tipranavir em estado estacionário, 10 a 14 horas após a administração do fármaco, demonstrou que as mulheres apresentavam concentrações de tipranavir geralmente superiores às dos homens. Após 4 semanas de 500 mg de Aptivus com 200 mg de ritonavir duas vezes por dia, a mediana da concentração plasmática mínima de tipranavir, em estado de equilíbrio, foi de 43,9 μM em mulheres e de 31,1 μM em homens. Esta diferença não requer um ajustamento de dose.

Compromisso renal

A farmacocinética do tipranavir não foi estudada em doentes com disfunção renal. Contudo, dado que a depuração renal de tipranavir é negligenciável, não é de esperar que a depuração corporal total diminua em doentes com compromisso renal.

Compromisso hepático

Num estudo que comparou 9 doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A) com 9 controlos, a disposição farmacocinética de dose única e múltipla de tipranavir e ritonavir, aumentou nos doentes com compromisso hepático, mas manteve-se no intervalo observado nos estudos clínicos. Não é necessário qualquer ajuste da posologia em doentes com compromisso hepático ligeiro, embora os doentes devam ser cuidadosamente monitorizados (ver secções 4.2 e 4.4).

A influência do compromisso hepático moderado (Child-Pugh B) ou grave (Child-Pugh C) na farmacocinética de dose múltipla tanto de tipranavir como de ritonavir ainda não foi avaliada. Tipranavir está contraindicado no compromisso hepático moderado ou grave (ver secções 4.2 e 4.3).

População pediátrica

A solução oral mostrou ter uma biodisponibilidade superior à formulação em cápsulas.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Foram realizados estudos toxicológicos com tipranavir em monoterapia em ratos, ratinhos e cães e, coadministrado com ritonavir (3,75:1 razão p/p), em ratos e cães. Os estudos de coadministração de tipranavir e ritonavir não revelaram quaisquer efeitos toxicológicos adicionais, face aos observados nos estudos toxicológicos de tipranavir em monoterapia.

Os efeitos predominantes da administração repetida de tipranavir em todas as espécies toxicologicamente testadas verificaram-se no sistema gastrointestinal (emese, fezes moles, diarreia) e no fígado (hipertrofia). Os efeitos são reversíveis com a suspensão do tratamento. Outras alterações incluíram hemorragia em ratos com doses elevadas (específicas para roedores) A hemorragia observada em ratos foi associada a tempo de protrombina (PT) e tempo de tromboplastina parcial ativada (APTT) prolongados e a uma diminuição de alguns fatores dependentes da Vitamina K. A coadministração de tipranavir e vitamina E na forma de succinato de d-alfa tocoferil polietilenoglicol 1000 (TPGS), acima de 2,322 UI/m², em ratos resultou num aumento de efeitos nos parâmetros de coagulação, acontecimentos hemorrágicos e morte. Em estudos pré-clínicos de tipranavir em cães, não se verificou um efeito nos parâmetros de coagulação. A coadministração de tipranavir e vitamina E em cães não foi estudada.

A maioria dos efeitos em estudos de dose repetida surgiu em níveis de exposição sistémica que são equivalentes ou mesmo inferiores aos níveis de exposição humanos nas doses clínicas recomendadas.

Em estudos *in vitro*, verificou-se que o tipranavir inibe a agregação plaquetária quando se utilizam plaquetas humanas (ver secção 4.4) e tromboxano A₂, ligando-se num modelo celular *in-vitro*, a níveis consistentes com a exposição observada em doentes a receber Aptivus com ritonavir. As implicações clínicas destes dados não são conhecidas.

No estudo com tipranavir realizado em ratos, em níveis de exposição sistémica (AUC) equivalentes aos níveis de exposição humanos, nas doses clínicas recomendadas, não foram observados efeitos adversos no acasalamento ou fertilidade. Ao nível das doses maternas que produziram níveis de exposição sistémicos equivalentes ou mesmo inferiores às doses clínicas recomendadas, o tipranavir não produziu efeitos teratogénicos. Na exposição de ratos a doses de tipranavir 8 vezes superiores à exposição humana nas doses clínicas observou-se toxicidade fetal (diminuição da ossificação esternal e do peso corporal). Em estudos de desenvolvimento pré e pós-natal com tipranavir em ratos, observou-se inibição do crescimento dos filhos em doses maternas 8 vezes superiores à exposição humana.

Os estudos de carcinogenicidade do tipranavir em ratos e ratinhos revelaram potencial tumorogénico específico para estas espécies, considerado sem relevância clínica. O tipranavir não demonstrou evidência de toxicidade genética numa bateria de testes *in vitro* e *in vivo*.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Macrogol
Tocofersolano
Água purificada
Propilenoglicol
Mono/diglicéridos do ácido caprílico/cáprico
Sucralose
Manteiga de menta (aroma)
Manteiga de caramelo (aroma)
Ácido ascórbico

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

30 meses.

Conservação após a abertura: 60 dias após a primeira abertura do frasco. Aconselha-se o doente a anotar a data de abertura do frasco no rótulo ou na embalagem exterior.

6.4 Precauções especiais de conservação

Não conservar abaixo de 15°C. Não refrigerar ou congelar.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco de vidro ambar com fecho de duas peças de plástico resistente à abertura por crianças (tampa externa de polietileno de alta densidade (HDPE), tampa interna de resina de polipropileno com revestimento de espuma de polietileno laminado). Cada embalagem contém 1 frasco de 95 ml de solução oral e é fornecido com uma seringa oral de polipropileno claro para dispensa de 5 ml, tampa da seringa em HDPE e adaptador frasco-seringa em LDPE claro.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Antes da toma de Aptivus deve verificar-se se a solução oral é límpida e se existem cristais ou outras partículas no fundo do frasco. Uma pequena quantidade de cristais pode ser observada no fundo do frasco, o que não afeta a potência ou segurança do produto. Quando observados, os cristais assemelham-se tipicamente a uma fina camada de papel no fundo do frasco, quando este se encontra armazenado na vertical. Mesmo quando são observados cristais, o doseamento através do dispositivo de medição mantém-se preciso. Se existe mais do que uma fina camada de cristais no fundo do frasco, ou incerteza em relação à quantidade de cristais observados, o frasco deve ser devolvido para substituição, o mais rapidamente possível. Até que o frasco seja substituído, o doente deve continuar a tomar as doses habituais da solução oral. Os doentes devem ser instruídos a observar atentamente a existência de cristais.

A dose exata deve ser medida utilizando a seringa de medição e o adaptador disponibilizados, tal como se segue:

1. Abra o frasco pressionando a tampa para baixo e rodando-a na direção contrária à dos ponteiros de relógio.
2. Remova a tampa da seringa oral que cobre a ponta (a tampa não estará colocada quando a seringa oral é utilizada pela primeira vez) e insira a seringa oral no adaptador localizado no gargalo do frasco. Certifique-se que a seringa oral está bem inserida.
3. Vire o frasco para baixo e retire cuidadosamente a quantidade requerida de Aptivus solução oral.
4. Administre o Aptivus solução oral imediatamente. O volume máximo que pode ser retirado de uma única vez é 5 ml (equivalente a 500 mg de tipranavir), o qual corresponde à dose única máxima para uma criança com área de superfície corporal $> 1,33 \text{ m}^2$.
5. Após utilizar a seringa oral, volte a colocar a tampa na mesma.

Não existem requisitos especiais de eliminação.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/315/002

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 outubro 2005
Data da última renovação: 19 junho 2015

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

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

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• Relatórios Periódicos de Segurança

Os requisitos para submissão de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/EC e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• Plano de Gestão do Risco (PGR)

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco)

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM/EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aptivus 250 mg cápsulas moles
tipranavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada cápsula mole contém 250 mg de tipranavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ricinoleato de macroglicérido, sorbitol e etanol (ver folheto informativo para mais informação).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

120 cápsulas moles

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Conservação em uso: 60 dias (abaixo de 25°C) após a abertura do frasco.

Data da primeira abertura do frasco:

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/315/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Aptivus 250 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC: {número} [código do produto]

SN: {número} [número de série]

NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO/EMBALAGEM PRIMÁRIA

1. NOME MEDICAMENTO

Aptivus 250 mg cápsulas moles
tipranavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

Cada cápsula mole contém 250 mg de tipranavir.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém ricinoleato de macroglicérido, sorbitol e etanol (ver folheto informativo para mais informação).

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

120 cápsulas moles

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Leia o folheto informativo antes de usar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Conservação em uso: 60 dias (abaixo de 25°C) após a abertura do frasco.

Data da primeira abertura do frasco:

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/315/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE****17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D****18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA**

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

CARTONAGEM/EMBALAGEM EXTERIOR

1. NOME DO MEDICAMENTO

Aptivus 100 mg/ml solução oral
tipranavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 100 mg de tipranavir

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

95 ml solução oral (1 frasco)
Seringa oral

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar abaixo de 15°C. Não refrigerar ou congelar.
Após abertura do frasco, o medicamento pode ser utilizado durante 60 dias.
Data da primeira abertura do frasco:

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL**11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/315/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO**15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO****16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE**

Aptivus 100 mg/ml

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC: {número} [código do produto]
SN: {número} [número de série]
NN: {número} [número de reembolso nacional ou número de registo que identifica o medicamento a nível nacional]

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO E NO ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO

FRASCO/EMBALAGEM PRIMÁRIA

1. NOME MEDICAMENTO

Aptivus 100 mg/ml solução oral
tipranavir

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIAS(S) ATIVA(S)

Cada ml contém 100 mg de tipranavir

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

95 ml

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Leia o folheto informativo antes de usar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

VAL

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Não conservar abaixo de 15°C. Não refrigerar ou congelar.
Após abertura do frasco, o medicamento pode ser utilizado durante 60 dias.
Data da primeira abertura:

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/05/315/002

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Aptivus 250 mg cápsulas moles tipranavir

Leia atentamente este folheto antes de começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, por favor fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Aptivus e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Aptivus
3. Como tomar Aptivus
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Aptivus
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Se Aptivus tiver sido prescrito ao seu filho, por favor tenha em atenção de que toda a informação contida neste folheto é dirigida a ele (neste caso por favor leia “para o seu filho” em vez de “para si”).

1. O que é Aptivus e para que é utilizado

Aptivus contém a substância ativa tipranavir. Pertence a um grupo de medicamentos denominados inibidores da protease e é utilizado no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Aptivus bloqueia uma enzima chamada protease, que está envolvida na reprodução do VIH. Quando a enzima é bloqueada, o vírus não se reproduz normalmente, retardando a infeção. Deve tomar Aptivus em associação com:

- ritonavir em dose baixa (isto ajuda o Aptivus a atingir níveis suficientemente elevados no seu sangue)
- outros medicamentos para o VIH. O seu médico, juntamente consigo, irá decidir quais os outros medicamentos que deverá tomar. Isto dependerá de, por exemplo:
 - quais os outros medicamentos que já tomou para o VIH
 - quais os medicamentos a que o seu VIH é resistente. Se o seu VIH é resistente a alguns medicamentos para o VIH, isto significa que o medicamento não vai funcionar tão bem, ou não vai funcionar de todo.

Aptivus é especificamente utilizado para o tratamento de VIH resistente à maioria dos outros inibidores da protease. Antes de iniciar o tratamento, o seu médico terá recolhido amostras de sangue para testar a resistência do seu VIH. Estes testes terão confirmado que o VIH no seu sangue é resistente à maioria dos outros inibidores da protease. Por este motivo, o tratamento com Aptivus é adequado para si. Não deve tomar Aptivus se nunca recebeu anteriormente terapêutica antirretroviral ou se tem outras opções antirretrovirais disponíveis.

Aptivus cápsulas moles é indicado para:

- adolescentes com 12 ou mais anos de idade
- adultos

2. O que precisa de saber antes de tomar Aptivus

Deve tomar Aptivus em combinação com ritonavir em dose baixa e outros medicamentos antirretrovirais. É por isso importante que conheça também estes medicamentos. Deve por isso ler cuidadosamente os Folhetos Informativos de ritonavir e dos seus outros medicamentos antirretrovirais. Se tiver outras questões sobre o ritonavir ou sobre os outros medicamentos que lhe são prescritos, consulte o seu médico ou farmacêutico.

Não tome Aptivus:

- se é alérgico ao tipranavir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se sofre de problemas hepáticos (de fígado) moderados ou graves. O seu médico irá recolher uma amostra de sangue para testar como é que o seu fígado está a funcionar (a sua função hepática). Dependendo da sua função hepática, poderá ter que atrasar ou suspender o tratamento com Aptivus
- se estiver atualmente a tomar produtos contendo:
 - rifampicina (usada para tratar a tuberculose)
 - cisaprida (usada para tratar problemas do estômago)
 - pimozida ou sertindol (usados para tratar a esquizofrenia)
 - quetiapina (usada para tratar a esquizofrenia, doença bipolar e problemas de depressão major)
 - lurasidona (usada para tratar a esquizofrenia)
 - triazolam ou midazolam oral (administrado pela boca). Estes medicamentos são usados para tratar a ansiedade ou distúrbios do sono
 - derivados ergolínicos (usados para tratar dores de cabeça)
 - astemizol ou terfenadina (usados para tratar alergias ou febre dos fenos)
 - sinvastatina ou lovastatina (usadas para reduzir o colesterol no sangue)
 - amiodarona, bepridilo, flecainida, propafenona ou quinidina (usados para tratar perturbações cardíacas)
 - metoprolol (usado para tratar a insuficiência cardíaca)
 - alfuzosina e sildenafil (quando usados para tratar uma rara disfunção dos vasos sanguíneos caracterizada por aumentar a pressão na artéria pulmonar).
 - colchicina (quando utilizada para tratar crises de gota em doentes com doenças do rim ou do fígado).

Não tome produtos contendo Hiperião (um remédio à base de plantas para a depressão). Isto poderá impedir que o Aptivus funcione adequadamente.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico antes de tomar Aptivus.

Informe o seu médico caso sofra de:

- hemofilia tipo A ou B
- diabetes
- doença do fígado.

Se tem:

- valores elevados nos testes da função hepática,
- infeção por hepatite B ou C

está em risco aumentado de sofrer danos hepáticos (no fígado) graves e potencialmente fatais, enquanto tomar Aptivus. O seu médico irá monitorizar a sua função hepática, através de análises ao sangue, antes e durante o tratamento com Aptivus. Se sofrer de doença hepática ou hepatite, o seu médico decidirá se necessita de realizar mais testes. Deve informar o seu médico o mais rapidamente possível se notar sinais ou sintomas de hepatite:

- febre

- mau estar (sentir-se geralmente mal)
- náuseas (dor de estômago)
- vômitos
- dor abdominal
- cansaço
- icterícia (amarelamento da pele ou dos globos oculares)

Aptivus não é uma cura para a infecção por VIH:

Deve saber que pode continuar a contrair infeções e outras doenças associadas à infecção por VIH. Por conseguinte, deve manter-se em contacto regular com o seu médico. Poderá continuar a transmitir o VIH enquanto toma este medicamento, apesar de se reduzir o risco com uma terapêutica antirretroviral eficaz. Converse com o seu médico sobre as precauções necessárias para evitar que infete outras pessoas.

Erupção cutânea (rash):

Erupção cutânea ligeira a moderada, incluindo:

- urticária
- erupção cutânea com ou sem relevo
- sensibilidade ao sol

foi notificada em aproximadamente 1 em 10 doentes a receber Aptivus. Alguns doentes que desenvolveram erupção cutânea também tiveram:

- dor nas articulações ou rigidez
- estreitamento na garganta
- comichão generalizada

Nalguns doentes com infecção por VIH avançada (SIDA) e história de infecção oportunista, os sinais e sintomas de inflamação de infeções prévias podem ocorrer logo após o início do tratamento anti-VIH. Acredita-se que estes sintomas se devam a uma melhoria da resposta imunitária do organismo, permitindo-lhe combater infeções que tenham estado presentes sem sintomas óbvios. Se notar quaisquer sintomas de infeção (por exemplo febre, nódulos linfáticos aumentados), contacte o seu médico imediatamente.

Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças auto-imunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de começar a tomar os medicamentos para o tratamento da sua infeção pelo VIH. As doenças auto-imunes podem ocorrer vários meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o seu médico imediatamente para procurar o tratamento necessário.

Contacte o seu médico caso sinta desmaios ou tenha sensação de batimentos cardíacos anormais. Aptivus em combinação com ritonavir em dose baixa pode causar alterações no seu ritmo cardíaco e na atividade elétrica do seu coração. Estas alterações podem ser observadas num ECG (eletrocardiograma).

Problemas ósseos: Alguns doentes em terapêutica antirretroviral combinada podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo provocada por falta de afluxo de sangue ao osso). A duração da terapêutica antirretroviral combinada, a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado, entre outros, podem ser alguns dos inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Por favor informe o seu médico se notar qualquer um destes sintomas.

Crianças

Aptivus cápsulas moles não deve ser usado por crianças com menos de 12 anos de idade.

Idosos

Se tiver mais de 65 anos o seu médico irá prescrever-lhe Aptivus cápsulas moles com precaução e vigiará cuidadosamente a sua terapêutica. O Tipranavir foi utilizado num número limitado de doentes com 65 ou mais anos de idade.

Outros medicamentos e Aptivus

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Isto é **muito importante**. Se tomar outros medicamentos simultaneamente com Aptivus e ritonavir, isto pode aumentar ou diminuir os efeitos destes medicamentos. Estes efeitos são chamados de interações, e podem levar a efeitos secundários graves, ou prevenir o controlo adequado de outras situações clínicas que possa ter.

Interações com outros medicamentos para o VIH:

- etravirina pertence à classe de medicamentos para o VIH chamados Análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (ITRNNs). Não é recomendada a toma de Aptivus com etravirina.
- abacavir e zidovudina. Estes pertencem à classe de medicamentos para o VIH chamados inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa. O seu médico apenas lhe irá prescrever abacavir e zidovudina se não for possível tomar outro inibidor nucleosídeo da transcriptase reversa.
- didanosina: Se estiver a tomar didanosina, comprimidos gastro-resistentes, esta deve ser tomada com pelo menos duas horas de intervalo, antes ou depois, de Aptivus
- emtricitabina. Se está a tomar emtricitabina, a sua função renal deve ser avaliada antes de iniciar o tratamento com Aptivus.
- rilpivirina: Se está a tomar rilpivirina, o seu médico irá monitorizá-lo.
- Inibidores da protease: Tomar Aptivus, pode causar uma elevada diminuição dos níveis sanguíneos de outros inibidores da protease do VIH. Por exemplo, os inibidores da protease amprenavir, atazanavir, lopinavir e saquinavir irão ser diminuídos. Tomar Aptivus com atazanavir, pode causar um elevado aumento nos níveis sanguíneos de Aptivus e ritonavir. O seu médico ponderará cuidadosamente a possibilidade de lhe receitar combinações de Aptivus e inibidores da protease.

Outros medicamentos com os quais Aptivus pode interagir, incluindo:

- contraceptivos orais/terapêutica de substituição hormonal (THS): Se está a tomar o comprimido contraceptivo para evitar uma gravidez, deverá utilizar um método contraceptivo alternativo ou um tipo diferente de contraceção (por exemplo, um método de barreira como os preservativos). Geralmente não se recomenda tomar Aptivus com ritonavir, juntamente com contraceptivos orais ou terapia hormonal de substituição. Deve consultar o seu médico se deseja continuar a tomar contraceptivos orais ou terapêutica de substituição hormonal (THS). Se estiver a tomar contraceptivos orais ou terapêutica de substituição hormonal (THS), tem uma maior probabilidade de desenvolver erupção cutânea enquanto toma Aptivus. Se ocorrer erupção cutânea, é geralmente ligeira a moderada. Deve falar com o seu médico, pois pode ter de interromper temporariamente o uso de Aptivus ou o seu contraceptivo oral ou terapia hormonal de substituição.

- carbamazepina, fenobarbital e fenitoína (utilizados para tratar a epilepsia). Estes podem diminuir a efetividade de Aptivus.
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (medicamentos utilizados para causar ou manter uma ereção). Se tomar sildenafil e vardenafil com Aptivus, os seus efeitos são prováveis de aumentar. Não lhe deverá ser prescrito tadalafil até que esteja a tomar Aptivus por 7 ou mais dias.
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (inibidores da bomba de protões utilizados para reduzir a produção de ácido gástrico)
- metronidazol (utilizado para tratar infeções)
- dissulfiram (utilizado para tratar a dependência alcoólica)
- buprenorfina/naloxona (medicamentos usados para tratar dor severa)
- ciclosporina, tacrolimus, sirolimus (usados para prevenir a rejeição de órgãos (para suprimir o sistema imunitário))
- varfarina (usada para tratar e prevenir trombozes)
- digoxina (usada para tratar arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca)
- medicamentos antifúngicos incluindo fluconazol, itraconazol, cetoconazol ou voriconazol

Os medicamentos seguintes não são recomendados:

- fluticasona (utilizada para tratar a asma)
- atorvastatina (utilizada para reduzir o colesterol)
- salmeterol (usado para o controlo a longo termo da asma, prevenção do broncospasmo na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica - DPOC)
- bosentano (usado para tratar a hipertensão arterial pulmonar)
- halofantrina ou lumefantrina (usadas para tratar a malária)
- tolterodina (usada para tratar a bexiga hiperativa (com sintomas de frequência ou urgência urinária ou incontinência))
- boceprevir e telaprevir (usados para tratar a Hepatite C)
- cobicistato e produtos contendo cobicistato (usado para aumentar a eficácia dos medicamentos para o VIH)

Aptivus pode levar à perda de efetividade de alguns medicamentos, incluindo:

- metadona, meperidina (petidina), utilizados como substitutos da morfina.

O seu médico pode ter de aumentar ou diminuir a dose de outros medicamentos que esteja a tomar em conjunto com Aptivus. Exemplos destes medicamentos são:

- rifabutina e claritromicina (antibióticos)
- teofilina (utilizado para tratar a asma),
- desipramina, trazodona e bupropiona (utilizados para tratar a depressão; a bupropiona é também utilizada para a cessação tabágica)
- midazolam (quando administrado por via injetável); midazolam é um sedativo utilizado para tratar a ansiedade e ajudá-lo a dormir
- rosuvastatina ou pravastatina (usadas para baixar o colesterol no sangue)
- colchicina (usada para tratar crises de gota em doentes com função renal e hepática normal).

Se estiver a tomar antiácidos à base de alumínio e magnésio (usados para tratar a dispepsia/refluxo gastroesofágico), o intervalo de tempo entre a toma de Aptivus e do antiácido deve ser pelo menos de duas horas.

Informe o seu médico se está a tomar medicamentos para tornar o sangue mais fluído ou se está a tomar vitamina E. O seu médico pode desejar considerar certas medidas de precaução em determinadas circunstâncias.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento. Não está estabelecido quando é que Aptivus pode ser utilizado de forma segura durante a gravidez. Não deve amamentar, pois o bebé pode ficar

infetado pelo VIH através do leite materno. Ver também a secção 2, em “contracetivos orais/terapêutica de substituição hormonal (TSH)”.
Aptivus contém quantidades muito pequenas de álcool (ver *Aptivus cápsulas contém etanol*).

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos secundários de Aptivus podem afetar a capacidade de conduzir veículos ou utilizar máquinas (por exemplo, vertigens e sonolência). Se o afetar, não deverá conduzir ou utilizar máquinas.

Aptivus cápsulas contém etanol, são ricinoleato de macroglicerilo e sorbitol (E420)

Aptivus contém 7 % de etanol (álcool), i.e. até 200 mg por dose, o equivalente a 8 ml de cerveja ou a menos de 4 ml de vinho. Prejudicial para quem sofre de alcoolismo. Para ter em consideração em mulheres grávidas ou a amamentar, crianças e grupos de risco tal como doentes com doença hepática ou epilepsia.

Aptivus também contém ricinoleato de macroglicerilo, que pode causar mal-estar no estômago e diarreia.

Este medicamento contém sorbitol. Se o seu médico alguma vez lhe disse que tem intolerância a alguns açúcares, contacte o seu médico antes de tomar este medicamento.

3. Como tomar Aptivus

Tome este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas. Deve tomar Aptivus em conjunto com ritonavir.

A dose recomendada para um adulto ou um adolescente com 12 ou mais anos de idade é:

- 500 mg (2 cápsulas de 250 mg) de Aptivus, em conjunto com
 - 200 mg (2 cápsulas de 100 mg) de ritonavir,
- duas vezes por dia, com alimentos.

Uso oral.

As cápsulas de Aptivus devem ser tomadas com alimentos.

Tome sempre este medicamento em associação com outros antirretrovirais. Deverá cumprir as instruções constantes dos folhetos incluídos nas embalagens desses medicamentos.

O tratamento com Aptivus deve ser mantido de acordo com o que o seu médico assistente lhe disser.

Se tomar mais Aptivus do que deveria

Informe o seu médico o mais rapidamente possível se tomar mais do que a dose prescrita de Aptivus.

Caso se tenha esquecido de tomar Aptivus

Se falhar uma toma de Aptivus ou ritonavir em mais de 5 horas, espere e posteriormente tome a dose seguinte de Aptivus e ritonavir na altura habitual. Se falhar uma toma de Aptivus e/ou ritonavir em menos de 5 horas, tome essa dose imediatamente. Posteriormente, tome a dose seguinte de Aptivus e ritonavir na altura habitual.

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar.

Se parar de tomar Aptivus

Foi demonstrado que a toma de todas as doses nas alturas apropriadas:

- aumenta grandemente a eficácia do seu regime de combinação de medicamentos antirretrovirais
- reduz a probabilidade do seu VIH se tornar resistente aos seus medicamentos antirretrovirais

Consequentemente, é importante que continue a tomar corretamente Aptivus, como acima descrito. NÃO pare de tomar Aptivus, a não ser por indicação do seu médico.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O seu médico realizará testes para determinar estas alterações.

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Pode ser difícil distinguir as diferenças entre:

- efeitos secundários causados por Aptivus
- efeitos secundários causados por outros medicamentos que esteja a tomar
- complicações da infeção por VIH.

Por este motivo, é muito importante que comunique ao seu médico quaisquer alterações do seu estado de saúde.

Efeitos secundários graves associados com Aptivus:

- Anomalias da função hepática
 - Hepatite e fígado gordo
 - Descompensação hepática. Esta pode levar à morte.
 - Aumento dos níveis sanguíneos de bilirrubina (um produto de degradação da hemoglobina)Deve informar o seu médico se notar:
 - Perda de apetite
 - Náuseas (dor de estômago)
 - Vômitos e/ou icteríciaque podem ser sintomas de problemas no fígado.
- Hemorragias
 - *Hemorragia cerebral. Esta pode resultar em incapacidade permanente ou morte, e ocorreu em alguns doentes tratados com Aptivus, em ensaios clínicos. Na maioria destes doentes, a hemorragia pode ter tido outras causas. Por exemplo, tinham outras situações clínicas ou estavam a receber outros medicamentos que podem ter causado a hemorragia.

Efeitos secundários possíveis:

Muito frequentes: podem afetar mais de 1 pessoa em 10

- Diarreia
- Náuseas (dor de estômago)

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- Vômitos
- Dor abdominal (dor de barriga)
- Flatulência (quando libertar gases com mais frequência)
- Cansaço
- Dor de cabeça
- Ligeiras erupções cutâneas (*rash*), como por exemplo, urticária ou pequenas manchas vermelhas, com ou sem relevo

- Aumento dos níveis de lípidos (gorduras) do sangue
- Dispepsia (indigestão, azia)

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- Diminuição dos glóbulos vermelhos e dos glóbulos brancos
- Diminuição das plaquetas
- Reações alérgicas (hipersensibilidade)
- Diminuição do apetite
- Diabetes
- Aumento dos níveis sanguíneos de açúcar
- Aumento dos níveis sanguíneos de colesterol
- Insônia e outras perturbações do sono
- Sonolência
- Tonturas
- Dormência e/ou formigamento e/ou dor nos pés ou mãos
- Dificuldades respiratórias
- Azia
- Inflamação do pâncreas
- Inflamação da pele
- Comichão
- Câibra muscular
- Dor muscular
- Mau funcionamento do rim
- Sintomas gripais (sensação geral de doença)
- Febre
- Perda de peso
- Aumento dos níveis da enzima amilase pancreática do sangue
- Aumento da atividade enzimática do fígado
- Hepatite com lesão das células do fígado devido à influência de uma toxina

Raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- Falência do fígado (incluindo resultado fatal)
- Hepatite
- Fígado gordo
- Níveis aumentados de bilirrubina (um produto da degradação da hemoglobina) do sangue
- Desidratação (quando o corpo não tem água suficiente)
- Emagrecimento do rosto
- Hemorragia no cérebro* (ver acima)
- Aumento dos níveis sanguíneos da enzima lipase pancreática.

Informação adicional sobre possíveis efeitos secundários relacionados com o tratamento de combinação antirretroviral:

- Hemorragias
 - Aumento das hemorragias. Se tem hemofilia de tipo A e B, pode ter um aumento das hemorragias. Estas podem ser na pele ou articulações. Caso lhe aconteça um aumento das hemorragias, consulte imediatamente o seu médico.

Doenças musculares

Há relatos de dor, sensibilidade ou fraqueza musculares. Isto ocorre sobretudo quando Aptivus ou outros inibidores da protease, são administrados em associação com análogos nucleósidos. Em raras ocasiões estas doenças musculares foram graves, envolvendo rutura do tecido muscular (rabdomiólise).

Efeitos secundários adicionais em crianças e adolescentes

Os efeitos secundários mais frequentes foram no geral muito semelhantes aos descritos para os adultos. Vômitos, erupção cutânea (rash) e febre, foram observados mais frequentemente em crianças do que em adultos.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)*. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Aptivus

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Após a abertura do frasco, o seu conteúdo tem de ser utilizado em 60 dias (conservar abaixo de 25°C). Deve anotar a data de abertura do frasco no rótulo ou na embalagem exterior.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Aptivus

- A substância ativa é tipranavir. Cada cápsula mole contém 250 mg de tipranavir.
- Os outros ingredientes são ricinoleato de macrogolglicerilo, etanol (álcool), mono/diglicéridos de ácido caprílico/cáprico, propilenoglicol, água purificada, trometamol e galhato de propilo. A cápsula é formada por gelatina, óxido de ferro vermelho, propilenoglicol, água purificada, 'mistura sorbitol glicerina especial' (d-sorbitol, 1,4-sorbitano, manitol e glicerina) e dióxido de titânio. A tinta de impressão preta contém propilenoglicol, óxido de ferro preto, ftalato de acetato de polivinilo, macrogol e hidróxido de amónio.

Qual o aspeto de Aptivus e conteúdo da embalagem

Aptivus cápsulas são cápsulas de gelatina mole, cor-de-rosa, oblongas, com TPV 250 impresso a preto. Cada cápsula de Aptivus contém 250 mg da substância ativa tipranavir. Aptivus é fornecido em frascos com 120 cápsulas.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173

D-55216 Ingelheim am Rhein
Alemanha

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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 filiaa
Tel: +372 6128000

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 8900

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.zo.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

Este folheto foi revisto pela última vez em {data}.

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA): <http://www.ema.europa.eu>

Folheto informativo: Informação para o utilizador

Aptivus 100 mg/ml solução oral

tipranavir

Leia atentamente este folheto antes do seu filho começar a tomar este medicamento, pois contém informação importante para o seu filho.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o médico ou farmacêutico do seu filho.
- Este medicamento foi receitado apenas para o seu filho. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença que o seu filho.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o médico ou farmacêutico do seu filho. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Aptivus e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes do seu filho tomar Aptivus
3. Como tomar Aptivus
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Aptivus
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Aptivus e para que é utilizado

Aptivus contém a substância ativa tipranavir. Pertence a um grupo de medicamentos denominados inibidores da protease e é utilizado no tratamento da infeção pelo Vírus da Imunodeficiência Humana (VIH). Aptivus bloqueia uma enzima chamada protease, que está envolvida na reprodução do VIH. Quando a enzima é bloqueada, o vírus não se reproduz normalmente, retardando a infeção.. O seu filho deve tomar Aptivus em associação com:

- ritonavir em dose baixa (o que ajuda a que o Aptivus atinja níveis suficientemente elevados no sangue do seu filho)
- outros medicamentos VIH. O médico do seu filho, juntamente consigo, irá decidir quais os outros medicamentos que ele deverá tomar. Isto dependerá de, por exemplo:
 - quais os outros medicamentos que o seu filho já tomou para o VIH
 - quais os medicamentos a que o VIH do seu filho é resistente. Se o seu VIH é resistente a alguns medicamentos para o VIH, isto significa que o medicamento não vai funcionar tão bem, ou não vai funcionar de todo.

Aptivus é especificamente utilizado para o tratamento de VIH resistente à maioria dos outros inibidores da protease. Antes de iniciar o tratamento, o médico do seu filho terá recolhido amostras de sangue para testar a resistência do VIH do seu filho. Estes testes terão confirmado que o VIH no sangue do seu filho é resistente à maioria dos outros inibidores da protease. O tratamento com Aptivus é assim apropriado para o seu filho. O seu filho não deve tomar Aptivus se nunca recebeu previamente terapêutica antirretroviral ou se tem outras opções antirretrovirais disponíveis.

Aptivus solução oral é indicado para:

- crianças dos 2 aos 12 anos de idade

2. O que precisa de saber antes do seu filho tomar Aptivus

O seu filho deve tomar Aptivus em combinação com ritonavir em dose baixa e outros medicamentos antirretrovirais. É por isso importante que conheça também estes medicamentos. Deve por isso ler cuidadosamente os Folhetos Informativos de ritonavir e dos outros medicamentos antirretrovirais do seu filho. Se tiver outras questões sobre o ritonavir ou sobre os outros medicamentos que são prescritos ao seu filho, consulte o médico ou farmacêutico do seu filho.

Não administre Aptivus:

- se o seu filho é alérgico ao tipranavir ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6)
- se o seu filho sofre de problemas hepáticos (de fígado) moderados ou graves. O médico do seu filho irá recolher uma amostra de sangue para testar como é que o fígado do seu filho está a funcionar (a função hepática do seu filho). Dependendo da função hepática do seu filho, ele poderá ter que atrasar ou suspender o tratamento com Aptivus
- se o seu filho estiver atualmente a tomar produtos contendo:
 - rifampicina (usada para tratar a tuberculose)
 - cisaprida (usada para tratar problemas do estômago)
 - pimozida ou sertindole (usados para tratar a esquizofrenia)
 - quetiapina (usada para tratar a esquizofrenia, doença bipolar e problemas de depressão major)
 - lurasidona (usada para tratar a esquizofrenia)
 - triazolam ou midazolam oral (administrado pela boca). Estes medicamentos são usados para tratar a ansiedade ou distúrbios do sono
 - derivados ergolínicos (usados para tratar dores de cabeça)
 - astemizol ou terfenadina (usados para tratar alergias ou febre dos fenos)
 - sinvastatina ou lovastatina (usadas para reduzir o colesterol no sangue)
 - amiodarona, bepridilo, flecainida, propafenona ou quinidina (usados para tratar perturbações cardíacas)
 - metoprolol (usado para tratar a insuficiência cardíaca)
 - alfuzosina e sildenafil (quando usados para tratar uma rara disfunção dos vasos sanguíneos caracterizada por aumentar a pressão na artéria pulmonar)
 - colchicina (quando utilizada para tratar crises de gota em doentes com doenças do rim ou do fígado).

O seu filho não deve tomar produtos contendo Hipericão (um remédio à base de plantas para a depressão). Isto poderá impedir que o Aptivus funcione adequadamente.

Advertências e precauções

Fale com o seu médico ou farmacêutico do seu filho antes de lhe dar Aptivus.

Informe o médico do seu filho caso ele sofra de:

- hemofilia tipo A ou B
- diabetes
- doença do fígado.

Se o seu filho tem:

- valores elevados nos testes da função hepática,
- infeção por hepatite B ou C

o seu filho está em risco aumentado de sofrer danos hepáticos (no fígado) graves e potencialmente fatais, enquanto tomar Aptivus. O médico do seu filho irá monitorizar a função hepática do seu filho, através de análises ao sangue, antes e durante o tratamento com Aptivus. Se o seu filho sofrer de doença hepática ou hepatite, o médico do seu filho decidirá se ele necessita de realizar mais testes. Deve informar o médico do seu filho o mais rapidamente possível se notar que o seu filho tem sinais ou sintomas de hepatite:

- febre
- mau estar (sentir-se geralmente mal)
- náuseas (dor de estômago)
- vômitos
- dor abdominal
- cansaço
- icterícia (amarelamento da pele ou dos globos oculares)

Aptivus não é uma cura para a infecção por VIH:

Deve saber que o seu filho pode continuar a contrair infeções e outras doenças associadas à infecção por VIH. Por conseguinte, deve manter-se em contacto regular com o médico do seu filho. O seu filho poderá continuar a transmitir o VIH enquanto toma este medicamento, apesar de se reduzir o risco com uma terapêutica antirretroviral eficaz. Converse com o seu médico do seu filho sobre as precauções necessárias para evitar que infete outras pessoas.

Erupção cutânea (rash):

Erupção cutânea ligeira a moderada, incluindo:

- urticária
- erupção cutânea com ou sem relevo
- sensibilidade ao sol

foi notificada em aproximadamente 1 em 10 doentes a receber Aptivus. Alguns doentes que desenvolveram erupção cutânea também tiveram:

- dor nas articulações ou rigidez
- estreitamento na garganta
- comichão generalizada

Nalguns doentes com infecção por VIH avançada (SIDA) e história de infecção oportunista, os sinais e sintomas de inflamação de infeções prévias podem ocorrer logo após o início do tratamento anti-VIH. Acredita-se que estes sintomas se devam a uma melhoria da resposta imunitária do organismo, permitindo-lhe combater infeções que tenham estado presentes sem sintomas óbvios. Se notar quaisquer sintomas de infeção (por exemplo febre, nódulos linfáticos aumentados), contacte o médico do seu filho imediatamente.

Adicionalmente às infeções oportunistas, as doenças auto-imunes (uma condição que ocorre quando o sistema imunitário ataca tecidos corporais saudáveis) também podem ocorrer depois de o seu filho começar a tomar os medicamentos para o tratamento da infeção pelo VIH do seu filho. As doenças auto-imunes podem ocorrer vários meses após o início do tratamento. Se notar quaisquer sintomas de infeção ou outros sintomas como fraqueza muscular, fraqueza a começar nas mãos e nos pés e dirigindo-se em direção ao tronco, palpitações, tremores ou hiperatividade, informe o médico do seu filho imediatamente para procurar o tratamento necessário.

Contacte o médico do seu filho caso o seu filho sinta desmaios ou tenha sensação de batimentos cardíacos anormais. Aptivus em combinação com ritonavir em dose baixa pode causar alterações no ritmo cardíaco e na atividade elétrica do coração do seu filho. Estas alterações podem ser observadas num ECG (eletrocardiograma).

Problemas ósseos: Alguns doentes em terapêutica antirretroviral combinada podem desenvolver uma doença óssea chamada osteonecrose (morte do tecido ósseo provocada por falta de fluxo de sangue ao osso). A duração da terapêutica antirretroviral combinada, a utilização de corticosteroides, o consumo de álcool, a imunossupressão grave, um índice de massa corporal aumentado, entre outros, podem ser alguns dos inúmeros fatores de risco para o desenvolvimento desta doença. Os sinais de osteonecrose são rigidez, mal-estar e dores nas articulações (especialmente na anca, joelho e ombro) e dificuldade de movimentos. Por favor informe o médico do seu filho se notar qualquer um destes sintomas.

Crianças e adolescentes

Aptivus não deve ser usado em crianças com menos de 2 anos de idade nem em adolescentes com 12 ou mais anos de idade.

Aptivus solução oral contém vitamina E. O seu filho não deve tomar quaisquer suplementos de vitamina E adicionais.

Outros medicamentos e Aptivus

Informe o médico ou farmacêutico do seu filho se ele estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos, incluindo medicamentos obtidos sem receita médica.

Isto é **muito importante**. Se o seu filho tomar outros medicamentos simultaneamente com Aptivus e ritonavir, isto pode aumentar ou diminuir os efeitos destes medicamentos. Estes efeitos são chamados de interações, e podem levar a efeitos secundários graves, ou evitar o controlo adequado de outras situações clínicas que o seu filho possa ter.

Interações com outros medicamentos para o VIH:

- etravirina pertence à classe de medicamentos para o VIH chamados Análogos não nucleosídeos inibidores da transcriptase reversa (ITRNNs). Não é recomendada a toma de Aptivus com etravirina.
- abacavir e zidovudina. Estes pertencem à classe de medicamentos para o VIH chamados inibidores nucleosídeos da transcriptase reversa (INTRs). O médico do seu filho apenas lhe irá prescrever abacavir e zidovudina se o seu filho não puder tomar outros INTRs.
 - didanosina: Se o seu filho estiver a tomar didanosina em comprimidos gastro-resistentes, deve tomá-los com pelo menos duas horas de intervalo, antes ou depois de Aptivus
 - emtricitabina. Se o seu filho está a tomar emtricitabina, a função renal do seu filho deve ser avaliada antes de iniciar o tratamento com Aptivus.
 - rilpivirina: Se está a tomar rilpivirina, o seu médico irá monitorizá-lo.
- Inibidores da protease (IPs): Tomar Aptivus, pode causar uma elevada diminuição dos níveis sanguíneos de outros inibidores da protease do VIH. Por exemplo, os inibidores da protease amprenavir, atazanavir, lopinavir e saquinavir irão ser diminuídos. Tomar Aptivus com atazanavir, pode causar um elevado aumento nos níveis sanguíneos de Aptivus e ritonavir. O médico do seu filho irá ponderar cuidadosamente a possibilidade de lhe receitar combinações de Aptivus e estes inibidores da protease.

Outros medicamentos com os quais Aptivus pode interagir, incluem:

- contraceptivos orais/ terapêutica hormonal de substituição (THS): Se a sua filha está a tomar o comprimido contraceptivo para evitar uma gravidez, deverá utilizar um método contraceptivo alternativo ou um tipo diferente de contraceção (por exemplo, um método de barreira como os preservativos). Geralmente não se recomenda tomar Aptivus com ritonavir, juntamente com contraceptivos orais ou terapêutica hormonal de substituição (THS). Deve consultar o médico da sua filha se ela deseja continuar a tomar contraceptivos orais ou THS. Se a sua filha estiver a tomar contraceptivos orais ou THS, tem uma maior probabilidade de desenvolver erupção cutânea enquanto toma Aptivus. Se ocorrer erupção cutânea, esta é geralmente ligeira a moderada. Deve falar com o médico da sua filha, pois ela pode ter de interromper temporariamente o uso de Aptivus ou do contraceptivo oral ou terapia hormonal de substituição.
- carbamazepina, fenobarbital e fenitoína (usados para tratar a epilepsia). Estes podem diminuir a efetividade de Aptivus.
- sildenafil, vardenafil, tadalafil (medicamentos utilizados para causar e manter uma ereção). Os efeitos do sildenafil e do vardenafil poderão aumentar se tomados juntamente com Aptivus. Tadalafil não deve ser prescrito até que o Aptivus esteja a ser tomado por 7 ou mais dias.

- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (inibidores da bomba de prótons usados para reduzir a produção de ácido gástrico)
- metronidazol (usado para tratar infecções)
- dissulfiram (usado para tratar a dependência alcoólica)
- buprenorfina/naloxona (medicamentos usados para tratar dor severa)
- ciclosporina, tacrolimus, sirolimus (usados para prevenir a rejeição de órgãos (para suprimir o sistema imunitário))
- varfarina (usada para tratar e prevenir trombozes)
- digoxina (usada para tratar arritmias cardíacas e insuficiência cardíaca)
- medicamentos antifúngicos incluindo fluconazol, itraconazol, cetoconazol ou voriconazol

Os seguintes medicamentos não são recomendados:

- fluticasona (usada para tratar a asma)
- atorvastatina (usada para reduzir o colesterol no sangue)
- salmeterol (usado para o controlo a longo termo da asma, prevenção do broncospasma na Doença Pulmonar Obstrutiva Crónica - DPOC)
- bosentano (usado para tratar a hipertensão arterial pulmonar)
- halofantrina ou lumefantrina (usadas para tratar a malária)
- tolterodina (usada para tratar a bexiga hiperativa (com sintomas de frequência ou urgência urinária ou incontinência))
- boceprevir e telaprevir (usados para tratar a Hepatite C)
- cobicistato e produtos contendo cobicistato (usado para aumentar a eficácia dos medicamentos para o VIH).

Aptivus pode levar à perda de efetividade de alguns medicamentos, incluindo:

- metadona, meperidina (petidina), usados como substitutos da morfina.

O médico do seu filho pode ter que aumentar ou diminuir a dose de outros medicamentos que ele esteja a tomar juntamente com Aptivus. Alguns exemplos incluem:

- rifabutina e claritromicina (antibióticos)
- teofilina (usada para tratar a asma)
- desipramina, trazodona e bupropiona (usados para tratar a depressão; a bupropiona é também usada para a cessação tabágica)
- midazolam (quando administrado por injeção); midazolam é um sedativo usado para tratar a ansiedade e para ajudar o seu filho a dormir
- rosuvastatina ou pravastatina (usadas para baixar o colesterol no sangue)
- colchicina (usada para tratar crises de gota em doentes com função renal e hepática normal).

Se o seu filho estiver a tomar antiácidos à base de alumínio e magnésio (usados para tratar a dispepsia/refluxo gastroesofágico), o intervalo de tempo entre a toma de Aptivus e do antiácido deve ser pelo menos de duas horas

Informe o médico do seu filho se ele está a receber medicamentos para tornar o sangue mais fluído ou se está a tomar vitamina E. O médico do seu filho pode desejar considerar certas medidas de precaução em determinadas circunstâncias.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se a sua filha está grávida ou a amamentar, se pensa que a sua filha pode estar grávida ou planeia engravidar, consulte o médico ou farmacêutico da sua filha antes de lhe dar este medicamento. Não se sabe se o Aptivus pode ser usado com segurança durante a gravidez. A sua filha não deve amamentar uma vez que é possível que o bebé possa ficar infetado com o VIH através do leite materno. Ver também a secção 2, sob “Contracetivos orais/ terapêutica hormonal de substituição (THS)”.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Alguns dos efeitos adversos de Aptivus podem afetar a capacidade do seu filho para conduzir veículos ou utilizar máquinas (ex. tonturas e sonolência). Se isto acontecer, o seu filho não deve conduzir veículos ou utilizar máquinas.

3. Como tomar Aptivus

O seu filho deve tomar este medicamento exatamente como indicado pelo médico. Fale com o médico ou farmacêutico do seu filho se tiver dúvidas. O seu filho deve tomar Aptivus em conjunto com ritonavir.

Aptivus solução oral deve ser tomado com alimentos.

A dose habitual para crianças, dos 2 aos 12 anos de idade, será calculada pelo seu médico. Esta será baseada na área de superfície corporal da criança, em metros quadrados. A dose para crianças não deve exceder 5 ml (500 mg) duas vezes ao dia com alimentos. Assegure-se que o médico do seu filho o informa claramente de qual deverá ser a dose correta para o seu filho. Deve medir a dose exata utilizando a seringa de medição e o adaptador fornecidos, tal como se segue:

1. Verifique que a solução oral é límpida (ver abaixo).
2. Abra o frasco pressionando a tampa para baixo e rodando-a na direção contrária à dos ponteiros de relógio.
3. Remova a tampa da seringa oral que cobre a ponta da seringa (a tampa não estará colocada quando a seringa é utilizada pela primeira vez).
4. Insira a seringa oral no adaptador localizado no gargalo do frasco. Certifique-se que a seringa oral está bem inserida. O volume máximo que consegue retirar de uma só vez é 5 ml (equivalente a 500 mg de tipranavir), o que corresponde à dose única máxima para uma criança com ASC (área de superfície corporal) $> 1,33 \text{ m}^2$.
5. Vire o frasco para baixo e retire cuidadosamente a quantidade requerida de Aptivus solução oral.
6. Esvazie cuidadosamente a solução oral de Aptivus da seringa para a boca do seu filho.
7. Após utilizar a seringa oral, volte a colocar a tampa na mesma.

Antes de dar Aptivus ao seu filho deve verificar que a solução oral é límpida. Podem ver-se cristais, assemelhando-se a uma fina camada de papel no fundo do frasco, quando este se encontra armazenado na vertical. Podem existir outras partículas no fundo do frasco. Uma pequena quantidade de cristais não afeta a potência ou segurança do medicamento do seu filho.

Deve devolver o frasco ao médico ou farmacêutico do seu filho para substituição, o mais rapidamente possível, se:

- existir mais do que uma fina camada de cristais no fundo do frasco, ou
- não tem certeza acerca da quantidade de cristais que vê, ou
- são visíveis outras partículas.

Até substituir o frasco, por favor continue a dar ao seu filho a dose habitual de Aptivus solução oral.

O seu filho terá sempre que tomar Aptivus em combinação com outros medicamentos antirretrovirais. Deve seguir as instruções para estes medicamentos indicadas nos respetivos Folhetos Informativos.

O seu filho deve manter o tratamento com Aptivus de acordo com as indicações do médico. Aos 12 anos de idade, as crianças tratadas com Aptivus devem mudar da solução oral para as cápsulas.

Se o seu filho tomar mais Aptivus do que deveria

Informe o médico do seu filho o mais rapidamente possível se ele tomar mais do que a dose prescrita de Aptivus.

Caso o seu filho se tenha esquecido de tomar Aptivus

Se o seu filho falhar uma toma de Aptivus ou ritonavir em mais de 5 horas, espere e posteriormente dê-lhe a dose seguinte de Aptivus e ritonavir na altura habitual. Se o seu filho falhar uma toma de Aptivus e/ou ritonavir em menos de 5 horas, dê-lhe essa dose imediatamente. Posteriormente, dê-lhe a dose seguinte de Aptivus e ritonavir na altura habitual.

Não lhe dê uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de lhe dar.

Se o seu filho parar de tomar Aptivus

Foi demonstrado que a toma de todas as doses nas alturas apropriadas:

- aumenta significativamente a efetividade do regime de combinação de medicamentos antirretrovirais do seu filho
- reduz a probabilidade do VIH do seu filho desenvolver resistência aos seus medicamentos antirretrovirais.

Consequentemente, é importante que o seu filho continue a tomar Aptivus corretamente, tal como acima descrito. O seu filho NÃO deve parar de tomar Aptivus, a não ser que o médico que lhe diga para o fazer.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o médico ou farmacêutico do seu filho.

4. Efeitos secundários possíveis

Durante a terapêutica para o VIH pode haver um aumento do peso e dos níveis de lípidos e glucose no sangue. Isto está em parte associado a uma recuperação da saúde e do estilo de vida e, no caso dos lípidos no sangue, por vezes aos próprios medicamentos para o VIH. O médico do seu filho realizará testes para determinar estas alterações.

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Pode ser difícil distinguir as diferenças entre:

- efeitos secundários causados por Aptivus
- efeitos secundários causados por outros medicamentos que o seu filho também estiver a tomar
- complicações da infeção VIH.

Por este motivo, é muito importante que comunique ao médico do seu filho quaisquer alterações do estado do seu filho.

Efeitos secundários graves associados com Aptivus:

- Anomalias da função hepática
 - Hepatite e fígado gordo
 - Descompensação hepática. Esta pode levar a morte.
 - Aumento dos níveis sanguíneos de bilirrubina (um produto de degradação da hemoglobina)
- Deve informar o médico do seu filho se ele notar:
- Perda de apetite
 - Náuseas (dor de estômago)
 - Vômitos e/ou icterícia
- que podem ser sintomas de problemas no fígado.
- Hemorragias
 - *Hemorragia cerebral. Esta pode resultar em incapacidade permanente ou morte, e ocorreu em alguns doentes tratados com Aptivus, em ensaios clínicos. Na maioria destes doentes, a hemorragia pode ter tido outras causas. Por exemplo, tinham outras situações clínicas ou estavam a receber outros medicamentos que podem ter causado a hemorragia.

Efeitos secundários possíveis:

Muito frequente: podem afetar mais de 1 pessoa em 10

- Diarreia
- Náuseas (dor de estômago)

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- Vômitos
- Dor abdominal (dor de barriga)
- Flatulência (libertação de gases com mais frequência)
- Cansaço
- Dor de cabeça
- Ligeiras erupções cutâneas (*rash*), como por exemplo, urticária ou pequenas manchas vermelhas, com ou sem relevo
- Aumento dos níveis de lípidos (gorduras) do sangue
- Dispepsia (indigestão, azia)

Pouco frequentes: podem afetar até 1 em 100 pessoas

- Diminuição dos glóbulos vermelhos e dos glóbulos brancos
- Diminuição das plaquetas
- Reações alérgicas (hipersensibilidade)
- Diminuição do apetite
- Diabetes
- Aumento do açúcar no sangue
- Aumento dos níveis sanguíneos de colesterol
- Insônia e outras perturbações do sono
- Sonolência
- Tonturas
- Dormência e/ou formigueiro e/ou dor nos pés ou mãos
- Dificuldades respiratórias
- Azia
- Inflamação do pâncreas
- Inflamação da pele
- Comichão
- Câibra muscular
- Dor muscular
- Mau funcionamento do rim
- Sintomas gripais (sensação geral de doença)
- Febre
- Perda de peso
- Aumento dos níveis da enzima amilase pancreática do sangue
- Aumento da atividade enzimática do fígado
- Hepatite com lesão das células do fígado devido à influência de uma toxina

Raros: podem afetar até 1 em 1000 pessoas

- Falência do fígado (incluindo resultado fatal)
- Hepatite
- Fígado gordo
- Níveis aumentados de bilirrubina (um produto da degradação da hemoglobina) do sangue
- Desidratação (quando o corpo não tem água suficiente)
- Emagrecimento do rosto
- Hemorragia no cérebro* (ver acima)
- Aumento dos níveis sanguíneos da enzima lipase pancreática

Informação adicional sobre possíveis efeitos secundários relacionados com o tratamento de combinação antirretroviral:

- Hemorragias
 - Aumento das hemorragias. Se o seu filho tem hemofilia de tipo A e B, ele pode ter um aumento das hemorragias. Estas podem ser na pele ou articulações. Caso o seu filho tenha um aumento das hemorragias, consulte imediatamente o médico do seu filho.

Doenças musculares

Há relatos de dor, sensibilidade ou fraqueza musculares. Isto ocorre sobretudo quando Aptivus ou outros inibidores da protease, são administrados em associação com análogos nucleósidos. Em raras ocasiões estas doenças musculares foram graves, envolvendo rutura do tecido muscular (rabdomiólise).

Efeitos secundários adicionais em crianças e adolescentes

Os efeitos secundários mais frequentes foram no geral muito semelhantes aos descritos para os adultos. Vômitos, erupção cutânea (rash) e febre, foram observados mais frequentes nas crianças do que nos adultos.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)*. Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Aptivus

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no frasco após VAL. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Não armazenar abaixo de 15°C. Não refrigerar ou congelar. Após a abertura do frasco, o seu filho deve utilizar o medicamento dentro de 60 dias. Deve anotar a data de abertura do frasco no rótulo e/ou na embalagem exterior. Mantenha o frasco na embalagem exterior.

Se notar mais do que uma fina camada de cristais no fundo do frasco, deve:

- administrar a dose seguinte
- devolver o frasco ao farmacêutico ou ao médico, o mais rapidamente possível, para que seja substituído por um novo.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao farmacêutico do seu filho como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Aptivus

- A substância ativa é o tipranavir. Cada ml contém 100 mg de tipranavir.
- Os outros ingredientes são macrogol, vitamina E succinato de polietilenoglicol, água purificada, propilenoglicol, mono/diglicéridos de ácido caprílico/cáprico, sucralose, ácido ascórbico, aromas de manteiga de mentol e manteiga de café.

Qual o aspeto de Aptivus e conteúdo da embalagem

Aptivus solução oral é um líquido amarelo claro.

Aptivus solução oral é fornecido em frascos de vidro ambar contendo 95 ml de solução oral. Para o doseamento é fornecida uma seringa oral de 5 ml e um adaptador.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

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

Fabricante

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do titular da Autorização de Introdução no Mercado.

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

Hrvatska

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

France

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

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 8900

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.zo.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

Este folheto foi revisto pela última vez em {data}.

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos (EMA): <http://www.ema.europa.eu>