

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aptivus 250 mg zachte capsules

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke zachte capsule bevat 250 mg tipranavir.

Hulpstoffen met bekend effect: Elke zachte capsule bevat 100,0 mg ethanol, 455,0 mg macrogolglycerolricinoleaat en 12,6 mg sorbitol

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Zachte capsule.

Roze, langwerpige zachte gelatinecapsule bedrukt met “TPV 250” in het zwart.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, is geïndiceerd voor antiretrovirale combinatietherapie bij hiv-1 infectie bij uitgebreid voorbehandelde volwassenen en jongvolwassenen van 12 jaar of ouder met een lichaamsoppervlak (*Body Surface Area*, BSA) van $\geq 1,3$ m² of een gewicht van ≥ 36 kg en met virus dat resistent is tegen meerdere proteaseremmers. Aptivus mag alleen worden gebruikt als onderdeel van een actieve combinatie van een antiretrovirale therapie bij patiënten zonder andere behandelingsmogelijkheden.

Bij de keuze om te starten met een behandeling met Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, moeten de behandelingsgeschiedenis van de individuele patiënt en de virale resistentie tegen de verschillende middelen zorgvuldig geëvalueerd worden. Genotypische of fenotypische bepalingen (indien beschikbaar) en de behandelingsgeschiedenis moeten als leidraad dienen voor het gebruik van Aptivus. Bij de start van de behandeling dient rekening gehouden te worden met de combinaties van mutaties die een negatief effect kunnen hebben op de virologische respons op Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir (zie rubriek 5.1).

4.2 Dosering en wijze van toediening

Aptivus moet altijd gecombineerd worden met laag gedoseerd ritonavir als farmacokinetische booster en gebruikt worden in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen. De Samenvatting van de Productkenmerken van ritonavir moet daarom geraadpleegd worden voorafgaand aan de start van de behandeling met Aptivus (vooral met betrekking tot de rubrieken contra-indicaties, waarschuwingen en bijwerkingen).

Aptivus dient te worden voorgeschreven door artsen die ervaring hebben met de behandeling van hiv-1 infectie.

Dosering

Volwassenen en jongvolwassenen (vanaf 12 – 18 jaar met een BSA van $\geq 1,3 \text{ m}^2$ of een gewicht van $\geq 36 \text{ kg}$)

De aanbevolen dosering van Aptivus is 500 mg, gecombineerd toegediend met 200 mg ritonavir (laag gedoseerd ritonavir), tweemaal daags (zie rubriek 4.4 voor de voorzorgsmaatregelen in jongvolwassenen).

Het lichaamsoppervlak (BSA) kan als volgt worden berekend:

$$\text{Mosteller-formule: } BSA \text{ (m)}^2 = \sqrt{\frac{\text{lengte (cm)} \times \text{gewicht (kg)}}{3.600}}$$

Doseringen van ritonavir lager dan 200 mg tweemaal daags dienen niet gebruikt te worden, omdat het werkzaamheidsprofiel van de combinatie dan zou kunnen worden beïnvloed.

Aangezien er op dit moment slechts beperkte werkzaamheids- en veiligheidsgegevens bekend zijn met betrekking tot jongvolwassenen (zie rubriek 5.1), is bij deze patiëntengroep grondige controle van de virologische respons en verdraagbaarheid geboden.

Gemiste dosis

De patiënt moet erop gewezen worden dat het noodzakelijk is dat Aptivus en ritonavir elke dag volgens voorschrift worden ingenomen. Als de patiënt meer dan 5 uur na het geplande inname moment merkt dat hij zijn medicatie is vergeten in te nemen, dient hij de dosis over te slaan en met inname van de volgende dosis Aptivus en ritonavir te wachten tot het gebruikelijke tijdstip. Als de patiënt binnen 5 uur na het geplande inname moment bedenkt dat hij zijn medicatie is vergeten in te nemen, dan dient hij de gemiste dosis alsnog direct in te nemen. De daaropvolgende doseringen Aptivus en ritonavir kunnen op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.

Ouderen

Aan de klinische studies met Aptivus deden onvoldoende mensen van 65 jaar en ouder mee om vast te kunnen stellen of zij anders reageren dan jongere mensen (zie rubriek 5.2). In het algemeen is voorzichtigheid geboden bij het toedienen en het monitoren van Aptivus bij ouderen, omdat zij vaker een verminderde lever-, nier- of hartfunctie hebben en vaker andere aandoeningen hebben of andere therapieën volgen (zie rubriek 4.4).

Verminderde leverfunctie

Tipranavir wordt gemetaboliseerd door het hepatische systeem. Verminderde leverfunctie kan daarom een toename van de blootstelling aan tipranavir en een verslechtering van het veiligheidsprofiel tot gevolg hebben. Aptivus dient daarom met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten met milde leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A) met frequentere controle. Aptivus is gecontra-indiceerd voor patiënten met matige tot ernstige (Child-Pugh klasse B of C) leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.3, 4.4 en 5.2).

Verminderde nierfunctie

Er is geen aanpassing van de dosis nodig bij patiënten met verminderde nierfunctie (zie rubrieken 4.4 en 5.2).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van Aptivus capsules bij kinderen van 2 tot 12 jaar zijn niet vastgesteld. De momenteel beschikbare gegevens worden beschreven in rubriek 5.1 en 5.2, maar er kan geen doseringsadvies worden gegeven.

Bovendien kan met Aptivus capsules geen passende dosisaanpassing worden verkregen bij kinderen jonger dan 12 jaar.

Aptivus capsules mogen niet worden gebruikt bij pediatrische patiënten jonger dan 12 jaar, aangezien er geen klinische gegevens zijn die het gebruik van capsules bij deze subgroep van pediatrische patiënten ondersteunen.

Wijze van toediening

Oraal gebruik.

Aptivus zachte capsules, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, dienen met voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

Aptivus zachte capsules dienen in hun geheel te worden doorgeslikt zonder ze te openen of erop te kauwen.

4.3 Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.

Patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B of C).

Gelijktijdig gebruik van rifampicine met Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.5).

Kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten, vanwege het risico op verlaagde plasmaconcentraties en vermindert klinisch effect van tipranavir (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdig gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, en werkzame stoffen die voor de klaring sterk afhankelijk zijn van CYP3A, en waarbij verhoogde plasmaconcentraties geassocieerd zijn met ernstige en/of levensbedreigende aandoeningen. Tot deze werkzame stoffen behoren anti-aritmica (zoals amiodaron, bepridil, kinidine), antihistaminica (zoals astemizol, terfenadine), ergot-alkaloïden (zoals dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylegonovine), motiliteitsbevorderende middelen (zoals cisapride), antipsychotica (zoals pimozide, sertindol, quetiapine, lurasidon), sedativa/slaapmiddelen (zoals oraal toegediend midazolam en triazolam) en HMG-CoA reductaseremmers (zoals simvastatine en lovastatine) (zie rubriek 4.5). Ook het gebruik van de α_1 -adrenoreceptorantagonist alfuzosine en van sildenafil, gebruikt voor de behandeling van pulmonale hypertensie. Verder, gelijktijdig gebruik van Aptivus met laag gedoseerd ritonavir en geneesmiddelen die sterk afhankelijk zijn van CYP2D6 voor de klaring, waaronder de anti-aritmica flecaïnide, propafenon en metropolol toegediend bij hartfalen (zie rubriek 4.5).

Gelijktijdige toediening van colchicine en Aptivus/ritonavir bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie (zie rubriek 4.5).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Aptivus moet toegediend worden met laag gedoseerd ritonavir om therapeutisch effect te verkrijgen (zie rubriek 4.2). Indien tipranavir ten onrechte niet gecombineerd wordt met ritonavir zal dit leiden tot verlaagde plasmaspiegels van tipranavir, die onvoldoende kunnen zijn om het gewenste antivirale effect te bereiken. Patiënten moeten hierover ingelicht worden.

Aptivus geneest hiv-1 infecties of AIDS niet. Patiënten die Aptivus of andere antiretrovirale therapie krijgen, kunnen nog steeds opportunistische infecties en andere complicaties van hiv-1 infectie ontwikkelen.

Leveraandoeningen

Aptivus is gecontra-indiceerd bij patiënten met matige tot ernstige leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse B of C). Er is momenteel weinig bekend over het gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, bij patiënten die ook geïnfecteerd zijn met hepatitis B of C. Patiënten met chronische hepatitis B of C die worden behandeld met antiretrovirale combinatietherapie hebben een hoger risico op ernstige en mogelijk fatale bijwerkingen aan de lever. Aptivus dient bij deze patiëntenpopulatie alleen voorgeschreven te worden als het potentiële voordeel opweegt tegen het

mogelijke risico, en met intensievere klinische en laboratorium controle. Bij gelijktijdig gebruik van antivirale therapie voor hepatitis B of C, dient ook de relevante Samenvatting van de Productkenmerken van deze geneesmiddelen geraadpleegd te worden.

Patiënten met milde leverinsufficiëntie (Child-Pugh klasse A) moeten nauwlettend gecontroleerd worden.

Patiënten met een bestaande leverfunctiestoornis, waaronder chronische actieve hepatitis, hebben vaker leverfunctiestoornissen tijdens antiretrovirale combinatietherapie en moeten op gebruikelijke wijze worden gecontroleerd. Als de leverfunctie tijdens het gebruik van Aptivus met ritonavir verder verslechtert, dient het gebruik gestaakt te worden.

Tijdens het gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, is melding gemaakt van klinische hepatitis en hepatische decompensatie, waaronder enkele fatale gevallen. In het algemeen betrof dit patiënten met hiv in een gevorderd stadium die meerdere geneesmiddelen tegelijkertijd gebruikten. Voorzichtigheid is geboden indien Aptivus wordt toegediend aan patiënten met afwijkingen in de leverenzymen of met hepatitis in de anamnese. Intensieve controle van ALAT/ASAT dient bij deze patiënten overwogen te worden.

Aptivus-therapie dient niet gestart te worden bij patiënten met ASAT of ALAT-waarden voor aanvang van de behandeling hoger dan 5 maal de Upper Limit Normal (ULN) voordat de uitgangswaarden van ASAT/ALAT zijn gestabiliseerd tot lager dan 5 maal de ULN, tenzij het potentiële voordeel opweegt tegen het mogelijke risico.

Aptivus-therapie dient gestopt te worden bij patiënten met toename van ASAT of ALAT hoger dan 10 maal de ULN, en bij patiënten die symptomen van klinische hepatitis ontwikkelen tijdens de behandeling. Als een andere oorzaak wordt geïdentificeerd (bijvoorbeeld acute hepatitis A, B of C, ziekte van de galblaas, andere geneesmiddelen) dan kan overwogen worden om opnieuw met Aptivus te starten als ASAT/ALAT zijn teruggekeerd naar uitgangswaarden voor de betreffende patiënt.

Leverfunctiecontrole

Voor de aanvang van de behandeling dienen leverfunctie bepalingen uitgevoerd en geëvalueerd te worden. Dit dient herhaald te worden twee en vier weken na aanvang van de therapie, vervolgens elke vier weken tot 24 weken, en daarna om de acht tot twaalf weken. Als Aptivus en laag gedoseerd ritonavir worden gegeven aan patiënten met verhoogde ASAT en ALAT, milde leverinsufficiëntie, chronische hepatitis B of C of andere onderliggende leveraandoeningen, is intensievere controle aangewezen (te weten: voor aanvang van de behandeling, elke twee weken tijdens de eerste drie maanden van de behandeling en daarna maandelijks tot 48 weken, en vervolgens elke acht tot twaalf weken).

Therapie-naïeve patiënten

In een studie bij therapie-naïeve volwassen patiënten waarin tipranavir 500 mg met ritonavir 200 mg tweemaal daags werd vergeleken met lopinavir/ritonavir, bleken (graad 3 of 4) transaminase verhogingen vaker op te treden in de tipranavir met ritonavir arm, zonder enig voordeel op het vlak van werkzaamheid (trend richting lagere effectiviteit). De studie is na 60 weken voortijdig gestopt. Tipranavir met ritonavir dient daarom niet te worden voorgeschreven aan therapie-naïeve patiënten (zie rubriek 4.2).

Verminderde nierfunctie

Bij patiënten met verminderde nierfunctie wordt geen toename van de plasmaconcentraties verwacht, aangezien tipranavir vrijwel niet renaal wordt geklaard.

Hemofilie

Er is melding gemaakt van toegenomen bloedingen, inclusief spontane huidhematomen en haemarthrose bij patiënten met hemofilie type A en B, die behandeld werden met proteaseremmers. Sommige patiënten kregen extra factor VIII. In meer dan de helft van de gerapporteerde gevallen werd de behandeling met proteaseremmers gecontinueerd of hervat wanneer de behandeling was gestopt.

Een causaal verband wordt verondersteld, alhoewel het werkingsmechanisme nog niet opgehelderd is. Patiënten met hemofilie dienen daarom op de hoogte te worden gesteld van de toegenomen kans op bloeding.

Bloedingen

Deelnemers aan het RESIST onderzoek die Aptivus met ritonavir gebruikten leken een verhoogd risico op bloedingen te hebben: na 24 weken was het relatieve risico 1,98 (95% CI = 1,03 – 3,80). Na 48 weken was het relatieve risico afgenomen tot 1,27 (95% CI = 0,76-2,12). Er was geen patroon in de aard van de bloedingen en er waren geen verschillen in stollingsparameters. De betekenis van deze waarneming wordt nog verder geëvalueerd.

Bij patiënten die behandeld werden met Aptivus zijn fatale en niet-fatale intracranieële bloedingen (ICB) gemeld. Vele van deze patiënten hadden andere aandoeningen of gebruikten tegelijkertijd andere geneesmiddelen die mogelijk de oorzaak waren van of bijgedragen hebben aan deze complicatie. In sommige gevallen kan een rol van Aptivus echter niet worden uitgesloten. Er is geen patroon van afwijkende hematologische of stollingsparameters waargenomen bij patiënten in het algemeen of voorafgaand aan het ontstaan van ICB. Daarom is routinematige controle van de stollingsparameters momenteel niet geïndiceerd tijdens de behandeling van patiënten met Aptivus.

In het verleden is een verhoogd risico op ICB waargenomen bij patiënten met hiv-1 in een gevorderd stadium of met AIDS; het type patiënten dat behandeld werd in het klinisch onderzoek met Aptivus.

In *in vitro* experimenten werd gezien dat tipranavir de humane plaatjesaggregatie remt bij concentraties vergelijkbaar met de blootstelling bij patiënten die Aptivus met ritonavir gebruiken.

Gelijktijdige toediening van vitamine E en tipranavir bij ratten verhoogde het bloedingseffect van tipranavir (zie rubriek 5.3).

Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die een mogelijk verhoogd risico op bloedingen hebben door trauma, chirurgie of andere aandoeningen of die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze de kans op bloedingen verhogen, zoals plaatjesaggregatieremmers en anticoagulantia, of bij patiënten die extra vitamine E gebruiken. Gebaseerd op de beperkte doseringen die gebruikt zijn in klinisch onderzoek wordt aanbevolen om patiënten niet meer dan 1.200 IU vitamine E per dag te laten gebruiken samen met Aptivus.

Gewicht en metabole parameters

Een gewichtstoename en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen tijdens antiretrovirale behandeling optreden. Zulke veranderingen kunnen gedeeltelijk samenhangen met het onder controle brengen van de ziekte en de levensstijl. Voor lipiden is er in sommige gevallen bewijs voor een effect van de behandeling, terwijl er voor gewichtstoename geen sterk bewijs is dat het aan een specifieke behandeling gerelateerd is. Bij tipranavir/ritonavir werd in klinische studies een hogere stijging van de serumlipiden waargenomen dan bij referentieproducten (andere proteaseremmers). Voor het controleren van de serumlipiden en bloedglucose wordt verwezen naar de vastgestelde hiv-behandelrichtlijnen. Lipidestoornissen moeten worden behandeld waar dat klinisch aangewezen is.

Immuunreactiveringssyndroom

Op het moment dat de antiretrovirale combinatietherapie wordt gestart bij met hiv-geïnfecteerde patiënten met ernstige immuundeficiëntie, kan zich een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische pathogenen voordoen die tot ernstige klinische manifestaties of verergering van de symptomen kan leiden. Dergelijke reacties zijn vooral gezien in de eerste weken of maanden na het starten van antiretrovirale combinatietherapie. Relevante voorbeelden zijn cytomegalovirus retinitis, gegeneraliseerde en/of focale mycobacteriële infecties en pneumocystis pneumoniae. Elke ontstekingsreactie moet worden beoordeeld en zo nodig behandeld. Verder is het opvlammen van herpes simplex en herpes zoster infecties gezien in klinische studies met Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir.

Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gemeld in verband met immuunreactivering; echter, de gerapporteerde latentietijd is variabel en deze gebeurtenissen kunnen zich vele maanden later voordoen nadat de behandeling gestart is.

Huiduitslag

Milde tot matige huiduitslag waaronder urticaria, maculopapuleuze huiduitslag en fotosensitiviteit, zijn gerapporteerd bij personen die Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir gebruikten. In fase III onderzoeken werden na 48 weken diverse soorten huiduitslag gezien bij 15,5% van de mannen en bij 20,5% van de vrouwen die Aptivus gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir gebruikten. In een interactiestudie bij gezonde vrouwelijke vrijwilligers die een éénmalige dosis ethinyloestradiol kregen gevolgd door Aptivus gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir werd bij 33% van de personen huiduitslag gezien. Huiduitslag samen met gewrichtspijn of stijfheid, samenknijpen van de keel, of zich uitbreidende pruritis zijn gerapporteerd bij zowel mannen als vrouwen die Aptivus gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir kregen toegediend. Bij de klinische studie met kinderen kwam huiduitslag (alle maten van ernst en alle oorzaken) gedurende de 48 weken van de behandeling vaker voor dan bij volwassen patiënten.

Osteonecrose

Hoewel men aanneemt dat bij de etiologie vele factoren een rol spelen (waaronder gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie, hoge Body Mass Index), zijn gevallen van osteonecrose vooral gemeld bij patiënten met voortgeschreden hiv-infectie en/of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). Patiënten moet worden aangeraden om een arts te raadplegen wanneer hun gewrichten pijnlijk zijn of stijf worden of wanneer zij moeilijk kunnen bewegen.

Interacties

Het interactieprofiel van tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, is complex. De (mogelijke) mechanismen die bijdragen aan het interactieprofiel van tipranavir zijn beschreven (zie rubriek 4.5).

Abacavir en zidovudine

Gelijktijdig gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, met zidovudine of abacavir, resulteert in een significante verlaging in plasmaspiegels van deze nucleoside reverse transcriptase remmers (NRTI's). Daarom wordt gelijktijdig gebruik van zidovudine of abacavir met Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir niet aanbevolen, tenzij er geen andere NRTI's beschikbaar zijn voor een goede behandeling (zie rubriek 4.5).

Proteaseremmers

Gelijktijdig gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, met de proteaseremmers amprenavir, lopinavir of saquinavir (ieder gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir) in een *dual boosted* regime, resulteert in significante afname van de plasmaconcentraties van deze proteaseremmers. Een aanzienlijke afname van de plasmaspiegel van atazanavir en een duidelijke toename van spiegels van tipranavir en ritonavir werd waargenomen bij gelijktijdig gebruik van atazanavir met Aptivus in combinatie met ritonavir (zie rubriek 4.5). Op dit moment zijn er geen gegevens beschikbaar over de interactie van tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, met andere dan bovengenoemde proteaseremmers. Daarom wordt gelijktijdige toediening van proteaseremmers met tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, niet aanbevolen.

Orale anticonceptiemiddelen en oestrogenen

Aangezien de concentratie van ethinyloestradiol wordt verlaagd, wordt gelijktijdig gebruik hiervan met Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir ontraden. Andere of aanvullende anticonceptiemaatregelen moeten worden genomen wanneer anticonceptiemiddelen op oestrogenbasis gelijktijdig worden gebruikt met Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir (zie rubriek 4.5). Patiënten die oestrogenen gebruiken als hormonale suppletie therapie dienen onder medische controle te blijven om symptomen van oestrogeendeficiëntie te onderkennen. Vrouwen die oestrogenen gebruiken hebben mogelijk een verhoogd risico op niet ernstige huiduitslag.

Anti-epileptica

Voorzichtigheid is geboden wanneer carbamazepine, fenobarbital of fenytoïne worden voorgeschreven. Aptivus zou minder effectief kunnen zijn door verlaagde tipranavirconcentraties in het plasma bij patiënten die deze geneesmiddelen tegelijkertijd gebruiken (zie rubriek 4.5).

Halofantrine, lumefantrine

Toediening van halofantrine en lumefantrine samen met Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, wordt niet aanbevolen vanwege de metabole profielen van halofantrine en lumefantrine en het inherente risico op het induceren van torsades de pointes (zie rubriek 4.5).

Disulfiram/metronidazol

Aptivus zachte capsules bevatten alcohol (7% ethanol, dit is 100 mg per capsule of 200 mg per dosering) dat disulfiram-achtige reacties kan geven wanneer het wordt toegediend in combinatie met disulfiram of andere geneesmiddelen die deze reactie geven (bijvoorbeeld metronidazol).

Fluticason

Gelijktijdig gebruik van tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, en fluticason of andere glucocorticosteroiden die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 wordt niet aanbevolen, tenzij het mogelijke voordeel van de behandeling opweegt tegen het risico op systemische effecten van corticosteroiden, waaronder het syndroom van Cushing en adrenerge suppressie (zie rubriek 4.5).

Atorvastatine

Tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, verhoogt de plasmaspiegels van atorvastatine (zie rubriek 4.5). De combinatie wordt niet aanbevolen. Het gebruik van andere HMG-CoA reductaseremmers, zoals pravastatine, fluvastatine of rosuvastatine dient overwogen te worden (zie rubriek 4.5). Echter, als atorvastatine specifiek nodig is voor een goede behandeling, dan dient te worden gestart met de laagste dosis en is nauwkeurige controle vereist.

Omeprazol en andere protonpompremmers

Het gecombineerde gebruik van Aptivus met ritonavir met omeprazol, esomeprazol of met andere protonpompremmers wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Colchicine

Bij gelijktijdige toediening wordt bij patiënten met een normale nier- en leverfunctie een verlaging van de dosering colchicine of een onderbreking van de colchicinebehandeling aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Salmeterol

Gelijktijdig gebruik van salmeterol en Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.5).

Bosentan

Als gevolg van de opvallende hepatotoxiciteit van bosentan en de mogelijke toename van de levertoxiciteit bij gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, wordt deze combinatie niet aanbevolen.

Waarschuwingen met betrekking tot bepaalde hulpstoffen

Aptivus bevat macrogolglycerol ricinoleaat, dat maagklachten en diarree kan veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat 100 mg alcohol (ethanol) per capsule. De hoeveelheid per 250 mg in dit geneesmiddel (d.w.z. één capsule) komt overeen met minder dan 3 ml bier of 1 ml wijn. De geringe hoeveelheid alcohol in dit geneesmiddel heeft geen merkbare effecten.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Het interactieprofiel van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, is complex en vereist speciale aandacht, vooral bij combinatie met andere antiretrovirale middelen.

Interactiestudies zijn alleen uitgevoerd bij volwassenen.

Metabole eigenschappen van tipranavir

Tipranavir is een substraat, een inductor en een remmer van cytochroom P 450 CYP3A.

Gecombineerde toediening met ritonavir in de aanbevolen dosering (zie rubriek 4.2) resulteert in een netto remming van P450 CYP3A. Gelijktijdig gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir met geneesmiddelen die primair gemetaboliseerd worden door CYP3A kan resulteren in veranderde plasmaspiegels van tipranavir of de andere geneesmiddelen. Dit kan van invloed zijn op het therapeutische effect of op het optreden van ongewenste effecten (zie onderstaande lijst en details van betrokken middelen). Geneesmiddelen die met name gecontra-indiceerd zijn vanwege de te verwachten mate van de interactie en de mogelijkheid van het optreden van ernstige bijwerkingen worden hieronder beschreven en zijn genoemd in rubriek 4.3.

Bij 16 gezonde vrijwilligers is een cocktailstudie uitgevoerd met tweemaal daags 500 mg tipranavir met 200 mg ritonavir, gedurende 10 dagen toegediend via capsules, om het netto effect op de activiteit van hepatisch CYP 1A2 (cafeïne), 2C9 (warfarine), 2D6 (dextromethorfan), zowel intestinaal als hepatisch CYP 3A4 (midazolam) en P-glycoproteïne (P-gp) (digoxine) te beoordelen. Bij steady-state trad een significante inductie van CYP1A2 en een geringe inductie van CYP 2C9 op. Er werd een krachtige remming van CYP 2D6 en zowel hepatisch als intestinaal CYP 3A4-activiteit waargenomen. De P-gp-activiteit werd significant geremd na toediening van de eerste dosis, maar er trad een geringe inductie op bij steady-state. De praktische aanbevelingen naar aanleiding van deze studie worden hieronder aangegeven.

Uit onderzoek met humane levermicrosomen blijkt dat tipranavir een remmer is van CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 en CYP 2D6. Het potentiële netto effect van tipranavir met ritonavir op CYP 2D6 is remming, omdat ritonavir ook een remmer is van CYP 2D6. Het *in vivo* netto effect van tipranavir met ritonavir op CYP 1A2, CYP 2C9 en CYP 2C19, dat na enkele dagen behandeling werd gezien in een voorlopig onderzoek, duidt op een mogelijk inducerende werking van tipranavir met ritonavir op CYP1A2 en in mindere mate op CYP2C9 en P-gp. Het is onbekend of tipranavir een remmer of een inductor is van glucuronosyltransferasen en of tipranavir CYP 1A2, CYP 2C9 en CYP 2C19 induceert.

In vitro studies laten zien dat tipranavir zowel substraat als remmer is van P-gp.

Het is moeilijk te voorspellen wat het netto effect is van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, op de orale biologische beschikbaarheid en plasmaspiegel van middelen die zowel substraat zijn van CYP3A als van P-gp. Het netto effect zal variëren, afhankelijk van de relatieve affiniteit van de gelijktijdig toegediende stof voor CYP3A en P-gp, en de mate van het intestinale first-pass metabolisme/efflux.

Gelijktijdige toediening van Aptivus en middelen die CYP3A en/of P-gp induceren, kan leiden tot verlaagde tipranavir-spiegels en een verminderd therapeutisch effect (zie onderstaande tekst met informatie over de onderzochte middelen). Gelijktijdige toediening van Aptivus en geneesmiddelen die P-gp remmen kan de tipranavir plasmaspiegels doen stijgen.

Bekende en theoretische interacties met geselecteerde antiretrovirale en niet-antiretrovirale geneesmiddelen staan vermeld in de onderstaande tabel.

Interactietabel

Interacties tussen Aptivus en gelijktijdig toegediende geneesmiddelen staan vermeld in de onderstaande tabel (toename wordt aangeduid als “↑”, afname als “↓”, geen verandering als “↔”, eenmaal daags als “QD”, tweemaal daags als “BID”, concentratie aan het eind van het doseringsinterval als “C_t”).

Tenzij anders vermeld zijn de hieronder beschreven onderzoeken uitgevoerd met de aanbevolen dosering van Aptivus/r (d.w.z. 500/200 mg BID). Echter, enkele farmacokinetische interactieonderzoeken werden niet met deze aanbevolen dosering uitgevoerd. De resultaten van deze onderzoeken kunnen evenwel worden geëxtrapoleerd naar de aanbevolen dosering, aangezien bij de

gebruikte doseringen (bijv. TPV/r 500/100 mg, TPV/r 750/200 mg) de hepatische enzyminductie en -remming maximaal waren.

Therapeutische klasse van het geneesmiddel	Interactie Geometrisch gemiddelde verandering (%)	Aanbevelingen omtrent gelijktijdige toediening
Anti-infectieuze middelen		
Antiretrovirale middelen		
Nucleoside en nucleotide reverse transcriptaseremmers (NRTI's)		
Omdat nucleoside- en nucleotide-analogen geen relevant effect op het P450-enzymstelsel hebben, is er geen dosisaanpassing van Aptivus vereist bij gelijktijdig gebruik van deze geneesmiddelen.		
Abacavir 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	C_{max} van abacavir ↓ 46% AUC van abacavir ↓ 36% De klinische relevantie van deze afname is niet vastgesteld, maar het kan de werkzaamheid van abacavir verminderen. Het mechanisme is niet bekend.	Het gelijktijdig gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, met abacavir wordt niet aanbevolen, tenzij geen andere NRTI's beschikbaar zijn voor een goede behandeling. In dit soort gevallen kan geen advies over dosisaanpassing van abacavir worden gegeven (zie rubriek 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)	C_{max} van didanosine ↓ 43% AUC van didanosine ↓ 33% C_{max} van didanosine ↓ 24% AUC van didanosine ↔ De klinische relevantie van deze daling van de didanosinespiegels is niet vastgesteld. Het mechanisme is niet bekend.	Men dient de inname van de maagsapresistente formulering van didanosine en Aptivus zachte capsules, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, met minimaal 2 uur van elkaar te scheiden om onverenigbaarheid van de formuleringen te vermijden.
Emtricitabine Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd	Mogelijke interacties met renale transporters kunnen niet volledig worden uitgesloten	Dosisaanpassing is niet noodzakelijk bij patiënten met een normale nierfunctie. Als gelijktijdig gebruik van Aptivus/ritonavir en emtricitabine overwogen wordt, dient vooraf de nierfunctie gecontroleerd te worden alvorens de gelijktijdige toediening te beginnen.
Lamivudine 150 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Er wordt geen klinisch significante interactie waargenomen.	Dosisaanpassing is niet noodzakelijk.
Stavudine 40 mg BID ≥ 60 kg 30 mg BID < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Er wordt geen klinisch significante interactie waargenomen.	Dosisaanpassing is niet noodzakelijk.
Zidovudine 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	C_{max} van zidovudine ↓49% AUC van zidovudine ↓36% De klinische relevantie van deze afname is niet vastgesteld, maar het kan de werkzaamheid van zidovudine verminderen. Het mechanisme is niet bekend.	Het gelijktijdige gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, met zidovudine wordt niet aanbevolen, tenzij geen andere NRTI's beschikbaar zijn voor een goede behandeling. In dit soort gevallen kan er geen advies over dosisaanpassing van zidovudine gegeven worden (zie rubriek 4.4).
Tenofovir 300 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Er is geen klinisch relevante interactie waargenomen.	Dosisaanpassing is niet noodzakelijk.

Non-nucleoside reverse transcriptaseremmers (NNRTI's)		
Efavirenz 600 mg QD	Er is geen klinisch relevante interactie waargenomen.	Dosisaanpassing is niet noodzakelijk.
Etravirine	Etravirine C_{max} ↓ 71% Etravirine AUC ↓ 76% Etravirine C_{min} ↓ 82% Gelijktijdig gebruik van Aptivus/ritonavir leidde tot een afname in de etravirineblootstelling. Dit kan de virologische respons op etravirine aanzienlijk verminderen.	Gelijktijdige toediening van etravirine en Aptivus/ ritonavir wordt niet aanbevolen.
Nevirapine Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.	De beperkte gegevens uit een fase IIa-onderzoek bij hiv-geïnfecteerde patiënten suggereren dat er geen relevante interactie te verwachten is tussen nevirapine en TPV/r. Bovendien liet een onderzoek met TPV/r en een andere NNRTI (efavirenz) geen klinisch relevante interactie zien (zie boven).	Dosisaanpassing is niet noodzakelijk.
Rilpivirine Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.	Bij gelijktijdig gebruik van rilpivirine met sommige ritonavir-versterkende proteaseremmers is er een toename in de plasmaconcentraties van rilpivirine aangetoond.	Zorgvuldige controle op verschijnselen van rilpivirinetoxiciteit en mogelijk ook dosisaanpassing van rilpivirine wordt aanbevolen bij gelijktijdig toediening met Aptivus/ritonavir.
Proteaseremmers (PI's)		
Combinatietherapie met een andere proteaseremmer wordt in de huidige behandlingsrichtlijnen in het algemeen niet aanbevolen		
Amprenavir/ritonavir 600/100 mg BID	C_{max} van amprenavir ↓ 39% AUC van amprenavir ↓ 44% C_{min} van amprenavir ↓ 55% De klinische relevantie van deze afname van de amprenavirspiegels is niet vastgesteld. Het mechanisme is niet bekend.	Gelijktijdig gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, met amprenavir/ritonavir wordt niet aanbevolen. Als de combinatie toch noodzakelijk wordt geacht, wordt dringend aanbevolen om de plasmaspiegels van amprenavir te controleren (zie rubriek 4.4).
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD (TPV/r 500/100 mg BID)	C_{max} van atazanavir ↓ 57% AUC van atazanavir ↓ 68% C_{min} van atazanavir ↓ 81% Het mechanisme is niet bekend. C_{max} van tipranavir ↑ 8% AUC van tipranavir ↑ 20% C_{min} van tipranavir ↑ 75% CYP 3A4 wordt geremd door atazanavir/ritonavir en geïnduceerd door tipranavir/r	Gelijktijdig gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, met atazanavir/ritonavir wordt niet aanbevolen. Als de combinatie toch noodzakelijk wordt geacht, wordt nauwkeurige controle van de veiligheid van tipranavir en controle van de plasmaspiegels van atazanavir dringend aanbevolen (zie rubriek 4.4).

<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>C_{max} van lopinavir ↓ 47% AUC van lopinavir ↓ 55% C_{min} van lopinavir ↓ 70%</p> <p>De klinische relevantie van deze afname van de lopinavirspiegels is niet vastgesteld.</p> <p>Het mechanisme is niet bekend.</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, met lopinavir/ritonavir wordt niet aanbevolen.</p> <p>Als de combinatie toch noodzakelijk wordt geacht, wordt controle van de plasmaspiegels van lopinavir dringend aanbevolen (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Saquinavir/ritonavir 600/100 mg QD</p>	<p>C_{max} van saquinavir ↓ 70% AUC van saquinavir ↓ 76% C_{min} van saquinavir ↓ 82%</p> <p>De klinische relevantie van deze afname van de saquinavirspiegels is niet vastgesteld.</p> <p>Het mechanisme is niet bekend.</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, met saquinavir/ritonavir wordt niet aanbevolen.</p> <p>Als de combinatie toch noodzakelijk wordt geacht, wordt controle van de plasmaspiegels van saquinavir dringend aanbevolen (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Proteaseremmers buiten de bovengenoemde</p>	<p>Op dit moment zijn geen gegevens beschikbaar over interacties van tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, met andere dan bovengenoemde proteaseremmers.</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).</p>
<p>Fusieremmers</p>		
<p>Enfuvirtide Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.</p>	<p>In onderzoeken waarin tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, werd gebruikt met of zonder enfuvirtide, is gezien dat de steady-state tipranavirdalspiegels 45% hoger waren wanneer patiënten ook enfuvirtide kregen toegediend dan wanneer patiënten geen enfuvirtide kregen toegediend. Er is geen informatie beschikbaar over de AUC- en C_{max}-waarden. Een farmacokinetische interactie wordt op basis van het werkingsmechanisme niet verwacht en de interactie is niet aangetoond in een gecontroleerde interactiestudie.</p>	<p>De klinische betekenis van de verkregen gegevens, vooral met betrekking tot het veiligheidsprofiel van tipranavir met ritonavir, blijft onbekend. De klinische gegevens uit de RESIST-onderzoeken duiden echter niet op een significante wijziging van het veiligheidsprofiel van tipranavir met ritonavir wanneer tipranavir met ritonavir al dan niet gecombineerd wordt met enfuvirtide.</p>

Integrase strand transfer-remmers		
Raltegravir 400mg BID	<p>Raltegravir C_{max} ↔ Raltegravir AUC 0-12 ↔ Raltegravir C12: ↓ 45%</p> <p>Ondanks bijna een halvering van C12 hebben eerdere klinische onderzoeken met deze combinatie geen bewijs geleverd van een verminderd resultaat.</p> <p>Er wordt gedacht dat het werkingsmechanisme inductie van glucuronosyltransferase door tipranavir/r is.</p>	<p>Er wordt geen bijzondere dosisaanpassing aangeraden wanneer Aptivus/ritonavir wordt toegediend met raltegravir 400 mg BID.</p> <p>Voor andere doses van raltegravir, zie de desbetreffende productinformatie voor raltegravir.</p>
Dolutegravir 50 mg QD	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C_{max} ↓ 47% $C\tau$ ↓ 76% (inductie van de enzymen UGT1A1 en CYP3A)</p>	<p>De aanbevolen dosis dolutegravir voor volwassenen is tweemaal daags 50 mg bij gelijktijdige toediening met tipranavir/ritonavir. Bij resistentie voor de klasse van integraseremmers dient deze combinatie te worden vermeden (zie de SPC van dolutegravir).</p>
Farmacokinetische versterker		
Cobicistat en cobicistat-bevattende producten	<p>Bij gelijktijdige toediening, zijn de blootstellingen aan tipranavir en cobicistat aanzienlijk lager als die van tipranavir wanneer deze versterkt wordt met een lage dosis ritonavir.</p>	<p>Aptivus/ritonavir mag niet gelijktijdig worden toegediend met cobicistat of cobicistatbevattende producten.</p>
Antifungale middelen		
Fluconazol 200 mg QD (Dag 1) dan 100 mg QD	<p>Fluconazol ↔</p> <p>C_{max} van tipranavir ↑ 32% AUC van tipranavir ↑ 50% C_{min} van tipranavir ↑ 69%</p> <p>Het mechanisme is niet bekend.</p>	<p>Dosisaanpassing wordt niet aangeraden. Afgeraden wordt meer dan 200 mg fluconazol per dag te geven.</p>
Itraconazol Ketoconazol Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.	<p>Op theoretische gronden is te verwachten dat tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, de itraconazol- of ketoconazolspiegels verhoogt.</p> <p>Op theoretische gronden kan gelijktijdige toediening met itraconazol of ketoconazol de tipranavir- of ritonavirspiegels verhogen.</p>	<p>Voorzichtigheid is geboden met het gebruik van itraconazol of ketoconazol (afgeraden wordt om meer dan 200 mg per dag te geven).</p>

<p>Voriconazol Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.</p>	<p>Omdat verscheidene CYP-isoenzymssystemen betrokken zijn bij het metabolisme van voriconazol, is de interactie met tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, moeilijk te voorspellen.</p>	<p>Gebaseerd op de bekende interactie van voriconazol met laag gedoseerd ritonavir (zie de SmPC van voriconazol), dient de gelijktijdige toediening van tipranavir/r en voriconazol vermeden te worden, tenzij een beoordeling van de balans tussen voordeel en risico voor de patiënt het gebruik van voriconazol rechtvaardigt.</p>
<p>Middelen tegen jicht</p>		
<p>Colchicine Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.</p>	<p>Als gevolg van tipranavir/ritonavir CYP3A- en P-gp-remming kan op theoretische gronden de colchicinespiegel stijgen bij gelijktijdige toediening met tipranavir en laag gedoseerd ritonavir, Echter, een daling van colchicineconcentraties kan niet worden uitgesloten, omdat zowel tipranavir als ritonavir een inducerend potentieel hebben richting CYP3A en P-gp. Colchicine is een substraat van CYP3A4 en P-glycoproteïne (een effluxtransporter in de darmen)</p>	<p>Als behandeling met Aptivus/ritonavir nodig is, wordt een verlaging van de dosering colchicine of een onderbreking van de colchicinebehandeling aanbevolen bij patiënten met een normale nier- of leverfunctie (zie rubriek 4.4). Bij patiënten met nier- of leverinsufficiëntie die behandeld worden met Aptivus/ritonavir, is gelijktijdige toediening met colchicine gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p>
<p>Antibiotica</p>		
<p>Clarithromycine 500 mg BID</p>	<p>C_{max} van claritromycine ↔ AUC van claritromycine ↑ 19% C_{min} van claritromycine ↑ 68%</p> <p>C_{max} van 14-OH-claritromycine ↓ 97% AUC van 14-OH-claritromycine ↓ 97% C_{min} van 14-OH-claritromycine ↓ 95%</p> <p>C_{max} van tipranavir ↑ 40% AUC van tipranavir ↑ 66% C_{min} van tipranavir ↑ 100%</p> <p>CYP 3A4 remming door tipranavir/r en P-gp (een darm efflux-transporter) remming door claritromycine.</p>	<p>Hoewel de veranderingen in claritromycinewaarden niet als klinisch relevant worden beschouwd, dient de daling van de AUC van de 14-OH-metabooliet in acht te worden genomen bij de behandeling van infecties veroorzaakt door <i>Haemophilus influenzae</i>, waarbij de 14-OH-metabooliet het meest actief is. De toename van de C_{min} van tipranavir kan klinisch relevant zijn. Patiënten die claritromycine gebruiken in een dosering hoger dan 500 mg tweemaal daags moeten nauwlettend gecontroleerd worden op tekenen van toxiciteit van claritromycine en tipranavir. Bij patiënten met een verminderde nierfunctie dient een verlaging van de claritromycinedosis overwogen te worden (zie de productinformatie van claritromycine en ritonavir).</p>

<p>Rifabutine 150 mg QD</p>	<p>C_{max} van rifabutine ↑ 70% AUC van rifabutine ↑ 190% C_{min} van rifabutine ↑ 114%</p> <p>C_{max} van 25-O-desacetyl-rifabutine ↑ 3,2 maal AUC van 25-O-desacetyl-rifabutine ↑ 21 maal C_{min} van 25-O-desacetyl-rifabutine ↑ 7,8 maal</p> <p>CYP 3A4 wordt geremd door tipranavir/r.</p> <p>Er is geen klinisch relevante verandering in de farmacokinetiek van tipranavir waargenomen.</p>	<p>Een verlaging van de dosering rifabutine met ten minste 75% van de gebruikelijke 300 mg/dag wordt aanbevolen (bijvoorbeeld 150 mg om de dag of drie maal per week). Patiënten die rifabutine met Aptivus gebruiken, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, dienen nauwlettend te worden gecontroleerd op het optreden van bijwerkingen van de rifabutinebehandeling. Verdere verlaging van de dosering kan noodzakelijk zijn.</p>
<p>Rifampicine</p>	<p>Gelijktijdige toediening van proteaseremmers met rifampicine verlaagt de concentratie van proteaseremmers aanzienlijk. Bij gebruik van tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, wordt verwacht dat gelijktijdig gebruik van rifampicine resulteert in tipranavirspiegels die onder de optimale waarde liggen. Dit kan een verminderde virologische respons en mogelijke resistentie voor tipranavir tot gevolg hebben.</p>	<p>Gelijktijdig gebruik van rifampicine met Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Alternatieve antimycobacteriële middelen zoals rifabutine dienen overwogen te worden.</p>
<p>Antimalariamiddelen</p>		
<p>Halofantrine Lumefantrine Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.</p>	<p>Op theoretische gronden wordt verwacht dat tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, de halofantrine en lumefantrine-spiegels zal verhogen.</p> <p>CYP 3A4 wordt geremd door tipranavir/r.</p>	<p>Gezien het metabole profiel en het daarmee samenhangend risico op het induceren van torsades de pointes door halofantrine en lumefantrine wordt de combinatie van halofantrine of lumefantrine met Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, afgeraden (zie rubriek 4.4).</p>

Anticonvulsiva		
Carbamazepine 200 mg BID	<p>C_{max} van het totaal aan carbamazepine* ↑ 13% AUC van het totaal aan carbamazepine* 16% C_{min} van het totaal aan carbamazepine* ↑ 23%</p> <p>* het totaal aan carbamazepine = het totaal aan carbamazepine en epoxy-carbamazepine (dit zijn beide farmacologisch actieve stoffen).</p> <p>Er wordt niet verwacht dat de toename van het totaal aan carbamazepine klinische consequenties heeft.</p> <p>C_{min} van tipranavir ↓ 61% (in vergelijking met historische gegevens)</p> <p>De afname van de tipranavirspiegels kan een verminderde effectiviteit tot gevolg hebben.</p> <p>Carbamazepine induceert CYP3A4.</p>	Carbamazepine dient voorzichtig te worden gebruikt in combinatie met Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir. Hogere doseringen van carbamazepine (> 200 mg) kunnen resulteren in een nog grotere afname van de plasmaconcentratie van tipranavir (zie rubriek 4.4).
Fenobarbital Fenytoïne Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.	Fenobarbital en fenytoïne induceren CYP3A4.	Fenobarbital en fenytoïne dienen voorzichtig te worden gebruikt in combinatie met Aptivus, gelijktijdig toegediend met laag gedoseerd ritonavir (zie rubriek 4.4).
Spasmolytica		
Tolterodine Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.	Op theoretische gronden zal tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, de tolterodinespiegels verhogen. CYP 3A4 en CYP 2D6 wordt geremd door tipranavir/r.	Gelijktijdig gebruik wordt afgeraden.
Endothelinereceptorantagonisten		
Bosentan	Op theoretische gronden kan de bosentanspiegel stijgen bij gelijktijdige toediening met tipranavir en laag gedoseerd ritonavir. Tipranavir/r remt CYP3A4.	Gelijktijdige toediening van bosentan en Aptivus met laag gedoseerd ritonavir wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

HMG-CoA-reductaseremmers		
Atorvastatine 10 mg QD	<p>C_{max} van atorvastatine ↑ 8,6 maal AUC van atorvastatine ↑ 9,4 maal C_{min} van atorvastatine ↑ 5,2 maal</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>CYP 3A4 wordt geremd door tipranavir/r.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van atorvastatine en Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir wordt niet aanbevolen. Het gebruik van andere HMG-CoA-reductaseremmers zoals pravastatine, fluvastatine of rosuvastatine dient overwogen te worden (zie tevens rubriek 4.4 en de aanbevelingen voor rosuvastatine en pravastatine). In gevallen waarbij gelijktijdige toediening noodzakelijk is, dient de dosering van 10 mg atorvastatine per dag niet te worden overschreden. Het wordt aanbevolen om te beginnen met de laagste dosering en zorgvuldige klinische controle is vereist (zie rubriek 4.4).</p>
Rosuvastatine 10 mg QD	<p>C_{max} van rosuvastatine ↑ 123% AUC van rosuvastatine ↑ 37% C_{min} van rosuvastatine ↑ 6%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Het mechanisme is niet bekend.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van rosuvastatine en Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, dient te worden gestart met de laagste dosis rosuvastatine (5 mg/dag) en opgetitreerd tot behandelingsrespons onder nauwlettende klinische controle op met rosuvastatine samenhangende symptomen, zoals beschreven in de productinformatie van rosuvastatine.</p>
Pravastatine Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.	<p>Op basis van overeenkomsten in de eliminatie van pravastatine en rosuvastatine, zou TPV/r de plasmawaarden van pravastatine kunnen verhogen.</p> <p>Het mechanisme is niet bekend.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van pravastatine en Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, dient te worden gestart met de laagste dosis pravastatine (10 mg/dag) en opgetitreerd te worden tot behandelingsrespons onder nauwlettende klinische controle op met pravastatine samenhangende symptomen, zoals beschreven in de productinformatie van pravastatine.</p>
Simvastatine Lovastatine Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.	<p>De HMG-CoA-reductaseremmers simvastatine en lovastatine zijn sterk afhankelijk van CYP3A voor hun metabolisme.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, met simvastatine of lovastatine is gecontra-indiceerd vanwege een verhoogd risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse (zie rubriek 4.3).</p>

Kruidenproducten		
<p>Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>) Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.</p>	<p>De plasmaconcentraties van tipranavir kunnen worden verlaagd door gelijktijdig gebruik van het kruidenpreparaat sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>). Dit wordt veroorzaakt door inductie van geneesmiddelmetaboliserende enzymen door het sint-janskruid.</p>	<p>Kruidenpreparaten met sint-janskruid dienen niet met Aptivus, gelijktijdig toegediend met laag gedoseerd ritonavir, te worden gecombineerd. Verwacht wordt dat gelijktijdige toediening van Aptivus met ritonavir met sint-janskruid de tipranavir- en ritonavirspiegels aanzienlijk verlaagt en kan resulteren in tipranavirspiegels die onder de optimale waarde liggen en een verminderde virologische respons en mogelijke resistentie voor tipranavir tot gevolg kan hebben.</p>
Geïnhaleerde bèta-agonisten		
<p>Salmeterol</p>	<p>Gelijktijdige toediening van tipranavir en laag gedoseerd ritonavir kan leiden tot een verhoogd risico op cardiovasculaire bijwerkingen als gevolg van salmeterol, waaronder QT-verlenging, palpitaties en sinustachycardie.</p> <p>Tipranavir/r remt CYP3A4.</p>	<p>Gelijktijdige toediening van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, wordt niet aanbevolen.</p>
Orale anticonceptiemiddelen / Oestrogenen		
<p>Ethinylestradiol 0,035 mg / Norethindron 1,0 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)</p>	<p>C_{max} van ethinylestradiol ↓ 52% AUC van ethinylestradiol ↓ 43%</p> <p>Het mechanisme is niet bekend.</p> <p>C_{max} van norethindron ↔ AUC van norethindron ↑ 27%</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>Het gelijktijdig gebruik van ethinylestradiol/norethindron met Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir wordt niet aanbevolen. Andere of aanvullende anticonceptie maatregelen moeten worden genomen wanneer orale anticonceptiemiddelen op oestrogeenbasis gelijktijdig worden gebruikt met Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir. Patiënten die oestrogenen gebruiken als hormonale suppletie therapie dienen onder medische controle te blijven om symptomen van oestrogeendeficiëntie te onderkennen (zie rubrieken 4.4 en 4.6).</p>

Fosfodiësterase 5- (PDE5-) remmers		
<p>Sildenafil Vardenafil Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.</p>	<p>Verwacht wordt dat gelijktijdige toediening van tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, en PDE5-remmers de PDE5-spiegels substantieel zal verhogen, hetgeen kan resulteren in een toename van met PDE5-remmers geassocieerde bijwerkingen, waaronder hypotensie, visusveranderingen en priapisme.</p> <p>Tipranavir/r remt CYP3A4.</p>	<p>Bijzondere voorzichtigheid is geboden wanneer de fosfodiësterase 5- (PDE5-) remmers sildenafil of vardenafil worden voorgeschreven aan patiënten die Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir krijgen.</p> <p>Een veilige en effectieve dosis is niet vastgesteld bij gebruik met Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir. Er bestaat een verhoogde kans op bijwerkingen als gevolg van PDE5-remmers (waaronder gestoord zicht, hypotensie, langdurige erectie en syncope).</p> <p>Gelijktijdige toediening van Aptivus/ritonavir met sildenafil, wanneer gebruikt voor de behandeling van pulmonale arteriële hypertensie, is gecontra-indiceerd.</p>
<p>Tadalafil 10 mg QD</p>	<p>C_{max} van eerste toediening van tadalafil ↓ 22% AUC van eerste toediening van tadalafil ↑ 133%</p> <p>CYP 3A4 wordt geremd en geïnduceerd door tipranavir/r.</p> <p>C_{max} van steady-state tadalafil ↓ 30% AUC van steady-state tadalafil ↔</p> <p>Er is geen klinisch relevante verandering van de farmacokinetiek van tipranavir waargenomen.</p>	<p>Het wordt aangeraden tadalafil voor te schrijven na ten minste 7 dagen van behandeling met Aptivus met ritonavir.</p> <p>Een veilige en effectieve dosis is niet vastgesteld bij gebruik met Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir. Er bestaat een verhoogde kans op bijwerkingen als gevolg van PDE5-remmers (waaronder gestoord zicht, hypotensie, langdurige erectie en syncope).</p>
Narcotische analgetica		
<p>Methadon 5 mg QD</p>	<p>C_{max} van methadon ↓ 55% AUC van methadon ↓ 53% C_{min} van methadon ↓ 50%</p> <p>C_{max} van R-methadon ↓ 46% AUC van R-methadon ↓ 48%</p> <p>C_{max} van S-methadon ↓ 62% AUC van S-methadon ↓ 63%</p> <p>Het mechanisme is niet bekend.</p>	<p>Patiënten dienen te worden gecontroleerd op het optreden van het opiaatonhoudingssyndroom. De methadondosering dient eventueel verhoogd te worden.</p>

<p>Pethidine Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.</p>	<p>Verwacht wordt dat tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, de pethidinespiegels verlaagt en de spiegels van norpethidinemetabolieten verhoogt.</p>	<p>Verhoging van de dosering en langdurig gebruik van pethidine met Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, wordt niet aangeraden vanwege de verhoogde spiegel van de metaboliet norpethidine, die zowel een analgetisch effect heeft als een stimulering van het centrale zenuwstelsel geeft (bijvoorbeeld insulaten).</p>
<p>Buprenorfine/nalaxon</p>	<p>Buprenorfine ↔ AUC van norbuprenorfine ↓ 79% C_{max} van norbuprenorfine ↓ 80% C_{min} van norbuprenorfine ↓ 80%</p>	<p>Gelijktijdige toediening van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, met buprenorfine/nalaxon kan resulteren in een afgenomen klinisch effect, veroorzaakt door de afname van de spiegels van de actieve metaboliet norbuprenorfine. Patiënten dienen daarom te worden gecontroleerd op het opiaat onthoudingssyndroom.</p>
<p>Immunosuppressiva</p>		
<p>Cyclosporine Tacrolimus Sirolimus Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.</p>	<p>Spiegels van cyclosporine, tacrolimus of sirolimus kunnen niet worden voorspeld bij gelijktijdige toediening met tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, door het tegengestelde effect van tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, op CYP3A en P-gp.</p>	<p>Intensievere controle van de spiegels van deze geneesmiddelen wordt aanbevolen totdat de bloedspiegels zijn gestabiliseerd.</p>
<p>Antitrombotica</p>		
<p>Warfarine 10 mg QD</p>	<p>Eerste toediening van tipranavir/r: C_{max} van S-warfarine ↔ AUC van S-warfarine ↑18% Steady-state tipranavir/r: C_{max} van S-warfarine ↓ 17% AUC van S-warfarine ↓ 12% CYP 2C9 wordt geremd bij de eerste toediening van tipranavir/r, vervolgens treedt bij steady-state van tipranavir/r inductie van CYP 2C9 op.</p>	<p>Aptivus, gelijktijdig toegediend met laag gedoseerd ritonavir, kan gecombineerd met warfarine leiden tot verandering van de INR- (International Normalised Ratio) waarden en zou de antistolling kunnen beïnvloeden (trombogene effect), of het risico op bloedingen kunnen verhogen. Nauwkeurige klinische en biologische controle (INR-metingen) worden aanbevolen indien warfarine en tipranavir gecombineerd worden.</p>
<p>Antacida</p>		
<p>aluminium- en magnesiumbevattende antacida QD</p>	<p>C_{max} van tipranavir ↓ 25% AUC van tipranavir ↓ 27% Het mechanisme is niet bekend.</p>	<p>Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, en antacida dienen gescheiden ingenomen te worden met een tijdsinterval van ten minste 2 uur.</p>

Protonpompremmers		
Omeprazol 40 mg QD	<p>C_{max} van omeprazol ↓ 73%</p> <p>AUC van omeprazol ↓ 70%</p> <p>Voor de S-enantiomeer, esomeprazol werden vergelijkbare effecten gevonden.</p> <p>Inductie van CYP 2C19 door tipranavir/r</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, en omeprazol of esomeprazol wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als de combinatie onvermijdelijk is, dan moet overwogen worden de dosering van omeprazol of esomeprazol te verhogen, afhankelijk van de klinische respons op de behandeling. Er zijn geen gegevens beschikbaar die erop wijzen dat dosisaanpassingen van omeprazol of esomeprazol de waargenomen farmacokinetische interactie zullen uitschakelen. Aanbevelingen voor de maximale doses van omeprazol of esomeprazol staan in de betreffende productinformatie. Dosisaanpassing van tipranavir met ritonavir is niet noodzakelijk.</p>
<p>Lansoprazol</p> <p>Pantoprazol</p> <p>Rabeprazol</p> <p>Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.</p>	<p>Gebaseerd op de metabole profielen van tipranavir/r en de protonpompremmers kan een interactie verwacht worden. Door de CYP3A4 remming en inductie van CYP2C19 door tipranavir/r, is moeilijk de plasmaspiegels van lansoprazol en pantoprazol te voorspellen. De plasmaspiegels van rabeprazol zouden kunnen afnemen door de CYP2C19 inductie door tipranavir/r.</p>	<p>Het gelijktijdig gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, en protonpompremmers wordt afgeraden (zie rubriek 4.4). Als de combinatie onvermijdelijk is, dan dient de patiënt nauwkeurig gecontroleerd te worden.</p>
H2-receptorantagonisten		
<p>Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.</p>	<p>Er zijn geen gegevens beschikbaar over H2-receptorantagonisten in combinatie met tipranavir en laag gedoseerd ritonavir.</p>	<p>Er wordt niet verwacht dat de verhoogde pH in de maag als gevolg van de behandeling met H2-receptorantagonisten effect heeft op de plasmaspiegels van tipranavir.</p>
Antiaritmica		
<p>Amiodaron</p> <p>Bepidil</p> <p>Kinidine</p> <p>Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.</p>	<p>Op theoretische gronden zal tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, de spiegels van amiodaron, bepidil en quinidine verhogen.</p> <p>tipranavir/r remt CYP3A4.</p>	<p>Het gelijktijdig gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, en amiodaron, bepidil of kinidine is gecontra-indiceerd vanwege de kans op ernstige en/of levensbedreigende voorvallen (zie rubriek 4.3).</p>
<p>Flecaïnide</p> <p>Propafenon</p> <p>Metoprolol (bij hartfalen)</p> <p>Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.</p>	<p>Op theoretische gronden zal tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, de spiegels van flecaïnide, propafenon en metoprolol verhogen.</p> <p>Tipranavir/r remt CYP3A4.</p>	<p>Het gelijktijdig gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, en flecaïnide, propafenon of metoprolol is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3).</p>

Antihistaminica		
Astemizol Terfenadine Er zijn geen interactieonderzoeken uitgevoerd.	Op theoretische gronden zal tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, de spiegels van astemizol en terfenadine verhogen. Tipranavir/r remt CYP3A4.	Het gelijktijdig gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, en astemizol of terfenadine is gecontra-indiceerd vanwege de kans op ernstige en/of levensbedreigende voorvallen (zie rubriek 4.3).
Ergotaminederivaten		
Dihydroergotamine Ergonovine Ergotamine Methylergonovine Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.	Op theoretische gronden zal tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, de spiegels van dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine en methylergonovine verhogen. Tipranavir/r remt CYP3A4.	Het gelijktijdig gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, en dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine of methylergonovine is gecontra-indiceerd vanwege de kans op ernstige en/of levensbedreigende voorvallen (zie rubriek 4.3).
Geneesmiddel bij motiliteitsstoornissen		
Cisapride Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.	Op theoretische gronden zal tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, de spiegel van cisapride verhogen. Tipranavir/r remt CYP3A4.	Het gelijktijdig gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, en cisapride is gecontra-indiceerd vanwege de kans op ernstige en/of levensbedreigende voorvallen (zie rubriek 4.3).
Antipsychotica		
Pimozide Sertindol Quetiapine Lurasidon Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.	Op theoretische gronden zal tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, de spiegels van pimozide, sertindol, quetiapine en lurasidon verhogen. Tipranavir/r remt CYP3A4.	Het gelijktijdig gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, met antipsychotica zoals pimozide, sertindol, quetiapine of lurasidon is gecontra-indiceerd vanwege de kans op ernstige en/of levensbedreigende voorvallen, inclusief coma (zie rubriek 4.3).
Sedativa/slaapmiddelen		
Midazolam 2 mg QD (i.v.) Midazolam 5 mg QD (p.o.)	Eerste toediening van tipranavir/r: C_{max} van midazolam ↔ AUC van midazolam ↑ 5,1 maal Steady-state tipranavir/r: C_{max} van midazolam ↓ 13% AUC van midazolam ↑ 181% Eerste toediening van tipranavir/r: C_{max} van midazolam ↑ 5 maal AUC van midazolam ↑ 27 maal Steady-state tipranavir/r: C_{max} van midazolam ↑ 3,7 maal AUC van midazolam ↑ 9,8 maal Ritonavir is een sterke remmer van CYP3A4 en zal daarom geneesmiddelen beïnvloeden die door dit enzym worden gemetaboliseerd.	Gelijktijdig gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, en sedativa/slaapmiddelen zoals oraal toegediend midazolam is gecontra-indiceerd (zie rubriek 4.3). Indien Aptivus met ritonavir wordt toegediend met parenteraal toegediend midazolam, dient nauwkeurige controle plaats te vinden op ademhalingsdepressie en/of verlengde sedatie en dient overwogen te worden om de dosering van midazolam aan te passen.

<p>Triazolam Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.</p>	<p>Op theoretische gronden zal tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, de spiegels van triazolam verhogen.</p> <p>Tipranavir/r remt CYP3A4.</p>	<p>Het gelijktijdig gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, en triazolam is gecontra-indiceerd vanwege de kans op ernstige en/of levensbedreigende voorvallen (zie rubriek 4.3).</p>
<p>Nucleoside-analoge DNA polymeraseremmers</p>		
<p>Valaciclovir 500mg enkelvoudige dosis</p>	<p>Gelijktijdige toediening van valaciclovir, tipranavir en laag gedoseerd ritonavir gaf geen klinisch relevante farmacokinetische effecten.</p> <p>Tipranavir: ↔ Valaciclovir: ↔</p>	<p>Valaciclovir en Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, kan gelijktijdig worden toegediend zonder dosisaanpassing.</p>
<p>α₁-adrenoreceptorantagonisten</p>		
<p>Alfuzosine</p>	<p>Op theoretische gronden leidt gelijktijdige toediening van tipranavir met laag gedoseerd ritonavir en alfuzosine tot verhoogde alfuzosinespiegels en kan leiden tot hypotensie.</p> <p>Tipranavir/r remt CYP3A4.</p>	<p>Het gelijktijdig gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, en alfuzosine is gecontra-indiceerd.</p>
<p>Andere middelen</p>		
<p>Theofylline Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.</p>	<p>Op de gegevens van het cocktailonderzoek waarin de AUC van cafeïne (substraat van CYP1A2) werd gereduceerd met 43%, wordt aangenomen dat tipranavir met ritonavir de theofyllinespiegel verlaagt.</p> <p>Inductie van CYP 1A2 door tipranavir/r.</p>	<p>De theofyllineplasmaspiegel dient gecontroleerd te worden tijdens de eerste twee weken van het gelijktijdig gebruik met Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir. De dosering van theofylline dient zondig verhoogd te worden.</p>
<p>Desipramine Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.</p>	<p>Verondersteld wordt dat tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, de desipraminespiegel verhoogt.</p> <p>CYP 2D6 wordt geremd door tipranavir/r.</p>	<p>Aanbevolen wordt de dosering van desipramine te verlagen en de desipraminespiegel te controleren.</p>

<p>Digoxine 0,25 mg QD i.v.</p> <p>Digoxine 0,25 mg QD p.o.</p>	<p>Eerste toediening van tipranavir/r: C_{max} van digoxine ↔ AUC van digoxine ↔</p> <p>Steady-state tipranavir/r: C_{max} van digoxine ↓ 20% AUC van digoxine ↔</p> <p>Eerste toediening van tipranavir/r: C_{max} van digoxine ↑ 93% AUC van digoxine ↑ 91%</p> <p>Tijdelijke remming van P-gp door tipranavir/r, gevolgd door inductie van P-gp door Aptivus bij steady-state.</p> <p>Steady-state tipranavir/r: C_{max} van digoxine ↓ 38% AUC van digoxine ↔</p>	<p>Aanbevolen wordt de digoxineserumspiegels te controleren totdat steady-state is bereikt.</p>
<p>Trazodon Alleen met ritonavir is een interactieonderzoek uitgevoerd.</p>	<p>In een farmacokinetisch onderzoek bij gezonde vrijwilligers leidde gelijktijdig gebruik van een lage dosis ritonavir (200 mg tweemaal daags) met een enkele dosis trazodon tot een verhoogde plasmaspiegel van trazodon (de AUC nam toe met factor 2,4). In dit onderzoek zijn bijwerkingen zoals misselijkheid, duizeligheid, hypotensie en bewusteloosheid waargenomen na gelijktijdige toediening van trazodon en ritonavir. Het is echter niet bekend of de combinatie tipranavir met ritonavir een grotere toename in trazodonblootstelling zou kunnen veroorzaken.</p>	<p>De combinatie dient voorzichtig te worden gebruikt en een lagere dosis trazodon dient te worden overwogen.</p>
<p>Bupropion 150 mg BID</p>	<p>C_{max} van bupropion ↓ 51% AUC van bupropion ↓ 56%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>De afname van de plasmawaarde van bupropion wordt waarschijnlijk veroorzaakt door inductie van CYP2B6- en UGT-activiteit door toedoen van RTV.</p>	<p>Indien gelijktijdige toediening van bupropion niet te vermijden is, dient nauwkeurige klinische controle plaats te vinden op de werkzaamheid van bupropion, zonder dat de aanbevolen dosering wordt overschreden, ondanks de waargenomen inductie.</p>

<p>Loperamide 16 mg QD</p>	<p>C_{max} van loperamide ↓ 61% AUC van loperamide ↓ 51%</p> <p>Het mechanisme is niet bekend.</p> <p>C_{max} van tipranavir ↔ AUC van tipranavir ↔ C_{min} van tipranavir ↓ 26%</p>	<p>Een farmacodynamisch interactieonderzoek bij gezonde vrijwilligers liet zien dat toediening van loperamide en Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, geen klinisch relevante verandering gaf in de respiratoire respons op kooldioxide. De klinische relevantie van de verlaagde plasmaconcentratie van loperamide is niet bekend.</p>
<p>Fluticasonpropionaat Alleen met ritonavir is een interactieonderzoek uitgevoerd.</p>	<p>In een klinisch onderzoek, waarin aan gezonde vrijwilligers ritonavir 100 mg capsules tweemaal daags gelijktijdig werd toegediend met 50 µg intranasaal fluticasonpropionaat (viermaal daags) gedurende 7 dagen, namen de plasmaspiegels van fluticasonpropionaat significant toe, terwijl de intrinsieke cortisolspiegels afnamen met ongeveer 86% (90% betrouwbaarheidsinterval 82-89%). Een groter effect mag worden verwacht wanneer fluticasonpropionaat geïnhaled wordt. Systemische corticosteroid-effecten waaronder het syndroom van Cushing en adrenerge suppressie zijn gerapporteerd bij patiënten die ritonavir gebruikten en fluticasonpropionaat inhaleerden of intranasaal kregen toegediend. Dit kan ook optreden bij andere corticosteroiden die gemetaboliseerd worden via de P450 3A-route, zoals budesonide. Het is niet bekend of de combinatie tipranavir met ritonavir een grotere toename van de fluticasonblootstelling kan veroorzaken.</p>	<p>Gelijktijdig toediening van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, en deze glucocorticosteroiden wordt niet aangeraden, tenzij het mogelijke voordeel van de behandeling opweegt tegen het risico op systemische effecten van corticosteroiden (zie rubriek 4.4). Een dosisverlaging van het glucocorticoïd met nauwgezette controle van lokale en systemische effecten dient overwogen te worden, of er kan worden overgestapt naar een glucocorticoïd dat geen substraat is voor CYP3A4 (bijv. beclometason). Bovendien is, in geval van stoppen van glucocorticoiden, een geleidelijke verlaging van de dosis gedurende een langere periode wellicht noodzakelijk. Het effect van hoge systemische fluticasonblootstelling op de plasmaspiegel van ritonavir is nog niet bekend.</p>

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Anticonceptie bij mannen en vrouwen

Tipranavir heeft een ongunstige wisselwerking met orale anticonceptiva. Daarom dient tijdens de behandeling een andere, effectieve en veilige anticonceptiemethode te worden gebruikt (zie rubriek 4.5).

Zwangerschap

Er zijn onvoldoende gegevens over het gebruik van tipranavir bij zwangere vrouwen. In proefdierstudies werd reprotoxiciteit waargenomen (zie rubriek 5.3). Het potentiële risico voor de mens is onbekend. Tipranavir dient tijdens de zwangerschap uitsluitend te worden gebruikt als het potentiële voordeel het mogelijke risico voor de foetus rechtvaardigt.

Borstvoeding

Het wordt geadviseerd dat vrouwen **met HIV** hun baby's geen borstvoeding geven om overdracht van hiv te voorkomen.

Vruchtbaarheid

Er zijn geen klinische gegevens beschikbaar over vruchtbaarheid en tipranavir. In preklinische studies die zijn uitgevoerd met tipranavir werd geen negatief effect op de vruchtbaarheid gezien (zie rubriek 5.3).

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en van het vermogen om machines te bedienen

Duizeligheid, slaperigheid en vermoeidheid zijn gemeld bij sommige patiënten, daarom wordt aanbevolen om voorzichtig te zijn bij het besturen van een auto of het bedienen van machines. Als patiënten vermoeidheid, duizeligheid of slaperigheid ervaren, moeten ze potentieel gevaarlijke taken zoals autorijden of het bedienen van machines vermijden.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Onder de meest gemelde bijwerkingen van Aptivus waren gastro-intestinale klachten, zoals diarree en misselijkheid en ook hyperlipidemie. Tot de meest ernstige bijwerkingen behoren leverfunctiestoornis en levertoxiciteit. Intracraniale bloedingen zijn alleen tijdens post-marketinggebruik waargenomen (zie rubriek 4.4).

Ernstige levertoxiciteit is gerapporteerd tijdens het gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir. In de fase 3 RESIST onderzoeken werden significant meer verhoogde transaminase-waarden gezien in de tipranavir met ritonavir arm dan in de referentie arm. Regelmatige controle is daarom noodzakelijk bij patiënten die behandeld worden met Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir (zie rubriek 4.4).

Er zijn weinig gegevens beschikbaar over het gebruik van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, bij patiënten met een co-infectie met hepatitis B of C. Men dient derhalve voorzichtig te zijn met het gebruik van Aptivus bij patiënten met een co-infectie met hepatitis B of C. Aptivus dient in deze patiëntengroep alleen gebruikt te worden als de potentiële voordelen opwegen tegen het mogelijke risico, en met frequentere klinische en laboratorium controle.

Bijwerkingen in tabelvorm

De beoordeling van bijwerkingen uit gegevens van hiv-1 klinisch onderzoek is gebaseerd op ervaring van alle fase II- en III-studies bij volwassenen die behandeld werden met tweemaal daags een dosis van 500 mg tipranavir met 200 mg ritonavir (n=1397). De bijwerkingen worden hierna weergegeven per systeem/orgaanklasse en naar frequentie volgens onderstaande indeling:

Zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$ tot $<1/10$), soms ($\geq 1/1.000$ tot $<1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$ tot $<1/1.000$).

Samenvatting in tabelvorm van de bijwerkingen gerelateerd aan Aptivus gebaseerd op klinisch onderzoek en postmarketinggebruik:

Bloed- en lymfestelselaandoeningen	
Soms	neutropenie, anemie, trombocytopenie
Immuunsysteemaandoeningen	
Soms	overgevoeligheid
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	
Vaak	hypertriglyceridemie, hyperlipidemie
Soms	anorexie, verminderde eetlust, afname gewicht, hyperamylasemie, hypercholesterolemie, diabetes mellitus, hyperglykemie
Zelden	Uitdroging
Psychische stoornissen	
Soms	slapeloosheid, slaapstoornissen
Zenuwstelselaandoeningen	
Vaak	Hoofdpijn
Soms	duizeligheid, perifere neuropathie, slaperigheid
Zelden	intracranieële bloedingen*
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen	
Soms	Dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen	
Zeer vaak	diarree, misselijkheid
Vaak	overgeven, winderigheid, buikpijn, opgezette buik, dyspepsie
Soms	gastro-oesofagale reflux, pancreatitis
Zelden	verhoogd lipase
Lever- en galaandoeningen	
Soms	verhoogde leverenzymen (ALAT, ASAT), cytolytische hepatitis, abnormale leverfunctietest (ALAT, ASAT), toxische hepatitis
Zelden	leverfalen (waaronder met fatale afloop), hepatitis, hepatische steatosis, hyperbilirubinemie
Huid- en onderhuidaandoeningen	
Vaak	Huiduitslag
Soms	pruritus, exantheem
Skeletspierstelsel- en bindweefselstoornissen	
Soms	spierpijn, spierspasmen
Nier- en urinewegaandoeningen	
Soms	Nierfalen
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	
Vaak	Vermoeidheid
Soms	koorts, griepachtige verschijnselen, malaise

* zie als bron van informatie de rubriek Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen “Bloedingen”.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

De hierna beschreven klinische veiligheidsaspecten (levertoxiciteit, hyperlipidemie, bloedingen en huiduitslag) werden vaker gezien bij de met tipranavir met ritonavir behandelde patiënten dan bij de patiënten in de referentie arm in de RESIST onderzoeken, of zijn gezien bij het gebruik van tipranavir met ritonavir. De klinische betekenis van deze waarnemingen is niet volledig opgehelderd.

Levertoxiciteit

Na 48 weken behandelen was de frequentie van graad 3 of 4 ALAT en/of ASAT afwijkingen hoger bij de met tipranavir met ritonavir behandelde patiënten dan bij de patiënten in de referentie arm (10% respectievelijk 3,4%). Multi-variate analyse liet zien dat uitgangswaarden van ALAT en ASAT hoger dan DAIDS graad 1 en co-infectie met hepatitis B of C risicofactoren zijn voor deze verhogingen. Bij de meeste patiënten kon de behandeling met tipranavir met ritonavir gecontinueerd worden.

Metabole parameters

Het gewicht en de serumlipiden- en bloedglucosespiegels kunnen toenemen tijdens antiretrovirale behandeling (zie rubriek 4.4).

Hyperlipidemie

Graad 3 of 4 stijgingen van de triglyceriden kwamen vaker voor in de tipranavir met ritonavir arm dan in de referentie arm. Na 48 weken behandelen was de frequentie 25,2% in de tipranavir met ritonavir arm en 15,6% in de referentie arm.

Bloedingen

Deze bijwerking werd gezien tijdens postmarketinggebruik, maar werd niet waargenomen bij gerandomiseerd gecontroleerd klinisch onderzoek (n=6300).

Deelnemers aan het RESIST onderzoek die tipranavir met ritonavir gebruikten leken een verhoogd risico op bloedingen te hebben: na 24 weken was het relatieve risico 1,98 (95% CI = 1,03 – 3,80). Na 48 weken was het relatief risico afgenomen tot 1,27 (95% CI = 0,76-2,12). Er was geen patroon in de aard van de bloedingen en er waren geen verschillen in stollingsparameters. De betekenis van deze waarneming wordt nog verder geëvalueerd.

Bij patiënten die behandeld werden met tipranavir zijn fatale en niet-fatale intracranieële bloedingen (ICB) gemeld. Vele van deze patiënten hadden andere aandoeningen of gebruikten tegelijkertijd andere geneesmiddelen die mogelijk de oorzaak waren van of bijgedragen hebben aan deze complicatie. In sommige gevallen kan een rol van tipranavir echter niet worden uitgesloten. Er is geen patroon van afwijkende hematologische of stollingsparameters waargenomen bij patiënten in het algemeen of voorafgaand aan het ontstaan van ICB. Daarom is routinematige controle van de stollingsparameters momenteel niet geïndiceerd tijdens de behandeling van patiënten met Aptivus. In het verleden is er een verhoogd risico op ICB waargenomen bij patiënten met hiv-1 in een gevorderd stadium of met AIDS; het type patiënten dat behandeld werd in het klinisch onderzoek met Aptivus.

Huiduitslag

Onderzoek bij vrouwen naar de interactie tussen tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, en ethinyloestradiol/norethindrone liet een hoge frequentie van niet-ernstige huiduitslag zien. In de RESIST onderzoeken was de kans op huiduitslag vergelijkbaar voor de tipranavir met ritonavir arm en de referentie arm (respectievelijk 16,3% en 12,5%, zie rubriek 4.4). In het klinisch ontwikkelingsprogramma van tipranavir zijn geen gevallen van het Stevens-Johnson syndroom of van *toxic epidermal necrolysis* gemeld.

Afwijkende laboratoriumwaarden

De frequenties van duidelijk afwijkende klinische laboratoriumwaarden (graad 3 of 4) gemeld bij ten minste 2% van de patiënten in de tipranavir met ritonavir armen in de fase III klinische onderzoeken (RESIST-1 en RESIST-2) na 48 weken waren: verhoogd ASAT (6,1%), verhoogd ALAT (9,7%), verhoogd amylase (6,0%), verhoogd cholesterol (4,2%), verhoogde triglyceriden (24,9%) en afname van het aantal witte bloedcellen (5,7%).

Verhoogd CPK, myalgie, myositis en -zelden- rhabdomyolyse, zijn gemeld bij proteaseremmers, vooral bij gebruik in combinatie met nucleoside reverse transcriptase remmers.

Bij hiv-geïnfecteerde patiënten met ernstige immuundeficiëntie bij aanvang van de antiretrovirale combinatietherapie kan een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties optreden. Auto-immuunziekten (zoals de ziekte van Graves en auto-immuunhepatitis) zijn ook gemeld; echter, de gerapporteerde latentietijd is variabel en deze gebeurtenissen kunnen zich vele maanden later voordoen nadat de behandeling gestart is (zie rubriek 4.4). Reactivering van herpes simplex en herpes zoster virusinfecties is waargenomen in de RESIST-onderzoeken.

Er zijn gevallen van osteonecrose gemeld, vooral bij patiënten met algemeen erkende risicofactoren, voortgeschreden hiv-infectie of langdurige blootstelling aan antiretrovirale combinatietherapie (CART). De frequentie hiervan is onbekend (zie rubriek 4.4).

Pediatrische patiënten

Bij een open-label, dose-finding studie met tipranavir plus ritonavir (studie 1182.14) kregen 28 kinderen van 12 jaar of ouder Aptivus capsules. Over het algemeen waren de bijwerkingen vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen werden waargenomen, maar overgeven, huiduitslag en koorts kwamen bij de kinderen doorgaans vaker voor dan bij de volwassenen. De matige of ernstige bijwerkingen die in de analyses gedurende 48 weken het meest werden gemeld zijn hieronder weergegeven.

Meest gemelde matige of ernstige bijwerkingen bij jongvolwassenen van 12 tot 18 jaar die Aptivus capsules gebruikten (gemeld bij 2 of meer kinderen, studie 1182.14, analyses week 48, complete dataset).

Totaal aantal behandelde patiënten (N)	28
Gebeurtenissen [N(%)]	
Overgeven/kokhalzen	3 (10,7)
Misselijkheid	2 (7,1)
Buikpijn ¹	2 (7,1)
Huiduitslag ²	3 (10,7)
Slapeloosheid	2 (7,1)
Verhoogde ALAT	4 (14,3)

1. Bestaat uit buikpijn (N=1) en dyspepsie (N=1).

2. Huiduitslag bestaat uit één of meer van de voorkeurstermen voor huiduitslag, eruptio medicamentosa, maculaire huiduitslag, papulaire huiduitslag, erytheem, maculo-papulaire huiduitslag, pruritische huiduitslag en urticaria

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#).

4.9 Overdosering

Er is weinig ervaring met tipranavir-overdosering bij de mens. Er zijn geen specifieke tekenen of symptomen na een overdosering bekend. In het algemeen kunnen bijwerkingen vaker voorkomen en ernstiger zijn bij een overdosering.

Er is geen antidotum bekend tegen een tipranavir overdosering. Behandeling van overdosering moet bestaan uit algemene ondersteunende maatregelen waaronder het controleren van de vitale functies en observatie van de klinische status van de patiënt. Indien geïndiceerd, kan eliminatie van ongeabsorbeerde tipranavir bestanddelen bereikt worden door braken of maagspoeling. Toediening van geactiveerde koolstof kan ook gebruikt worden als hulp bij verwijdering van ongeabsorbeerde stof. Aangezien tipranavir in hoge mate is gebonden aan eiwit is het niet aannemelijk dat dialyse kan bijdragen tot aanzienlijke verwijdering van dit geneesmiddel.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antiviraal middel voor systemische toepassing, proteaseremmers, ATC-code: J05A E09

Werkingsmechanisme

Het humane immunodeficiëntie virus (hiv-1) codeert een aspartyl protease dat essentieel is voor de splitsing en maturatie van virale precursor eiwitten. Tipranavir is een non-peptide remmer van het hiv-1 protease die de vorming van virusdeeltjes remt en daarmee de virale vermenigvuldiging.

Antivirale activiteit *in vitro*

Tipranavir remt de vermenigvuldiging van laboratorium stammen van hiv-1 en van klinische isolaten in modellen voor acute T-cel infectie, met 50% en 90% effectieve concentraties (EC_{50} en EC_{90}) van respectievelijk 0,03 tot 0,07 μM (18-42 ng/ml) en 0,07 tot 0,18 μM (42-108 ng/ml). *In vitro* heeft tipranavir antivirale activiteit tegen een breed scala van hiv-1 groep M non-clade B isolaten (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Groep O en hiv-2 isolaten zijn *in vitro* minder gevoelig voor tipranavir met EC_{50} waarden die variëren tussen respectievelijk 0,164-1 μM en 0,233-0,522 μM . Eiwitbinding studies toonden aan dat de antivirale activiteit van tipranavir gemiddeld met een factor 3,75 afneemt wanneer humaan serum aanwezig is.

Resistentie

De ontwikkeling van tipranavir-resistentie *in vitro* is langzaam en ingewikkeld. In een bepaald *in vitro* resistentie-experiment, werd een hiv-isolaat dat 87-voudig resistent was tegen tipranavir na 9 maanden geselecteerd. Het isolaat bevatte 10 mutaties in het protease: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V en tevens een mutatie in de gag polyproteïne CA/P2 splitsingsplaats. *Reverse genetics* experimenten toonden aan dat de aanwezigheid van 6 mutaties in het protease (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) noodzakelijk was om een > 10-voudige resistentie voor tipranavir te krijgen terwijl het 10-mutatie genotype een 69-voudige resistentie voor tipranavir gaf. *In vitro* is er een negatieve correlatie tussen de resistentiegraad voor tipranavir en de virale replicatie capaciteit. Recombinante virussen met een ≥ 3 -voudige resistentie voor tipranavir groeien met minder dan 1% van de snelheid die gevonden werd voor het wildtype hiv-1 onder dezelfde condities. Tipranavir resistente virussen die *in vitro* ontstaan uit wildtype hiv-1 laten een afgenomen gevoeligheid zien voor de proteaseremmers amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir en ritonavir, maar blijven gevoelig voor saquinavir.

Met behulp van een serie van multiële stapsgewijze regressie analyses van *baseline* en *on-treatment* genotypes uit alle klinische studies, zijn 16 aminozuren in verband gebracht met afgenomen gevoeligheid voor tipranavir en/of een verminderde *viral load* respons na 48 weken: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D and 84V. Klinische isolaten die een meer dan tienvoudige afname in gevoeligheid voor tipranavir toonden, bevatten 8 of meer met tipranavir-geassocieerde mutaties. Uit fase II en III klinisch onderzoek bij 276 patiënten met *on-treatment* genotypes bleek dat L33F/I/V, V82T/L en I84V de overheersende mutaties zijn die ontstaan tijdens de behandeling met tipranavir. Een combinatie van deze drie is gewoonlijk noodzakelijk voor verminderde gevoeligheid. Mutaties op positie 82 ontstaan op twee manieren: door verandering van de bestaande mutatie 82A naar 82T, of door mutatie van het wildtype 82V naar 82L.

Kruisresistentie

Tipranavir behoudt aanzienlijke antivirale activiteit (< 4-voudige resistentie) tegen de meerderheid van klinische hiv-1 isolaten die een verminderde gevoeligheid bezitten na behandeling met de thans geregistreerde proteaseremmers amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir en saquinavir. Meer dan 10-voudige resistentie voor tipranavir is zeldzaam (<2,5% van de geteste isolaten) in virussen die geïsoleerd zijn uit patiënten die veel antiretrovirale middelen gebruikt hadden, waaronder meerdere peptide proteaseremmers.

ECG-evaluatie

Het effect van tipranavir met laag gedoseerd ritonavir op het QTcF-interval werd gemeten in een onderzoek waarbij 81 gezonde vrijwilligers de volgende behandelingen tweemaal per dag gedurende 2,5 dag ontvingen: tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir in een supra-therapeutische dosis (750/200 mg) of placebo/ritonavir (-/200 mg). Na baseline en placebocorrectie was de maximale gemiddelde QTcF-verandering 3,2 ms (1-zijdig 95% boven BI: 5,6 ms) bij de 500/200 mg dosis en 8,3 ms (1-zijdig 95% boven BI: 10,8 ms) bij de supra-therapeutische 750/200 mg dosis. Tipranavir verlengt het QTc-interval dus niet bij therapeutische doses met laag gedoseerd ritonavir, maar kan dit wel doen bij supra-therapeutische doses.

Klinische farmacodynamische gegevens

Deze indicatie is gebaseerd op de resultaten van twee fase III-studies bij volwassen patiënten die uitgebreid voorbehandeld zijn (met gemiddeld 12 antiretrovirale middelen) en die geïnfecteerd waren met virus dat resistent was tegen proteaseremmers, en van één fase II-studie naar de farmacokinetiek, veiligheid en werkzaamheid van Aptivus bij jongvolwassenen, overwegend eerder behandelde patiënten van 12 tot 18 jaar.

De volgende klinische gegevens zijn afkomstig uit een 48 weken analyse van studies (RESIST-1 en RESIST-2) die het effect meten op plasma hiv RNA-spiegels en CD4-waarden. RESIST-1 en RESIST-2 zijn gerandomiseerde, open-label, multicenter onderzoeken bij hiv-positieve, *triple-class* ervaren patiënten, naar het effect van de behandeling met 500 mg tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir (200 mg tweemaal daags) en een *optimised background regimen* (OBR), individueel bepaald voor elke patiënt gebaseerd op genotypische resistentietests en het behandelingsverleden van de patiënt. De referentie behandeling omvat een ritonavir boosted PI (ook individueel vastgesteld) en een OBR. De ritonavir *boosted* PI werd gekozen uit saquinavir, amprenavir, indinavir of lopinavir/ritonavir.

Alle patiënten hadden ten minste twee PI-bevattende antiretrovirale behandelingen ontvangen en reageerden niet op een PI-bevattende behandeling op het moment van inclusie in de studie. Ten minste één primaire protease genmutatie van 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V of 90M moest aanwezig zijn bij de start van het onderzoek, met niet meer dan twee mutaties in codons 33, 82, 84 of 90.

Na acht weken behandeling mochten patiënten die de referentie behandeling kregen en voldeden aan de in het protocol gedefinieerde grenzen van virologisch falen stoppen met de behandeling en switchen naar tipranavir met ritonavir in een aparte vervolgstudie.

De mediane leeftijd van de 1483 patiënten die geïnccludeerd waren bij de eerste analyse was 43 jaar (van 17 tot 80), 86% was van het mannelijke geslacht, 75% was blank, 13% negroïde en 1% Aziatisch. In de tipranavir-arm en de referentie-arm bedroegen de mediane *baseline* CD4-waarden respectievelijk 158 en 166 cellen/mm³ (range 1-1893 respectievelijk 1-1184 cellen/mm³); de mediane *baseline* plasma hiv-1 RNA was respectievelijk 4,79 en 4,80 log₁₀ kopieën/ml (range 2,34-6,52 respectievelijk 2,01-6,76 log₁₀ kopieën/ml).

Patiënten waren eerdere blootgesteld aan gemiddeld 6 NRTI's, 1 NNRTI en 4 PI's. In beide studies gezamenlijk had 67% van de patiënten virus dat resistent was tegen de van tevoren uitgekozen referentie PI's en had 22% mogelijk resistent virus. In totaal had 10% van de patiënten eerder enfuvirtide gebruikt. Patiënten hadden baseline hiv-1 isolaten met een mediaan van 16 hiv-1 protease genmutaties, met gemiddeld 3 primaire protease genmutaties D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V en L90M. Met betrekking tot mutaties op codon 33, 82, 84 en 90 had ongeveer 4% geen mutaties, had 24% mutaties op codons 82 (minder dan 1% van de patiënten had de mutatie V82L) en 90, had 18% mutaties op codons 84 en 90, en had 53% minstens één key mutatie op codon 90. Eén patiënt in de tipranavir arm had vier mutaties. Bovendien had de meerderheid van de deelnemers mutaties die geassocieerd waren met zowel NRTI- als NNRTI-resistentie. Baseline fenotypische gevoeligheid is geëvalueerd in 454 baseline patiëntenmonsters. De gemiddelde afname in gevoeligheid ten opzichte van het wildtype was 2-voudig voor tipranavir, 12-voudig voor amprenavir,

55-voudig voor atazanavir, 41-voudig voor indinavir, 87-voudig voor lopinavir, 41-voudig voor nelfinavir, 195-voudig voor ritonavir en 20-voudig voor saquinavir.

De gecombineerde behandelingsrespons (samengesteld eindpunt gedefinieerd als patiënten met een bevestigde 1 log RNA reductie ten opzichte van het uitgangsniveau en zonder aanwijzingen voor het falen van de behandeling) na 48 weken in beide studies was 34% in de tipranavir met ritonavir arm en 15% in de referentie arm. In het bovenste deel van onderstaande tabel wordt de behandelingsrespons weergegeven voor de hele populatie, gesplitst naar enfuvirtide gebruik. In het onderste deel wordt de behandelingsresponse gegeven voor de subgroep met genotypische resistentie onderverdeeld per proteaseremmer.

Behandelingsresponse* in week 48 (gepoolde studies RESIST-1 en RESIST-2 in voorbehandelde patiënten)

RESIST studie	Tipranavir/RTV		CPI/RTV**		p-waarde
	n (%)	N	n (%)	N	
Totale populatie					
FAS	255 (34,2)	746	114 (15,5)	737	<0,0001
PP	171 (37,7)	454	74 (17,1)	432	<0,0001
- met ENF (FAS)	85 (50,0)	170	28 (20,7)	135	<0,0001
- zonder ENF (FAS)	170 (29,5)	576	86 (14,3)	602	<0,0001
Genotypisch resistent tegen					
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

* Samengesteld eindpunt gedefinieerd als patiënten met een bevestigde 1 log₁₀ RNA reductie ten opzichte van het uitgangsniveau en zonder aanwijzingen voor het falen van de behandeling.

** Vergelijking PI/RTV: LPV/r 400 mg/100 mg tweemaal daags (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg tweemaal daags (n=23), SQV/r 1000 mg/100 mg tweemaal daags of 800 mg/200 mg tweemaal daags (n=162), APV/r 600 mg/100 mg tweemaal daags (n=194)

ENF enfuvirtide; FAS Full Analysis Set; PP Per Protocol; APV/rtv amprenavir/ritonavir; IDV/rtv

indinavir/ritonavir; LPV/rtv lopinavir/ritonavir; SQV/rtv saquinavir/ritonavir

De mediane tijd tot falen van de behandeling (data van beide studies gecombineerd en 48 weken analyse) was 115 dagen in de tipranavir met ritonavir arm en 0 dagen in de referentie-arm (het ontbreken van een behandelingseffect werd aangemerkt als falen op dag 0).

Na 48 weken behandelen was het percentage patiënten met hiv-1 RNA < 400 kopieën/ml in de tipranavir met ritonavir arm 30% tegen 14% in de referentie PI/ritonavir arm. Het percentage patiënten met hiv-1 RNA < 50 kopieën/ml was 23% in de tipranavir met ritonavir arm en 10% in de referentie PI/ritonavir arm. Onder alle gerandomiseerde en behandelde patiënten was de mediane verandering van hiv-1 RNA van het uitgangsniveau tot het laatste meetpunt tot en met week 48 -0,64 log₁₀ kopieën/ml voor patiënten in de tipranavir met ritonavir arm en -0,22 log₁₀ kopieën/ml voor patiënten in de referentie PI/ritonavir arm.

Onder alle gerandomiseerde en behandelde patiënten was de mediane verandering in CD4+ cellen op het laatste meetpunt tot en met week 48 +23 cellen/mm³ voor patiënten in de tipranavir met ritonavir arm (N=740) en +4 cellen/mm³ voor patiënten in de referentie PI/ritonavir arm (N=727).

De superioriteit van tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, ten opzichte van de referentie proteaseremmer/ritonavir arm na 48 weken werd waargenomen voor alle effectiviteitsparameters. Het is niet aangetoond dat tipranavir beter is dan de gebooste referentie proteaseremmers bij patiënten die virus dragen dat gevoelig is voor deze proteaseremmers. De RESIST-data laten tevens zien dat tipranavir, gecombineerd met een lage dosis ritonavir, een betere behandelingsrespons geeft na 48 weken wanneer de OBR genotypisch beschikbare antiretrovirale middelen (bijv. enfuvirtide) bevat.

Op dit moment zijn er geen resultaten van gecontroleerde onderzoeken die het effect van tipranavir op de klinische progressie van een hiv-infectie evalueren.

Pediatrische patiënten

In een gerandomiseerde, open-label, multicentrische studie werden hiv-positieve kinderen van 2 tot en met 18 jaar bestudeerd (studie 1182.14). Patiënten moesten als uitgangswaarde een hiv-1 RNA-spiegel hebben van minstens 1500 kopieën/ml. De patiënten werden op basis van leeftijd gestratificeerd (2 jaar tot < 6 jaar, 6 jaar tot < 12 jaar en 12 jaar tot 18 jaar) en vervolgens gerandomiseerd naar behandeling met één van de twee tipranavir met ritonavir doseringsregimes: een dosering van 375 mg/m²/150 mg/m², vergeleken met de dosering van 290 mg/m²/115 mg/m², plus achtergrondbehandeling bestaande uit minstens twee niet uit proteaseremmers bestaande antiretrovirale geneesmiddelen, geoptimaliseerd met behulp van genotypische resistentietests die waren uitgevoerd bij de start van het onderzoek. Alle patiënten kregen aanvankelijk Aptivus drank. Pediatrische patiënten van 12 jaar of ouder die de maximale dosering van tweemaal daags 500 mg/200 mg kregen, konden vervolgens na dag 28 van de studie overstappen naar Aptivus capsules. Met het onderzoek werd de farmacokinetiek geëvalueerd en werd de veiligheid en verdraagbaarheid onderzocht en werd tevens de virologische en immunologische effectiviteit gedurende 48 weken beoordeeld.

Er zijn geen gegevens beschikbaar over de werkzaamheid en veiligheid van Aptivus capsules bij kinderen jonger dan 12 jaar. Omdat Aptivus capsules en drank niet bio-equivalent zijn, kunnen gegevens verkregen met de drank niet geëxtrapolerd worden naar de capsules (zie ook rubriek 5.2). Bovendien kan bij patiënten met een lichaamsoppervlak kleiner dan 1,33 m² geen aanpassing van de dosering bewerkstelligd worden met de capsules.

In de onderstaande tabel zijn de uitgangskarakteristieken en de belangrijkste werkzaamheidsresultaten op 48 weken opgenomen voor de pediatrische patiënten die Aptivus capsules kregen. De vermelde gegevens hebben betrekking op de 29 patiënten die tijdens de eerste 48 weken overstapten naar behandeling met capsules. Als gevolg van beperkingen in de studieopzet (zoals de mogelijkheid tot een niet-gerandomiseerde overstap op grond van een beslissing van de patiënt/clinicus) is het niet zinvol om een vergelijking te maken tussen patiënten die capsules kregen en patiënten die de drank kregen.

Uitgangskarakteristieken van de patiënten van 12 - 18 jaar die capsules gebruikten

Variabele		Waarde
Aantal patiënten		29
Gemiddelde leeftijd (jaren)		15,1
Geslacht	% Man	48,3%
Ras	% Blank	69,0%
	% Zwart	31,0%
	% Aziatisch	0,0%
Uitgangswaarde hiv-1 RNA (log ₁₀ kopieën/ml)	Gemiddelde (Min – Max)	4,6 (3,0 – 6,8)
	% met viral load > 100.000 kopieën/ml	27,6%
Uitgangswaarde CD4+ (cellen/mm ³)	Gemiddelde (Min – Max)	330 (12 – 593)
	% ≤ 200	27,6%
Uitgangswaarde % CD4+-cellen	Gemiddelde (Min – Max)	18,5% (3,1% – 37,4%)
Eerdere ADI*	% met klasse C	29,2%
Behandelingsgeschiedenis	% met een willekeurig antiretroviraal middel	96,6%
	Gemiddeld aant. eerdere NRTI's	5
	Gemiddeld aant. eerdere NNRTI's	1
	Gemiddeld aant. eerdere PI's	3

* AIDS defining illness

Belangrijkste werkzaamheidsresultaten op 48 weken bij patiënten van 12 – 18 jaar die capsules gebruikten

Eindpunt	Resultaat
Aantal patiënten	29
Primair eindpunt voor werkzaamheid: % met viral load < 400	31,0%
Gemiddelde verandering ten opzichte van uitgangsniveau in log ₁₀ hiv-1 RNA (kopieën/ml)	-0,79
Gemiddelde verandering ten opzichte van uitgangsniveau in CD4+-telling (cellen/mm ³)	39
Gemiddelde verandering ten opzichte van uitgangsniveau in % CD4+-cellen	3%

Analyse van tipranavir-resistentie bij voorbehandelde patiënten

De mate van respons op tipranavir met ritonavir in de RESIST-onderzoeken is onderzocht op basis van *baseline* tipranavir genotype en fenotype. De verbanden tussen *baseline* fenotypische gevoeligheid voor tipranavir, primaire PI mutaties, proteasemutaties op codons 33, 82, 84 en 90, tipranavir-resistentie geassocieerde mutaties en de respons op therapie met tipranavir met ritonavir zijn onderzocht.

Van belang is dat patiënten in de RESIST-onderzoeken een specifiek *baseline* mutatiepatroon hadden van ten minste één primaire protease genmutatie op codon 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V of 90M en niet meer dan twee mutaties op de codons 33, 82, 84 of 90.

De volgende waarnemingen zijn gedaan:

- Primaire PI-mutaties

Analyses zijn uitgevoerd om het virologische effect te bepalen met behulp van het aantal op *baseline* aanwezige primaire PI mutaties (elke verandering in de proteasecodons 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 en 90). De mate van respons was hoger bij patiënten die tipranavir met ritonavir gebruikten dan bij patiënten in de referentie-arm die een PI samen met ritonavir gebruikten en startten met enfuvirtide, of patiënten die niet startten met het gebruik van enfuvirtide. Echter, zonder nieuw enfuvirtide begonnen sommige patiënten antivirale activiteit te verliezen tussen week 4 en 8.

- *Mutaties op proteasecodons 33, 82, 84 en 90*

Bij patiënten met virusstammen die twee of meer mutaties op hiv proteasecodons 33, 82, 84 of 90 bevatten en die niet startten met enfuvirtide, werd een verminderde virologische respons gezien.

- *Mutaties geassocieerd met tipranavir-resistentie*

De virologische respons op therapie met tipranavir met ritonavir is onderzocht, gebruik makend van een tipranavir-geassocieerde mutatiescore gebaseerd op *baseline* genotype, bij patiënten die deelnamen aan de RESIST-1 en RESIST-2 onderzoeken. Deze score (telling van de 16 aminozuren die zijn geassocieerd met de verminderde gevoeligheid voor tipranavir en/of afgenomen *viral load* respons: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D en 84V) werd toegepast op de *baseline* virale protease sequenties. Een correlatie tussen de tipranavir mutatiescore en de respons op therapie met tipranavir met ritonavir na 48 weken is vastgesteld.

Deze score is gebaseerd op de geselecteerde RESIST-patiëntenpopulatie met specifieke mutatie-inclusiecriteria en daarom is voorzichtigheid geboden bij extrapolatie naar een bredere populatie.

Na 48 weken bereikte een groter deel van de patiënten die tipranavir met ritonavir kregen, een behandelingsrespons in vergelijking met de referentie proteaseremmer/ritonavir voor bijna alle mogelijke combinaties van genotypische resistentie-mutaties (zie de tabel hieronder).

Percentage van de patiënten met een behandelingsrespons op week 48 (bevestigd $\geq 1 \log_{10}$ kopieën /ml afname in *viral load* ten opzichte van *baseline*), gerelateerd aan de tipranavir *baseline* mutatiescore en enfuvirtide gebruik bij RESIST-patiënten

	Nieuw ENF	Geen nieuw ENF*
Aantal TPV score mutaties**	TPV/r	TPV/r
0 – 1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
≥ 5	47%	13%
Alle patiënten	61%	29%

*Inclusief patiënten die geen ENF kregen en patiënten die al behandeld werden met ENF en deze behandeling voortzetten.

**Mutaties in hiv protease op de posities L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D of I84V

ENF Enfuvirtide; TPV/r Tipranavir met ritonavir

Aanhoudende hiv-1 RNA afname tot week 48 werd voornamelijk gezien bij patiënten die tipranavir met ritonavir, en nieuw enfuvirtide kregen. Als patiënten geen tipranavir met ritonavir, met nieuw enfuvirtide kregen, werd een vermindering van de behandelingsrespons op week 48 gezien, afhankelijk van nieuw enfuvirtide-gebruik (zie tabel hieronder).

Gemiddelde afname in *viral load* ten opzichte van *baseline* tot week 48, gerelateerd aan tipranavir *baseline* mutatiescore en enfuvirtide gebruik bij RESIST patiënten

	Nieuw ENF	Geen nieuw ENF*
Aantal TPV Score mutaties**	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
Alle patiënten	-2,0	-1,0

* Inclusief patiënten die geen ENF kregen en patiënten die al behandeld werden met ENF en deze behandeling voortzetten.

**Mutaties in hiv protease op de posities L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D of I84V
ENF Enfuvirtide; TPV/r Tipranavir met ritonavir

- *Tipranavir fenotypische resistentie*

Een toename van baseline fenotypische fold change voor tipranavir bij isolaten, is gecorreleerd aan een dalende virologische respons. Isolaten met een baseline fold change van >0 tot 3 worden als gevoelig beschouwd. Isolaten met een fold change van >3 tot 10 vertonen een verminderde gevoeligheid en isolaten met een fold change van >10 zijn resistent.

Conclusies over de relevantie van bepaalde mutaties of mutatiepatronen kunnen veranderen doordat aanvullende gegevens beschikbaar komen. Daarom wordt aanbevolen altijd de meest recente interpretatiesystemen voor het analyseren van de resultaten van resistentieonderzoek te raadplegen.

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Om effectieve tipranavir plasmaspiegels en een tweemaal daags doseringsregime te verkrijgen, is het noodzakelijk om tipranavir toe te dienen met laag gedoseerd ritonavir tweemaal daags (zie rubriek 4.2). Ritonavir werkt via remming van het levercytochroom P450 CYP3A, de darm-P-glycoproteïne (P-gp) effluxpomp en mogelijk ook via het darmcytochroom P450 CYP3A. Zoals aangetoond in een *dose-ranging* evaluatie bij 113 hiv-negatieve gezonde mannelijke en vrouwelijke vrijwilligers, verhoogt ritonavir de AUC_{0-12h}, C_{max} en C_{min} en verlaagt het de klaring van tipranavir. 500 mg tipranavir, gecombineerd toegediend met laag gedoseerd ritonavir (200 mg; tweemaal daags), was geassocieerd met een 29-voudige toename van de geometrische gemiddelde ochtend steady-state dalspiegel vergeleken met tipranavir 500 mg tweemaal daags zonder ritonavir.

Absorptie

Absorptie van tipranavir bij de mens is beperkt, alhoewel er geen absolute kwantificering van de absorptie beschikbaar is. Tipranavir is een P-gp-substraat, een zwakke P-gp remmer en blijkt ook een krachtige P-gp inductor te zijn. Het blijkt dat, hoewel ritonavir een P-gp-remmer is, het netto effect van Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, bij het voorgestelde doseringsregime P-gp-inductie is. Pieksplasmaspiegels worden binnen 1 tot 5 uur na toediening bereikt afhankelijk van de toegediende dosering. Bij herhaalde toediening blijkt de tipranavir plasmaspiegel lager te zijn dan verwacht op basis van de éénmalig toegediende dosis. Dit wordt waarschijnlijk veroorzaakt door leverenzyminductie. Steady-state wordt bij de meeste personen na 7 dagen toediening bereikt. Tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, vertoont een lineaire farmacokinetiek bij steady-state.

De dosering van 500 mg Aptivus zachte capsules tweemaal daags gelijktijdig met 200 mg ritonavir tweemaal daags gedurende 2 tot 4 weken, zonder voedselrestricties, gaf ongeveer drie uur na inname een gemiddelde tipranavir plasma concentratie (C_{max}) van 94,8 ± 22,8 µM bij vrouwelijke patiënten (n=14) en 77,6 ± 16,6 µM bij mannelijke patiënten (n=106). De gemiddelde steady-state dalconcentratie vóór de ochtenddosering was 41,6 ± 24,3 µM bij vrouwelijke patiënten en 35,6 ± 16,7 µM bij mannelijke patiënten. De tipranavir AUC over een doseringsinterval van 12 uur

was gemiddeld $851 \pm 309 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (CL=1,15 l/h) bij vrouwelijke patiënten en $710 \pm 207 \mu\text{M}\cdot\text{h}$ (CL=1,27 l/h) bij mannelijke patiënten. De gemiddelde halfwaardetijd was 5,5 (vrouwen) of 6,0 uur (mannen).

Effecten van voedsel op orale absorptie

Voedsel verhoogt de verdraagbaarheid van tipranavir met ritonavir. Daarom dient Aptivus, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, met voedsel te worden ingenomen.

De absorptie van tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, wordt verminderd door gelijktijdig gebruik van antacida (zie rubriek 4.5).

Distributie

Tipranavir is grotendeels gebonden aan serumeiwitten (>99,9%). De gemiddelde ongebonden fractie in het serum in bloedmonsters van gezonde vrijwilligers en hiv-1 positieve personen die tipranavir toegediend kregen zonder ritonavir, was gelijk in beide groepen (gezonde vrijwilligers $0,015\% \pm 0,006\%$; hiv-positieve personen $0,019\% \pm 0,076\%$). De totale tipranavir plasmaspiegel van deze monsters varieerden van 9 tot $82 \mu\text{M}$. Gebleken is dat de ongebonden fractie van tipranavir onafhankelijk is van de totale concentratie bij dit concentratiebereik.

Er is niet onderzocht of tipranavir aanwezig is in de liquor of in sperma.

Biotransformatie

In vitro metabolisme studies met humane levermicrosomen toonden aan dat CYP3A4 de voornaamste CYP-isoform is, betrokken bij het metabolisme van tipranavir.

De klaring van tipranavir na orale toediening neemt af na het toevoegen van ritonavir, dit kan worden verklaard door verminderde first-pass klaring van de stof in het spijsverteringskanaal en de lever.

Het metabolisme van tipranavir in de aanwezigheid van laag gedoseerd ritonavir is minimaal. In een ^{14}C -tipranavir studie bij de mens (500 mg ^{14}C -tipranavir met 200 mg ritonavir, tweemaal daags), werd vooral onveranderd tipranavir aangetroffen, wat 98,4% of meer van de totale circulerende plasma radioactiviteit vertegenwoordigde op 3, 8, en 12 uur na toediening. In het plasma werd slechts een klein aantal metabolieten gevonden, in zeer lage concentraties (0,2% of minder van de plasma radioactiviteit). Onveranderd tipranavir vertegenwoordigde het grootste deel van de fecale radioactiviteit (79,9% van de fecale radioactiviteit). De meest voorkomende fecale metaboliet was een hydroxyl-metaboliet van tipranavir, met 4,9% van de fecale radioactiviteit (3,2% van de dosis). Sporen van onveranderd tipranavir kwamen voor in de urine (0,5% van urine radioactiviteit). De meest voorkomende metaboliet in de urine, met 11,0% van de van de urine radioactiviteit (0,5% van de dosis), was een glucuronideconjugaat van tipranavir.

Eliminatie

Toediening van ^{14}C -tipranavir aan proefpersonen ($n = 8$) die 500 mg tipranavir met 200 mg ritonavir; tweemaal daags toegediend kregen tot steady-state bereikt werd, liet zien dat de meeste radioactiviteit (mediaan 82,3%) werd uitgescheiden in de feces, terwijl slechts 4,4% (mediaan) van de toegediende radioactieve dosis werd teruggevonden in de urine. Bovendien werd het grootste deel van de radioactiviteit (56%) uitgescheiden tussen 24 en 96 uur na toediening. De effectieve gemiddelde eliminatie halfwaardetijd van tipranavir met ritonavir bij gezonde vrijwilligers ($n = 67$) en bij hiv-geïnfecteerde volwassen patiënten ($n = 120$) was respectievelijk ongeveer 4,8 en 6,0 uur, bij steady-state en een dosering van 500 mg/200 mg tweemaal daags per dag met een lichte maaltijd.

Speciale populaties

Hoewel de beschikbare gegevens geen definitieve conclusie toelaten, lijkt het farmacokinetisch profiel bij ouderen niet veranderd en lijken er geen rassenverschillen te zijn.

Daarentegen waren in de RESIST onderzoeken bij vrouwen de steady-state tipranavir dalspiegels 10-14 uur na inname doorgaans hoger dan bij mannen. Na vier weken behandelen met 500 mg Aptivus met 200 mg ritonavir (tweemaal per dag) was de mediane plasma tipranavir dalspiegel $43,9 \mu\text{M}$ bij vrouwen en $31,1 \mu\text{M}$ bij mannen. Dit verschil is geen reden voor aanpassing van de dosering.

Verminderde nierfunctie

De farmacokinetiek van tipranavir is niet onderzocht bij patiënten met verminderde nierfunctie. Maar aangezien de renale klaring van tipranavir verwaarloosbaar is, wordt er geen verlaging van de totale lichaamsklaring verwacht bij patiënten met verminderde nierfunctie.

Verminderde leverfunctie

In een studie waarin 9 patiënten met milde leverinsufficiëntie (Child-Pugh A) werden vergeleken met 9 controlepatiënten, waren de plasmaspiegels van tipranavir en ritonavir na éénmalige en meervoudige toediening toegenomen bij patiënten met leverinsufficiëntie maar nog binnen de range die gevonden is in klinische studies. Aanpassing van de dosering is niet noodzakelijk bij patiënten met een milde leverinsufficiëntie, maar de patiënt dient wel nauwkeurig gecontroleerd te worden.

De invloed van matige (Child-Pugh B) of ernstige (Child-Pugh C) leverinsufficiëntie op de farmacokinetiek na meervoudige toediening van tipranavir en/of ritonavir is niet onderzocht. Tipranavir is gecontra-indiceerd bij matige of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteitstudies bij proefdieren zijn uitgevoerd met alleen tipranavir, bij muizen, ratten en honden en gecombineerd toegediend met ritonavir (3,75:1 w/w ratio) bij ratten en honden. Studies met gecombineerde toediening van tipranavir en ritonavir leverden geen additionele toxische effecten op vergeleken met de toxicologische studies waarbij alleen tipranavir werd toegediend.

Bij alle diersoorten die toxicologisch getest zijn waren de belangrijkste effecten na herhaalde toediening van tipranavir, die op het maagdarmkanaal (overgeven, zachte ontlasting, diarree) en de lever (hypertrofie). De effecten op de lever en het maagdarmkanaal zijn reversibel na het beëindigen van de behandeling. Andere afwijkingen zijn bloedingen bij ratten bij hoge doseringen (specifiek voor knaagdieren). De bloedingen die gezien werden bij ratten gingen gepaard met verlengde prothrombine tijd (PT), geactiveerde partiële tromboplastine tijd (aPTT) en een afname van sommige vitamine K afhankelijke factoren. Het gebruik van tipranavir in combinatie met vitamine E in de vorm van TPGS (d-alfatocoferol polyethyleen glycol 1000 succinaat) vanaf 2322 IU/m² bij ratten resulteerde in een significante toename van effecten op stollingsparameters, bloedingen en sterfte. In preklinisch onderzoek met tipranavir bij honden werd geen effect op stollingsparameters gezien. Het gebruik van tipranavir in combinatie met vitamine E is niet onderzocht bij honden.

Het merendeel van de afwijkingen na meervoudige toediening in de toxiciteitstudies trad op bij systemische concentraties die vergelijkbaar of zelfs lager zijn dan die welke bereikt worden bij de aanbevolen klinische dosering.

In *in vitro* onderzoek met menselijke bloedplaatjes werd gevonden dat tipranavir de bloedplaatjesaggregatie remt (zie rubriek 4.4) en ook de tromboxaan A₂ binding in een *in vitro* celmodel remt bij blootstelling aan spiegels die ook gezien worden bij patiënten die behandeld worden met Aptivus met ritonavir. De klinische implicaties van deze bevindingen zijn niet bekend.

In een onderzoek bij ratten met een tipranavir blootstelling (AUC) die overeenkomt met de blootstelling bij de aanbevolen humane dosering, werden geen negatieve effecten op paargedrag of vruchtbaarheid waargenomen. Bij doses die bij de moeders resulteerden in een systemische blootstelling gelijk aan of lager dan die bereikt wordt bij de aanbevolen klinische dosering, werden geen teratogene effecten waargenomen. Wel werd foetale toxiciteit (afgenomen ossificatie en lichaamsgewicht) waargenomen bij een tipranavir blootstelling in ratten overeenkomend met een blootstelling van 0,8 maal de klinische dosis bij de mens. In pre- en postnatale ontwikkelingsstudies met tipranavir bij de rat werd remming van de groei van de jongen gezien bij doses aan de moeder, die overeenkomen met 0,8 maal de humane blootstelling.

Carcinogeniteitsstudies met tipranavir bij muizen en ratten lieten tumorverwekkend potentieel specifiek voor deze soorten zien, die als klinisch niet-relevant worden beschouwd. In een reeks van *in vitro* en *in vivo* studies werden geen aanwijzingen gevonden voor genetische toxiciteit van tipranavir.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Capsule inhoud

Macrogolglycerolricinoleaat
Ethanol
Mono/diglyceriden van capryl/caprinezuur
Propyleenglycol
Gezuiverd water
Trometamol
Propylgallaat

Capsulewand

Gelatine
Rood ijzeroxide (E172)
Propyleenglycol
Gezuiverd water
'Sorbitol speciaal glycerine mengsel' (d-sorbitol, 1,4 sorbitan, mannitol en glycerine)
Titaniumdioxide (E171)

Zwarte drukinkt

Propyleenglycol
Zwart ijzeroxide (E172)
Polyvinylacetaatphtalaat
Macrogol
Ammoniumhydroxide

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Niet van toepassing.

6.3 Houdbaarheid

3 jaar.

Na het openen van de fles is de houdbaarheid 60 dagen (beneden 25°C). De patiënt wordt geadviseerd om de datum waarop de fles geopend wordt te noteren op het etiket en/of de buitenverpakking.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2°C - 8°C).

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

High-density polyethyleen (HDPE) flessen met een uit twee delen bestaande kindveilige sluiting (buitenste en binnenste laag polypropyleen, met een kartonnen/aluminium binnenkant). Elke fles bevat 120 zachte capsules.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen

Geen bijzondere vereisten.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/315/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 25 oktober 2005

Datum van laatste verlenging: 19 juni 2015

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rein
Duitsland

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Paris
Frankrijk

In de gedrukte bijsluiter van het geneesmiddel moeten de naam en het adres van de fabrikant die verantwoordelijk is voor vrijgifte van de desbetreffende batch zijn opgenomen.

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch recept onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hierop volgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de noodzakelijke onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

BUITENVERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aptivus 250 mg zachte capsules
tipranavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke zachte capsule bevat 250 mg tipranavir

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat macrogolglycerol ricinoleaat, sorbitol en ethanol (zie bijsluiter voor meer informatie)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

120 zachte capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIENT TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Na openen 60 dagen (beneden 25 °C) houdbaar.
Datum van openen van de fles:

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/315/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Aptivus 250 mg

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.>

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE OP DE PRIMAIRE VERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD:

FLES/PRIMAIRE VERPAKKING

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

Aptivus 250 mg zachte capsules
tipranavir

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF

Elke zachte capsule bevat 250 mg tipranavir

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Bevat macrogolglycerolricinoleaat, sorbitol en ethanol (zie bijsluiter voor meer informatie)

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

120 zachte capsules

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Oraal gebruik

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.
Na openen 60 dagen (beneden 25 °C) houdbaar.
Datum van openen van de fles:

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/05/315/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

Aptivus 250 mg zachte capsules tipranavir

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat innemen want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.
- Geef dit geneesmiddel niet door aan anderen, want het is alleen aan u voorgeschreven. Het kan schadelijk zijn voor anderen, ook al hebben zij dezelfde klachten als u.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is Aptivus en waarvoor wordt dit middel ingenomen?
2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe neemt u dit middel in?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Als Aptivus is voorgeschreven aan uw kind dan willen wij u erop wijzen dat alle informatie in deze bijsluiter bedoeld is voor uw kind (lees in dat geval ‘uw kind’ als er staat ‘u’).

1. Wat is Aptivus en waarvoor wordt dit middel ingenomen?

Aptivus bevat de werkzame stof tipranavir. Dit behoort tot een groep geneesmiddelen die proteaseremmers wordt genoemd, en wordt gebruikt bij de behandeling van hiv (Human Immunodeficiency Virus)-infecties. Het blokkeert een enzym die protease genoemd wordt die betrokken is bij de vermenigvuldiging van hiv. Wanneer het enzym wordt geblokkeerd, kan het virus zich niet normaal vermenigvuldigen, wat de infectie vertraagt. U dient Aptivus te gebruiken in combinatie met:

- een lage dosis ritonavir (dit zorgt ervoor dat er een voldoende hoge concentratie van Aptivus in uw bloed terechtkomt)
- andere hiv-remmers. Uw arts zal samen met u bepalen welke andere middelen u moet gebruiken. Dat zal onder andere afhankelijk zijn van:
 - welke andere hiv-remmers u voorheen al heeft gebruikt;
 - wat de geneesmiddelen zijn waar uw hiv resistent tegen is. Als uw hiv resistent is tegen bepaalde hiv-remmers, houdt dat in dat die geneesmiddelen niet zo goed zullen werken, of helemaal niet zullen werken.

Aptivus is specifiek bedoeld voor de behandeling van hiv dat resistent is tegen de meeste andere proteaseremmers. Voor de start van de behandeling zal uw arts bloedmonsters bij u hebben afgenomen om de resistentie van uw hiv te testen. Uit deze tests zal gebleken zijn dat het hiv in uw bloed resistent is tegen de meeste andere proteaseremmers. Behandeling met Aptivus is daarom geschikt voor u. Als u nog niet eerder behandeld bent met antiretrovirale middelen of als er nog andere antiretrovirale middelen zijn die u kunt proberen, dient u Aptivus niet te gebruiken.

Aptivus zachte capsules zijn geïndiceerd voor:

- jongvolwassenen van 12 jaar en ouder met een lichaamsoppervlak van $\geq 1,3 \text{ m}^2$ of een gewicht van $\geq 36 \text{ kg}$
- volwassenen.

2. Wanneer mag u dit middel niet innemen of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Aptivus dient te worden gebruikt in combinatie met een lage dosis ritonavir en andere antiretrovirale middelen. Het is daarom belangrijk dat u ook met deze middelen bekend bent. U dient daarom de bijsluiters van ritonavir en uw andere antiretrovirale middelen zorgvuldig te lezen. Als u nog vragen heeft over ritonavir of de andere middelen die aan u zijn voorgeschreven, stel deze dan aan uw arts of apotheker.

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft matige tot ernstige leverproblemen. Uw arts zal een bloedmonster nemen om te beoordelen hoe goed uw lever werkt (beoordeling van uw leverfunctie). Afhankelijk van uw leverfunctie kan het nodig zijn om uw behandeling met Aptivus uit te stellen of te stoppen.
- U gebruikt momenteel geneesmiddelen met de volgende werkzame stoffen:
 - rifampicine (gebruikt bij tuberculose)
 - cisapride (gebruikt bij maagproblemen)
 - pimozide of sertindol (gebruikt bij schizofrenie)
 - quetiapine (gebruikt bij schizofrenie, bipolaire stoornis en ernstige depressiviteit)
 - lurasidon (gebruikt bij schizofrenie)
 - triazolam of midazolam voor oraal gebruik (in tabletvorm). Deze middelen worden gebruikt bij angststoornissen of slaapproblemen
 - ergotaminederivaten (gebruikt bij de behandeling van hoofdpijn)
 - astemizol of terfenadine (gebruikt bij behandeling van allergieën of hooikoorts)
 - simvastatine of lovastatine (gebruikt om het cholesterolgehalte in het bloed te verlagen)
 - amiodaron, bepridil, flecaïnide, propafenon of kinidine (gebruikt bij hartaandoeningen)
 - metoprolol (gebruikt bij hartfalen)
 - alfuzosine en sildenafil (gebruikt bij de behandeling van een zelden voorkomende aandoening aan de bloedvaten gekenmerkt door een verhoogde bloeddruk in de longslagader)
 - colchicine (gebruikt om jichtaanvallen te behandelen bij patiënten met nier- of leverziekte).

Gebruik geen producten die sint-janskruid (een kruidengeneesmiddel tegen depressie) bevatten. Sint-janskruid kan de werking van Aptivus sterk verminderen.

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts of apotheker voordat u dit middel inneemt.

Licht uw arts in als u:

- hemofilie type A of B heeft
- diabetes heeft
- een leveraandoening heeft.

Als u:

- bepaalde afwijkingen heeft in de leverfunctie
- een infectie met hepatitis B of C heeft

dan heeft u in het algemeen een hoger risico op ernstige leverbeschadiging door het gebruik van Aptivus. Uw arts zal aan de hand van bloedonderzoek de werking van uw lever controleren voor en tijdens het gebruik van Aptivus. Als u aan een leverziekte of hepatitis lijdt, zal uw arts bepalen of aanvullend onderzoek noodzakelijk is. U dient zo snel mogelijk uw arts op de hoogte te stellen als u klachten of verschijnselen heeft die kunnen wijzen op hepatitis:

- koorts
- malaise (algeheel gevoel van onbehagen)
- misselijkheid
- braken
- buikpijn
- vermoeidheid

- geelzucht (geel worden van de huid of het oogwit).

Huiduitslag:

Milde tot matige huiduitslag, waaronder:

- netelroos
- huiduitslag met rode vlekjes of rode bultjes
- overgevoeligheid voor zonlicht

zijn gemeld bij ongeveer 1 op de 10 patiënten die Aptivus kregen.

Sommige patiënten die huiduitslag kregen, hadden ook last van:

- gewrichtspijn of stijfheid
- een dichtgeknepen keel
- jeuk over het hele lichaam.

Bij sommige patiënten met hiv-infectie in een gevorderd stadium (AIDS), die in het verleden opportunistische infecties gehad hebben, kunnen kort na de start van de behandeling ontstekingsverschijnselen die voorkwamen bij eerdere infecties opnieuw optreden. Aangenomen wordt dat deze ontstekingsverschijnselen toe te schrijven zijn aan een herstel van de afweer, die het lichaam in staat stelt om infecties te bestrijden die al aanwezig waren zonder dat het lichaam daarop reageerde. Als u symptomen van een infectie bemerkt (bv. koorts, vergrote lymfeklieren), dient u onmiddellijk uw arts te waarschuwen.

Naast de opportunistische infecties kunnen auto-immuunziekten (een aandoening die optreedt wanneer het immuunsysteem gezond lichaamsweefsel aanvalt) ook optreden nadat u start met geneesmiddelen voor de behandeling van uw hiv-infectie. Auto-immuunziekten kunnen vele maanden na de start van de behandeling optreden. Als u symptomen ervaart van een infectie of andere symptomen zoals spierzwakte, beginnende zwakte in de handen en voeten die zich omhoog in de richting van de romp van het lichaam voortzet, hartkloppingen, trillingen of hyperactiviteit, neem dan onmiddellijk contact op met uw arts om de nodige behandeling te zoeken.

Vertel uw arts als u last krijgt van flauwvallen of als u een afwijkende hartslag gewaarwordt. Aptivus in combinatie met een lage dosis ritonavir kan veranderingen in uw hartritme en de elektrische activiteit van uw hart veroorzaken. Deze veranderingen kunnen worden waargenomen op een ECG (elektrocardiogram).

Botproblemen: Sommige patiënten die antiretrovirale combinatietherapie krijgen, kunnen een botaandoening ontwikkelen die osteonecrose wordt genoemd (afsterven van botweefsel veroorzaakt door verminderde bloedtoevoer naar het bot). Er zijn vele risicofactoren die de kans op ontwikkeling van deze aandoening vergroten, onder andere de duur van de antiretrovirale combinatietherapie, gebruik van corticosteroïden, alcoholgebruik, ernstige immunosuppressie (onderdrukking van de natuurlijke afweer) en een hoge Body Mass Index (overgewicht). Tekenen van osteonecrose zijn stijfheid en pijn in de gewrichten (in het bijzonder in de heupen, knieën en schouders) en moeilijk kunnen bewegen. Wanneer u een van deze verschijnselen opmerkt, licht dan uw arts in.

Kinderen

Aptivus zachte capsules mogen niet gebruikt worden door kinderen jonger dan 12 jaar.

Ouderen

Als u ouder bent dan 65 jaar zal uw arts voorzichtig zijn als hij Aptivus zachte capsules aan u voorschrijft en zal hij uw behandeling goed in de gaten houden. Tiplranavir is gebruikt in een beperkt aantal patiënten van 65 jaar of ouder.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast Aptivus nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen.

Dit is **heel belangrijk**. Gelijktijdig gebruik van andere geneesmiddelen en Aptivus en ritonavir kan het effect van de geneesmiddelen versterken of verzwakken. Dergelijke effecten worden interacties genoemd en kunnen tot gevolg hebben dat er ernstige bijwerkingen optreden of dat eventuele andere aandoeningen die u heeft niet goed onder controle kunnen worden gehouden.

Interacties met andere hiv-remmers:

- etravirine behoort tot een groep hiv-remmers die niet-nucleoside reverse transcriptaseremmers (NNRTI's) wordt genoemd. Inname van Aptivus met etravirine wordt niet aanbevolen.
- abacavir en zidovudine. Deze middelen behoren tot een groep hiv-remmers die nucleoside reverse transcriptaseremmers (NRTI's) wordt genoemd. Uw arts zal alleen abacavir en zidovudine voorschrijven als voor u geen andere NRTI's geschikt zijn.
- didanosine: Als u didanosine maagsapresistente tabletten gebruikt, dient u deze ten minste twee uur vóór of na Aptivus in te nemen.
- emtricitabine: Als u emtricitabine gebruikt moet uw nierfunctie gecontroleerd worden voordat u met Aptivus start.
- rilpivirine: als u rilpivirine inneemt, zal uw arts u regelmatig willen controleren.
- Proteaseremmers (PI's): bij het gebruik van Aptivus kunnen de bloedspiegels van andere hiv-proteaseremmers sterk worden verlaagd. Dit is bijvoorbeeld het geval bij de proteaseremmers amprenavir, atazanavir, lopinavir en saquinavir.
Het gebruik van Aptivus, in combinatie met atazanavir, kan leiden tot een sterke stijging van de bloedspiegels van Aptivus en ritonavir.
Uw arts zal zorgvuldig overwegen of hij of zij u zal behandelen met een combinatie van Aptivus en deze proteaseremmers.

Andere geneesmiddelen waarbij sprake kan zijn van interacties met Aptivus zijn onder andere:

- Orale anticonceptiva/hormoonvervangende therapie (HRT): als u gebruik maakt van een anticonceptiepil om zwangerschap te voorkomen, moet u een aanvullende of andere vorm van anticonceptie gebruiken (bv. 'barrière'-anticonceptie, zoals een condoom). In het algemeen wordt afgeraden om Aptivus, met ritonavir, samen met orale anticonceptiva of hormoonvervangende therapie (HRT) te gebruiken. Als u toch door wilt gaan met het gebruik van anticonceptiva of HRT, moet u dit met uw arts overleggen. Als u gebruik maakt van orale anticonceptiva of HRT, heeft u een vergrote kans op het ontwikkelen van huiduitslag tijdens het gebruik van Aptivus. Als huiduitslag optreedt, is deze doorgaans mild tot matig. U moet met uw arts overleggen, aangezien het misschien nodig is dat u tijdelijk stopt met het gebruik van Aptivus of met het gebruik van uw orale anticonceptiva of HRT.
- Carbamazepine, fenobarbital en fenytoïne (anti-epileptica). Deze kunnen de effectiviteit van Aptivus doen afnemen.
- Sildenafil, vardenafil, tadalafil (gebruikt bij erectiestoornissen). Waarschijnlijk zullen de effecten van sildenafil en vardenafil versterkt worden wanneer deze middelen gelijktijdig met Aptivus worden gebruikt. Tadalafil mag pas worden voorgeschreven wanneer u Aptivus al minimaal 7 dagen heeft gebruikt.
- Omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (protonpompremmers die gebruikt worden om de aanmaak van maagzuur te remmen).
- Metronidazol (gebruikt bij infecties).
- Disulfiram (gebruikt bij alcoholisme).
- Buprenorfine/naloxon (medicatie gebruikt voor de behandeling van ernstige pijn).
- Ciclosporine, tacrolimus, sirolimus (gebruikt om orgaanafstoting te voorkomen, door het immuunsysteem te onderdrukken).
- Cumarinerivaten (gebruikt bij de behandeling en preventie van trombose).
- Digoxine (gebruikt bij de behandeling van aritmieën en hartfalen).
- Medicatie tegen schimmelinfecties zoals fluconazol, itraconazol, ketoconazol of voriconazol.

Gebruik van de volgende geneesmiddelen wordt niet aanbevolen:

- fluticason (gebruikt bij astma)
- atorvastatine (gebruikt om het cholesterolgehalte in het bloed te verlagen)
- salmeterol (gebruikt om astma op de lange termijn onder controle te houden en om benauwdheid door kramp van de spieren van de luchtwegen (bronchospasme) bij COPD te voorkomen)
- bosentan (gebruikt om te hoge bloeddruk in de longslagaders te behandelen)
- halofantrine of lumefantrine (gebruikt bij de behandeling van malaria)
- tolterodine (gebruikt bij de behandeling van een overactieve blaas, met symptomen van frequente mictie, verhoogde aandrang of aandrang-incontinentie)
- cobicistat en middelen die cobicistat bevatten (gebruikt om de werkzaamheid van hiv-remmers te verhogen).

Aptivus kan een negatieve invloed hebben op de effectiviteit van een aantal geneesmiddelen, waaronder:

- methadon, meperidine (pethidine), gebruikt ter vervanging van morfine.

Mogelijk moet uw arts de dosering van andere geneesmiddelen die u gelijktijdig met Aptivus gebruikt verhogen of verlagen. Dit kan bijvoorbeeld nodig zijn bij:

- rifabutine en clarithromycine (antibiotica)
- theofylline (gebruikt bij astma)
- desipramine, trazodon en bupropion (gebruikt bij depressie; bupropion wordt ook gebruikt bij het stoppen met roken)
- midazolam (indien per injectie toe te dienen); midazolam is een verdovend middel dat gebruikt wordt als slaap- en kalmeringsmiddel
- rosuvastatine of pravastatine (gebruikt om het cholesterol te verlagen in het bloed)
- colchicine (gebruikt om jichtaanvallen te behandelen bij een normale nier- en leverfunctie)
- raltegravir (gebruikt om een hiv-infectie te behandelen)
- dolutegravir (gebruikt om een hiv-infectie te behandelen).

Als u aluminium- en magnesiumhoudende maagzuurbindende middelen (gebruikt voor de behandeling van gestoorde spijsvertering met vol gevoel of pijn in de maagstreek, boeren, misselijkheid, braken en zuurbranden (dyspepsie/gastro-oesofageale reflux) gebruikt, moet de tijd tussen inname van Aptivus en maagzuurbinders ten minste 2 uur zijn.

Licht uw arts in als u geneesmiddelen zoals bloedverdunners gebruikt, of als u vitamine E gebruikt. Uw arts kan dan eventueel bepaalde voorzorgsmaatregelen treffen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn of wilt u zwanger worden? Neem dan contact op met uw arts of apotheker voordat u dit geneesmiddel gebruikt. Het is niet bekend of Aptivus tijdens de zwangerschap veilig gebruikt kan worden.

Heeft u hiv? **Geef dan geen borstvoeding.** Het hiv-virus kan in uw moedermelk komen. Uw baby kan daardoor ook hiv krijgen.

Geeft u borstvoeding? Of wilt u borstvoeding geven? **Vraag dan zo snel mogelijk** aan uw arts **of dit mag**. Zie ook rubriek 2, onder 'Orale anticonceptiva/hormoonvervangende therapie (HRT)'.
Aptivus bevat een zeer kleine hoeveelheid alcohol (zie: 'Aptivus capsules bevatten ethanol').

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Sommige bijwerkingen van Aptivus (zoals duizeligheid en slaperigheid) kunnen een negatieve invloed hebben op uw rijvaardigheid of uw vermogen machines te bedienen. Als dat bij u het geval is, dient u geen voertuig te besturen en geen machines te bedienen.

Aptivus capsules bevatten ethanol, macrogolglycerolricinoleaat en sorbitol (E420)

Aptivus bevat 100 mg alcohol (ethanol) per capsule. De hoeveelheid per 250 mg in dit middel (d.w.z. één capsule) komt overeen met minder dan 3 ml bier of 1 ml wijn. De geringe hoeveelheid alcohol in dit middel heeft geen merkbare effecten.

Aptivus bevat macrogolglycerolricinoleaat dat maagklachten en diarree kan veroorzaken.

Dit geneesmiddel bevat 12,6 mg sorbitol per capsule.

3. Hoe neemt u dit middel in?

Neem dit geneesmiddel altijd precies in zoals uw arts u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts of apotheker. U moet Aptivus samen met ritonavir innemen.

De aanbevolen dosering voor volwassenen of jongvolwassenen van 12 jaar en ouder met een lichaamsoppervlak van $\geq 1,3$ m² of een gewicht van ≥ 36 kg is:

- 500 mg (twee capsules van 250 mg) Aptivus, samen met
- 200 mg (twee capsules van 100 mg) ritonavir, tweemaal daags met voedsel.

Oraal gebruik.

Neem Aptivus capsules in met voedsel. Slik de capsules in hun geheel door, zonder ze te openen of erop te kauwen.

Gebruik dit geneesmiddel altijd in combinatie met andere antiretrovirale geneesmiddelen. U moet de instructie in de bijsluiters van deze geneesmiddelen volgen.

U mag het gebruik van Aptivus pas stoppen als uw arts aangeeft dat dat mag.

Heeft u te veel van dit middel ingenomen?

Als u meer dan de voorgeschreven dosering van Aptivus heeft ingenomen, dient u direct contact op te nemen met uw arts.

Bent u vergeten dit middel in te nemen?

Als u meer dan 5 uur na het gebruikelijke innametijdstip merkt dat u uw medicatie bent vergeten sla dan de dosering over en neem de volgende dosis van Aptivus en ritonavir op het gewone geplande tijdstip in. Als u een dosis van Aptivus en/of ritonavir minder dan 5 uur te laat inneemt, neem dan de gemiste dosis direct in. Neem vervolgens de volgende dosis van Aptivus en ritonavir op het gewone geplande tijdstip in.

Neem geen dubbele dosis om een vergeten dosis in te halen.

Als u stopt met het innemen van dit middel

Het is aangetoond dat het altijd op tijd innemen van de medicatie:

- de werkzaamheid van uw gecombineerde antiretrovirale middelen sterk verbetert
- de kans vermindert dat uw hiv resistent wordt tegen uw antiretrovirale middelen.

Daarom is het belangrijk Aptivus op de juiste manier, zoals hierboven beschreven, in te blijven nemen. Stop NIET met het gebruik van Aptivus, tenzij uw arts u vertelt dat te doen.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts of apotheker.

4. Mogelijke bijwerkingen

Tijdens de hiv-behandeling kan er een toename in gewicht en een stijging van de serumlipiden- en bloedglucosewaarden optreden. Dit wordt gedeeltelijk veroorzaakt door een herstel van uw gezondheid en door uw levensstijl. In het geval van een stijging van de serumlipidenwaarden kan het soms worden veroorzaakt door de hiv-middelen zelf. Uw arts zal u op deze veranderingen testen.

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Het is niet altijd duidelijk te zien wat:

- bijwerkingen zijn die worden veroorzaakt door Aptivus
- bijwerkingen zijn die worden veroorzaakt door andere geneesmiddelen die u gebruikt
- complicaties zijn van de hiv-infectie.

Het is daarom belangrijk dat u uw arts informeert over alle veranderingen in uw gezondheidstoestand.

Ernstige bijwerkingen, in verband gebracht met Aptivus:

- Afwijkende leverfuncties
 - hepatitis en leververvetting
 - leverfalen. Dit kan de dood tot gevolg hebben
 - verhoogd gehalte aan bilirubine (een afbraakproduct van hemoglobine) in het bloed.
Licht uw arts in als u last krijgt van:
 - verlies van eetlust
 - misselijkheid
 - overgeven en/of geelzuchtwant deze symptomen kunnen duiden op problemen met de lever.
- Bloedingen
 - * hersenbloeding. Een hersenbloeding kan leiden tot blijvende invaliditeit en kan zelfs dodelijk zijn. Hersenbloedingen zijn opgetreden bij enkele patiënten die in klinische onderzoeken met Aptivus werden behandeld. Bij het merendeel van deze patiënten werd de bloeding mogelijk door andere factoren veroorzaakt. Deze patiënten hadden bijvoorbeeld andere medische aandoeningen of werden behandeld met andere geneesmiddelen die de bloeding veroorzaakt kunnen hebben.

Mogelijke bijwerkingen:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- diarree
- misselijkheid.

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- overgeven
- buikpijn
- flatulentie (winderigheid)
- vermoeidheid
- hoofdpijn
- matige huiduitslag (bv. huiduitslag met galbulten of met rode vlekjes of rode bultjes)
- toename van de leverenzymactiviteit
- verhoogd bloedvetgehalte
- gestoorde spijsvertering met vol gevoel of pijn in de maagstreek, boeren, misselijkheid, braken en zuurbranden (dyspepsie).

Soms: komen voor bij minder dan 1 op de 100 gebruikers

- afname van het aantal rode en witte bloedcellen
- afname van het aantal bloedplaatjes
- allergische reacties (overgevoeligheidsreacties)
- verminderde eetlust
- diabetes
- verhoogde bloedsuikerwaarden
- verhoogde bloedspiegels van cholesterol
- slapeloosheid en andere slaapproblemen
- slaperigheid

- duizeligheid
- verdoofd gevoel en/of tintelingen en/of pijn in de voeten of handen
- ademhalingsproblemen
- zuurbranden
- alveesklierontsteking
- huidontsteking
- jeuk
- spierkramp
- spierpijn
- nierziekte
- griepachtige verschijnselen (algehele malaise)
- koorts
- gewichtsafname
- verhoogde waarden in het bloed van het alveesklierenzym amylase
- verhoogde leverenzymen activiteit
- leverontsteking (hepatitis) met levercelschade als gevolg van toxines.

Zelden: komen voor bij minder dan 1 op de 1000 gebruikers

- leverfalen (inclusief met fatale afloop)
- leverontsteking (hepatitis)
- leververvetting
- verhoogde waarden in het bloed van bilirubine (een afbraakproduct van hemoglobine)
- uitdroging
- vermagering in het gezicht
- hersenbloeding* (zie boven)
- verhoogde waarden in het bloed van het alveesklierenzym lipase.

Aanvullende informatie over mogelijke bijwerkingen, in verband met antiretrovirale combinatietherapie:

- Bloedingen
 - toename van bloedingen. Bij hemofilie type A en B kunt u te maken krijgen met een toename van bloedingen. Bloedingen kunnen optreden in de huid of in de gewrichten. Als er bij u sprake is van een toename van bloedingen, dient u direct uw arts te bezoeken.

Spierstoornissen:

Er is melding gemaakt van spierpijn, gevoelige spieren en spierslakte. Deze stoornissen traden voornamelijk op wanneer Aptivus of andere proteaseremmers samen met nucleoside-analogen werden gebruikt. Zelden waren de spierstoornissen ernstig (waarbij sprake was van afbraak van spierweefsel; rhabdomyolyse).

Extra bijwerkingen die bij kinderen en jongeren tot 18 jaar kunnen voorkomen

De meest voorkomende bijwerkingen bij kinderen kwamen grotendeels overeen met de meest voorkomende bijwerkingen bij volwassenen. Bij kinderen kwamen overgeven, huiduitslag en koorts doorgaans vaker voor dan bij volwassenen.

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in [aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op de fles na 'EXP'. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Bewaren in de koelkast (2°C tot 8°C). Als de fles is geopend, moet de inhoud binnen 60 dagen (bewaard beneden 25°C) gebruikt worden. Noteer de datum waarop u de fles opent op het etiket of op de verpakking.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw apotheker wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert, worden ze op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is tipranavir. Elke capsule bevat 250 mg tipranavir.
- De andere stoffen in dit middel zijn macrogolglycerolricinoleaat, ethanol (alcohol), mono/diglyceriden van capryl/caprinezuur, propyleenglycol, gezuiverd water, trometamol en propylgallaat. De capsulewand bevat gelatine, rood ijzeroxide, propyleenglycol, gezuiverd water, 'sorbitol speciaal glycerine mengsel' (d-sorbitol, 1,4 sorbitan, mannitol en glycerine) en titaniumdioxide. De zwarte drukinkt bevat propyleenglycol, zwart ijzeroxide, polyvinylacetaatphtalaat, macrogol en ammoniumhydroxide.

Hoe ziet Aptivus eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

Aptivus capsules zijn roze van kleur, langwerpige zachte gelatinecapsules met zwarte opdruk 'TPV 250'. Elke Aptivus capsule bevat 250 mg van de werkzame stof tipranavir. Aptivus wordt geleverd in flessen met 120 capsules.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

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

Fabrikant

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG
Binger Strasse 173
55216 Ingelheim am Rhein
Duitsland

of

Boehringer Ingelheim France
100-104 Avenue de France
75013 Paris
Frankrijk

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

België/Belgique/Belgien

Boehringer Ingelheim SComm
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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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 5 2595942

Luxembourg/Luxemburg

Boehringer Ingelheim SComm
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 80 105-7870

Polska

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

Portugal

Boehringer Ingelheim Portugal, 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 Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.
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 (Northern Ireland)

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

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in {maand JJJJ}

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau <http://www.ema.europa.eu>.