

## 1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

APTIVUS 100 mg/ml drank

## 2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke ml drank bevat 100 mg tipranavir.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

## 3. FARMACEUTISCHE VORM

Drank.

Heldere, gele, stroperige vloeistof.

## 4. KLINISCHE GEGEVENS

### 4.1 Therapeutische indicaties

APTIVUS 100 mg/ml drank, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, is geïndiceerd voor antiretrovirale combinatietherapie bij HIV-1 infectie bij uitgebreid voorbehandelde kinderen van 2 tot 12 jaar met virus dat resistent is tegen meerdere proteaseremmers. APTIVUS drank mag alleen worden gebruikt als onderdeel van een actieve combinatie van een antiretrovirale therapie bij patiënten zonder andere behandelingsmogelijkheden (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

Deze indicatie is gebaseerd op de resultaten van één fase II studie naar de farmacokinetiek, veiligheid en werkzaamheid van APTIVUS drank bij kinderen van 2 tot 12 jaar, waarvan het merendeel reeds met andere HIV-remmers behandeld was (zie rubriek 5.1).

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.

APTIVUS met ritonavir dient niet gebruikt te worden door therapie-naïeve patiënten.

#### Dosering

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 te wachten tot het gebruikelijke tijdstip. Als de patiënt binnen 5 uur na het geplande inname moment bedenkt dat hij zijn medicatie vergeten is in te nemen, dan dient hij deze direct alsnog in te nemen. De daarop volgende doseringen kunnen op het gebruikelijke tijdstip worden ingenomen.

#### *Pediatrische patiënten*

De aanbevolen dosering voor kinderen (2 tot 12 jaar oud) is 375 mg/m<sup>2</sup> APTIVUS, gecombineerd met 150 mg/m<sup>2</sup> ritonavir, tweemaal daags. De dosering van 500 mg/200 mg is de maximale dosering voor kinderen.

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

Doseringen van ritonavir lager dan 150 mg/m<sup>2</sup> tweemaal daags, dienen niet te worden gebruikt, omdat de werkzaamheid van de combinatie verminderd kan zijn.

De veiligheid en werkzaamheid van APTIVUS bij kinderen jonger dan 2 jaar is niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

APTIVUS is ook verkrijgbaar als zachte capsules voor volwassenen en jongeren vanaf 12 jaar (voor verdere details zie de productinformatie van APTIVUS zachte capsules). Patiënten die APTIVUS gebruiken en 12 jaar worden, dienen over te stappen op de capsules (zie rubrieken 4.4 en 5.1).

#### 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 gecontraïndiceerd bij 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).

### Wijze van toediening

APTIVUS drank, gecombineerd met laag gedoseerde ritonavir drank, dient met voedsel te worden ingenomen (zie rubriek 5.2).

## **4.3 Contra-indicaties**

Overgevoeligheid voor het werkzame bestanddeel of voor één van de 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 gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.5).

Kruidenpreparaten die sint-janskruid (*Hypericum perforatum*) bevatten mogen niet gelijktijdig met APTIVUS gebruikt worden vanwege het risico op verlaagde plasmaconcentraties en verminderd 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, is gecontraïndiceerd. Tot deze werkzame stoffen behoren anti-aritmica (amiodaron, bepridil, kinidine), antihistaminica (astemizol, terfenadine), ergot-alkaloïden (dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, methylegonovine), motiliteitsbevorderende middelen (cisapride), neuroleptica (pimozide, sertindol), sedativa/slaapmiddelen (oraal toegediend midazolam en triazolam. Voor waarschuwingen bij parenteraal toegediend midazolam, zie rubriek 4.5) en HMG-CoA reductaseremmers (simvastatine en lovastatine). Verder is APTIVUS, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, gecontraïndiceerd bij gelijktijdig gebruik van 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).

## **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.

De patiënt dient er op gewezen te worden dat van de huidige antiretrovirale therapie niet is bewezen dat het risico op de overdracht van HIV-1 op anderen via bloed of seksueel contact wordt verminderd. Aanvullende beschermende maatregelen moeten blijven worden gebruikt.

Overstap van APTIVUS capsules naar de drank: APTIVUS capsules zijn niet uitwisselbaar met de drank. De tipranavirblootstelling is hoger bij de toediening van de drank vergeleken met die van de capsules. Ook verschilt de samenstelling van de drank met die van de capsules. Vooral het hogere gehalte aan vitamine E moet genoemd worden. Deze beide factoren kunnen bijdragen aan een verhoogde kans op bijwerkingen (soort, frequentie en/of ernst). Patiënten moeten daarom niet overstappen van APTIVUS capsules naar APTIVUS drank (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Overstap van APTIVUS drank naar de capsules: APTIVUS drank is niet uitwisselbaar met de capsules. De tipranavirblootstelling is lager bij de toediening van de capsules vergeleken met die van de drank. Kinderen die behandeld zijn met APTIVUS drank en de leeftijd van 12 jaar bereiken, dienen wel overgezet te worden op de capsules, vooral omdat de capsules een gunstiger veiligheidsprofiel hebben dan de drank. Opgemerkt dient te worden dat de overstap van de drank naar de capsules gepaard kan gaan met een afname van de blootstelling. Daarom wordt aanbevolen dat patiënten die switchen van APTIVUS drank naar de capsules als ze 12 jaar worden nauwlettend in de gaten worden gehouden voor wat betreft de virologische respons op hun antiretrovirale behandeling (zie rubrieken 5.1 en 5.2).

Leveraandoeningen: APTIVUS is gecontraïndiceerd 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 leverfunctiebepalingen 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 onderzocht.

Bij patiënten die behandeld werden met APTIVUS zijn fatale en niet-fatale intracraniale 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 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek).

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. Patiënten die APTIVUS drank gebruiken dienen te worden geadviseerd om geen extra vitamine E te gebruiken.

### Diabetes mellitus/hyperglykemie

*De novo* diabetes mellitus, hyperglykemie, of verergering van bestaande diabetes mellitus is gerapporteerd bij patiënten die antiretrovirale therapie kregen, waaronder proteaseremmers. In enkele gevallen was sprake van ernstige hyperglykemie, soms zelfs ketoacidose. Veel patiënten hadden

gelijktijdig andere medische aandoeningen die soms therapie vereisten met middelen waarvan bekend is dat ze diabetes mellitus of hyperglykemie kunnen veroorzaken.

### Lipidenverhogingen

Behandeling met APTIVUS gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir en andere antiretrovirale middelen, kan leiden tot verhoging van totaal cholesterol en triglyceriden. Triglyceriden- en cholesterolbepalingen dienen te worden uitgevoerd voor de start en tijdens de tipranavir behandeling. Aan de behandeling gerelateerde lipidenverhoging dient op gebruikelijke wijze behandeld te worden.

### Vetredistributie

Antiretrovirale combinatietherapie is bij HIV-patiënten in verband gebracht met een herverdeling van lichaamsvet (lypodystrofie). De lange termijn consequenties van dit effect zijn op dit moment onbekend. Kennis omtrent het mechanisme is niet compleet. Er wordt een verband tussen viscerale lipomatose en proteaseremmers, en tussen lipoatrofie en nucleoside reverse transcriptase remmers (NRTI's), verondersteld. Een hoger risico op lypodystrofie wordt in verband gebracht met individuele factoren zoals ouderdom, en met factoren die gerelateerd zijn aan de werkzame stof, zoals langdurig gebruik van antiretrovirale therapie en daarmee samenhangende metabole afwijkingen. Bij lichamelijk onderzoek dient mede gelet te worden op uitingen van een herverdeling van vet. Meting van nuchtere waarden van serumlipiden en bloedglucose dient overwogen te worden. Afwijkingen in de lipidenwaarden dienen op gebruikelijke wijze behandeld te worden (zie rubriek 4.8).

### 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.

### Huiduitslag

Milde tot matige huiduitslag waaronder urticaria, maculopapuleuse 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 corticosteroiden, 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. Voor een beschrijving van de (mogelijke) mechanismen die bijdragen aan het interactieprofiel van tipranavir, 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 ethinylestradiol wordt verlaagd, wordt gelijktijdig gebruik hiervan met APTIVUS, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir ontraden. Andere of aanvullende anticonceptiemaatregelen moeten worden genomen wanneer anticonceptiemiddelen op oestrogeenbasis 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.

*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.

*Fluticason:* Gelijktijdig gebruik van tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, en fluticason of andere glucocorticosteroïden die worden gemetaboliseerd door CYP3A4 wordt niet aanbevolen, tenzij het mogelijke voordeel van de behandeling opweegt tegen het risico op systemische effecten van corticosteroïden, 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).

#### **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 gecontraïndiceerd 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 (Pgp) (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 Pgp-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. Deze studie is ook uitgevoerd met APTIVUS drank 500 mg met ritonavir 200 mg en hierin werd dezelfde CYP P450 en Pgp interacties gezien als bij APTIVUS capsules 500 mg met ritonavir 200 mg. Uitgaande van de resultaten van deze studie is het aannemelijk dat APTIVUS drank een vergelijkbaar interactieprofiel heeft als de capsules.

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/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 Pgp. 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 Pgp.

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 Pgp. Het netto effect zal variëren, afhankelijk van de relatieve affiniteit van de gelijktijdig toegediende stof voor CYP3A en Pgp, en de mate van het intestinale first-pass metabolisme/efflux.

Gelijktijdige toediening van APTIVUS en middelen die CYP3A en/of Pgp 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 Pgp 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”).

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
<b>Anti-infectieuze middelen</b>		
<b>Antiretrovirale middelen</b>		
<b>Nucleoside en nucleotide reverse transcriptaseremmers (NRTI's)</b>		
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.		
<b>Abacavir</b> 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).
<b>Didanosine</b> 200 mg BID, ≥ 60 kg - 125 mg BID, < 60 kg (TPV/r 250/200 mg BID)  (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.
<b>Lamivudine</b> 150 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Er wordt geen klinisch significante interactie waargenomen.	Dosisaanpassing is niet noodzakelijk.
<b>Stavudine</b> 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.
<b>Zidovudine</b> 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).
<b>Tenofovir</b> 300 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Er is geen klinisch relevante interactie waargenomen.	Dosisaanpassing is niet noodzakelijk.
<b>Non-nucleoside reverse transcriptaseremmers (NNRTI's)</b>		
<b>Efavirenz</b> 600 mg QD	Er is geen klinisch relevante interactie waargenomen.	Dosisaanpassing is niet noodzakelijk.
<b>Nevirapine</b> Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.	De beperkte gegevens uit een fase IIa-onderzoek bij HIV-geïnfecteerde patiënten	Dosisaanpassing is niet noodzakelijk.

	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).	
<b>Proteaseremmers (PI's)</b>		
Combinatietherapie met een andere proteaseremmer wordt in de huidige behandelingsrichtlijnen in het algemeen niet aanbevolen		
<b>Amprenavir/ritonavir</b> 600/100 mg BID	<p><math>C_{max}</math> van amprenavir ↓ 39%</p> <p>AUC van amprenavir ↓ 44%</p> <p><math>C_{min}</math> van amprenavir ↓ 55%</p> <p>De klinische relevantie van deze afname van de amprenavirspiegels is niet vastgesteld.</p> <p>Het mechanisme is niet bekend.</p>	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).
<b>Atazanavir/ritonavir</b> 300/100 mg QD (TPV/r 500/100 mg BID)	<p><math>C_{max}</math> van atazanavir ↓ 57%</p> <p>AUC van atazanavir ↓ 68%</p> <p><math>C_{min}</math> van atazanavir ↓ 81%</p> <p>Het mechanisme is niet bekend.</p> <p><math>C_{max}</math> van tipranavir ↑ 8%</p> <p>AUC van tipranavir ↑ 20%</p> <p><math>C_{min}</math> van tipranavir ↑ 75%</p> <p>CYP 3A4 wordt geremd door atazanavir/ritonavir en geïnduceerd door tipranavir /r</p>	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).
<b>Lopinavir/ritonavir</b> 400/100 mg BID	<p><math>C_{max}</math> van lopinavir ↓ 47%</p> <p>AUC van lopinavir ↓ 55%</p> <p><math>C_{min}</math> 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>	Gelijktijdig gebruik van APTIVUS, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, met lopinavir/ritonavir wordt niet aanbevolen. Als de combinatie toch noodzakelijk wordt geacht, wordt controle van de plasmaspiegels van lopinavir dringend aanbevolen (zie rubriek 4.4).
<b>Saquinavir/ritonavir</b> 600/100 mg QD	<p><math>C_{max}</math> van saquinavir ↓ 70%</p> <p>AUC van saquinavir ↓ 76%</p> <p><math>C_{min}</math> 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>	Gelijktijdig gebruik van APTIVUS, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, met saquinavir/ritonavir wordt niet aanbevolen. Als de combinatie toch noodzakelijk wordt geacht, wordt controle van de plasmaspiegels van saquinavir dringend aanbevolen (zie rubriek 4.4).
<b>Proteaseremmers buiten de bovengenoemde</b>	Op dit moment zijn geen gegevens beschikbaar over interacties van tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, met andere dan bovengenoemde	Gelijktijdig gebruik van APTIVUS, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4).

	proteaseremmers.	
<b>Fusieremmers</b>		
<b>Enfuvirtide</b> Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.	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 <sub>max</sub> -waarden. Een farmacokinetische interactie wordt op basis van het werkingsmechanisme niet verwacht en de interactie is niet aangetoond in een gecontroleerde interactiestudie.	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.
<b>Antifungale middelen</b>		
<b>Fluconazol 200 mg QD (Dag 1) dan 100 mg QD</b>	Fluconazol ↔  C <sub>max</sub> van tipranavir ↑ 32% AUC van tipranavir ↑ 50% C <sub>min</sub> van tipranavir ↑ 69%  Het mechanisme is niet bekend.	Dosisaanpassing wordt niet aangeraden. Afgeraden wordt meer dan 200 mg fluconazol per dag te geven.
<b>Itraconazol</b> <b>Ketoconazol</b> Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.	Op theoretische gronden is te verwachten dat tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, de itraconazol- of ketoconazolspiegels verhoogt.  Op theoretische gronden kan gelijktijdige toediening met itraconazol of ketoconazol de tipranavir- of ritonavirspiegels verhogen.	Voorzichtigheid is geboden met het gebruik van itraconazol of ketoconazol (afgeraden wordt om meer dan 200 mg per dag te geven).
<b>Voriconazol</b> Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.	Omdat verscheidene CYP-isoenzymssystemen betrokken zijn bij het metabolisme van voriconazol, is de interactie met tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, moeilijk te voorspellen.	Gebaseerd op de bekende interactie van voriconazol met laag gedoseerd ritonavir (zie de productinformatie 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.
<b>Antibiotica</b>		
<b>Clarithromycine 500 mg BID</b>	C <sub>max</sub> van claritromycine ↔ AUC van claritromycine ↑ 19% C <sub>min</sub> van claritromycine ↑ 68%  C <sub>max</sub> van 14-OH-claritromycine ↓ 97%	Hoewel de veranderingen in claritromycinewaarden niet als klinisch relevant worden beschouwd, dient de daling van de AUC van de 14-OH-metaboliet in acht te worden genomen bij de

	<p>AUC van 14-OH-claritromycine ↓ 97%</p> <p><math>C_{\min}</math> van 14-OH-claritromycine ↓ 95%</p> <p><math>C_{\max}</math> van tipranavir ↑ 40%</p> <p>AUC van tipranavir ↑ 66%</p> <p><math>C_{\min}</math> van tipranavir ↑ 100%</p> <p>CYP 3A4 remming door tipranavir /r en P-gp (een darm efflux-transporter) remming door claritromycine.</p>	<p>behandeling van infecties veroorzaakt door <i>Haemophilus influenzae</i>, waarbij de 14-OH-metaboliet het meest actief is. De toename van de <math>C_{\min}</math> 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>
<b>Rifabutine 150 mg QD</b>	<p><math>C_{\max}</math> van rifabutine ↑ 70%</p> <p>AUC van rifabutine ↑ 190%</p> <p><math>C_{\min}</math> van rifabutine ↑ 114%</p> <p><math>C_{\max}</math> van 25-O-desacetylrifabutine ↑ 3,2 maal</p> <p>AUC van 25-O-desacetylrifabutine ↑ 21 maal</p> <p><math>C_{\min}</math> van 25-O-desacetylrifabutine ↑ 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>
<b>Rifampicine</b>	<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 gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3). Alternatieve antimycobacteriële middelen zoals rifabutine dienen overwogen te worden.</p>
<b>Antimalariamiddelen</b>		
<p><b>Halofantrine</b></p> <p><b>Lumefantrine</b></p> <p>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</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</p>

	tipranavir /r.	(zie rubriek 4.4).
<b>Anticonvulsiva</b>		
<b>Carbamazepine 200 mg BID</b>	<p><math>C_{max}</math> van het totaal aan carbamazepine* ↑ 13%  AUC van het totaal aan carbamazepine* 16%  <math>C_{min}</math> van het totaal aan carbamazepine* ↑ 23%</p> <p>* het totaal aan carbamazepine = het totaal aan carbamazepine en epoxycarbamazepine (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><math>C_{min}</math> 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 voorzichtigte 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).
<b>Fenobarbital</b> <b>Fenytoïne</b> 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).
<b>Spasmolytica</b>		
<b>Tolterodine</b> Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.	<p>Op theoretische gronden zal tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, de tolterodinespiegels verhogen.</p> <p>CYP 3A4 en CYP 2D6 wordt geremd door tipranavir /r.</p>	Gelijktijdig gebruik wordt afgeraden.
<b>HMG-CoA-reductaseremmers</b>		
<b>Atorvastatine 10 mg QD</b>	<p><math>C_{max}</math> van atorvastatine ↑ 8,6 maal  AUC van atorvastatine ↑ 9,4 maal  <math>C_{min}</math> van atorvastatine ↑ 5,2 maal</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>CYP 3A4 wordt geremd door tipranavir /r.</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). Als

		atorvastatine specifiek nodig is voor een goede behandeling, dient te worden gestart met de laagste dosis en is zorgvuldige controle vereist (zie rubriek 4.4).
<b>Rosuvastatine</b> 10 mg QD	<p><math>C_{\max}</math> van rosuvastatine ↑ 123%</p> <p>AUC van rosuvastatine ↑ 37%</p> <p><math>C_{\min}</math> van rosuvastatine ↑ 6%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Het mechanisme is niet bekend.</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.
<b>Pravastatine</b> 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>	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.
<b>Simvastatine</b> <b>Lovastatine</b> Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.	De HMG-CoA-reductaseremmers simvastatine en lovastatine zijn sterk afhankelijk van CYP3A voor hun metabolisme.	Gelijktijdige toediening van APTIVUS, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, met simvastatine of lovastatine is gecontraïndiceerd vanwege een verhoogd risico op myopathie, waaronder rhabdomyolyse (zie rubriek 4.3).
<b>Kruidenproducten</b>		
<b>Sint-janskruid (<i>Hypericum perforatum</i>)</b> Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.	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.	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 APTIVUS tot gevolg kan hebben.
<b>Orale anticonceptiemiddelen / Oestrogenen</b>		
<b>Ethinylestradiol</b> 0,035 mg / <b>Norethindron</b> 1,0 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	$C_{\max}$ van ethinylestradiol ↓ 52% AUC van ethinylestradiol ↓ 43%	Het gelijktijdig gebruik van ethinylestradiol/norethindron met APTIVUS, gecombineerd met laag

	<p>Het mechanisme is niet bekend.</p> <p><math>C_{\max}</math> van norethindron ↔ AUC van norethindron ↑ 27%</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>gedoseerd ritonavir wordt niet aanbevolen. Andere of aanvullende anticonceptiemaatregelen moeten worden genomen wanneer orale anticonceptiemiddelen op oestrogenbasis 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>
<b>Fosfodiësterase 5- (PDE5-) remmers</b>		
<p><b>Sildenafil</b> <b>Vardenafil</b> 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>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><b>Tadalafil 10 mg QD</b></p>	<p><math>C_{\max}</math> 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><math>C_{\max}</math> 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>
<b>Narcotische analgetica</b>		
<p><b>Methadon 5 mg QD</b></p>	<p><math>C_{\max}</math> van methadon ↓ 55% AUC van methadon ↓ 53% <math>C_{\min}</math> van methadon ↓ 50%</p> <p><math>C_{\max}</math> van R-methadon ↓ 46% AUC van R-methadon ↓ 48%</p> <p><math>C_{\max}</math> 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 opiaatonthoudingssyndroom. De methadondosering dient eventueel verhoogd te worden.</p>
<p><b>Pethidine</b></p>	<p>Verwacht wordt dat tipranavir,</p>	<p>Verhoging van de dosering en</p>

Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.	gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, de pethidinespiegels verlaagt en de spiegels van norpethidinemetabolieten verhoogt.	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 insulpen).
<b>Buprenorfine/nalaxon</b>	Buprenorfine ↔  AUC van norbuprenorfine ↓ 79% C <sub>max</sub> van norbuprenorfine ↓ 80% C <sub>min</sub> van norbuprenorfine ↓ 80%	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.
<b>Immunosuppressiva</b>		
<b>Cyclosporine Tacrolimus Sirolimus</b> Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.	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 Pgp.	Intensievere controle van de spiegels van deze geneesmiddelen wordt aanbevolen totdat de bloedspiegels zijn gestabiliseerd.
<b>Antitrombotica</b>		
<b>Warfarine 10 mg QD</b>	Eerste toediening van tipranavir /r: C <sub>max</sub> van S-warfarine ↔ AUC van S-warfarine ↑ 18%  Steady-state tipranavir /r: C <sub>max</sub> 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.	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.
<b>Antacida</b>		
aluminium- en magnesiumbevattende vloeibare antacida 20 ml QD	C <sub>max</sub> van tipranavir ↓ 25% AUC van tipranavir ↓ 27%  Het mechanisme is niet bekend.	APTIVUS, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, en antacida dienen gescheiden ingenomen te worden met een tijdsinterval van ten minste 2 uur.
<b>Protonpompremmers</b>		
<b>Omeprazol 40 mg QD</b>	C <sub>max</sub> van omeprazol ↓ 73% AUC van omeprazol ↓ 70%  Voor de S-enantiomeer,	APTIVUS, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, en omeprazol of esomeprazol wordt niet aanbevolen (zie rubriek 4.4). Als de

	<p>esomeprazol werden vergelijkbare effecten gevonden.</p> <p>Inductie van CYP 2C19 door tipranavir /r</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>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><b>Lansoprozol</b> <b>Pantoprozol</b> <b>Rabeprazol</b> 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 pantoprozol 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>
<b>H2-receptorantagonisten</b>		
<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>
<b>Antiarritmica</b>		
<p><b>Amiodaron</b> <b>Bepridil</b> <b>Kinidine</b> Er is geen interactieonderzoek uitgevoerd.</p>	<p>Op theoretische gronden zal tipranavir, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, de spiegels van amiodaron, bepridil en quinidine verhogen.</p> <p>tipranavir /r remt CYP3A4.</p>	<p>Het gelijktijdig gebruik van APTIVUS, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, en amiodaron, bepridil of kinidine is gecontraïndiceerd vanwege de kans op ernstige en/of levensbedreigende voorvallen (zie rubriek 4.3).</p>
<p><b>Flecaïnide</b> <b>Propafenon</b> <b>Metoprolol (bij hartfalen)</b> 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 gecontraïndiceerd (zie rubriek 4.3).</p>
<b>Antihistaminica</b>		





	<p>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><b>Bupropion 150 mg BID</b></p>	<p><math>C_{max}</math> 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><b>Loperamide 16 mg QD</b></p>	<p><math>C_{max}</math> van loperamide ↓ 61% AUC van loperamide ↓ 51%</p> <p>Het mechanisme is niet bekend.</p> <p><math>C_{max}</math> van tipranavir ↔ AUC van tipranavir ↔ <math>C_{min}</math> 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><b>Fluticasonpropionaat</b> 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.</p>	<p>Gelijktijdig toediening van APTIVUS, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, en deze glucocorticosteroïden wordt niet aangeraden, tenzij het mogelijke voordeel van de behandeling opweegt tegen het risico op systemische effecten van corticosteroïden (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 glucocorticoïden, 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>

	Het is niet bekend of de combinatie tipranavir met ritonavir een grotere toename van de fluticasonblootstelling kan veroorzaken.	
--	--	--

#### 4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

##### *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.

##### *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).

##### *Borstvoeding*

Algemeen wordt aanbevolen dat HIV-geïnfecteerde moeders baby's onder geen enkele omstandigheid borstvoeding geven om de transmissie van HIV te vermijden. Daarom dienen moeders de borstvoeding te stoppen indien ze APTIVUS gebruiken.

##### *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

Er is geen onderzoek verricht naar de effecten op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen.

#### 4.8 Bijwerkingen

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.

##### Volwassenen:

Tipranavir (als zachte capsules), gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, in combinatie met andere antiretrovirale middelen, is onderzocht in klinische studies inclusief het compassionate use programma bij in totaal 6308 HIV-positieve volwassenen. Hiervan kregen 5219 patiënten een dosering van 500 mg/200 mg tweemaal daags en werden 909 volwassenen ten minste 48 weken behandeld met 500 mg/200 mg tweemaal daags, waaronder 541 in de RESIST-1 en RESIST-2 onderzoeken.

Belangrijke bijwerkingen, ongeacht de ernst ervan (graad 1-4), die gemeld werden bij volwassen patiënten in alle fase II en III klinische onderzoeken behandeld met de 500 mg tipranavir met 200 mg

ritonavir dosering tweemaal daags (n=1397) worden hierna weergegeven per orgaansysteem 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  $<1/1.000$ ).

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, lipoatrofie in het gezicht.

Psychische stoornissen:

Soms: slapeloosheid, slaapstoornissen.

Zenuwstelselaandoeningen:

Vaak: hoofdpijn

Soms: intracranieële bloedingen\*, duizeligheid, perifere neuropathie, slaperigheid.

Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen:

Soms: dyspneu.

Maagdarmsstelselaandoeningen:

Zeer vaak: diarree, misselijkheid.

Vaak: overgeven, winderigheid, buikpijn, opgezette buik, dunne ontlasting, 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, lipo hypertrofie, exantheem, lipoatrofie, verworven lipodystrofie.

Skeletspierstelsel- en bindweefsel-aandoeningen:

Soms: spierpijn, spierkramp.

Nier- en urinewegaandoeningen:

Soms: nierinsufficiëntie.

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen:

Vaak: vermoeidheid

Soms: koorts, griepachtige verschijnselen, malaise.

\*Deze bijwerking is niet gezien als een tenminste mogelijk gerelateerde bijwerking in de respectievelijke studies. De geschatte frequentie is gebaseerd op de bovenste limiet van het 95% betrouwbaarheidsinterval, berekend over alle behandelde patiënten volgens de EU SPC richtlijn (3/1397, wat overeenkomt met 'soms').

### 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.

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: 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 onderzocht.

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%).

Antiretrovirale combinatietherapie, waaronder regimes met een proteaseremmer, is bij sommige patiënten geassocieerd met herverdeling van lichaamsvet (lipodystrofie), waaronder verlies van perifeer subcutaan vet, toename van intra-abdominaal vet, hypertrofie van de borsten en accumulatie van dorsocervicaal vet ('buffalo hump'). Proteaseremmers worden ook in verband gebracht met metabole afwijkingen zoals hypertriglyceridemie, hypercholesterolemie, insuline-resistentie en hyperglykemie.

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

Bij HIV-geïnficeerde patiënten met ernstige immuundeficiëntie bij aanvang van de antiretrovirale combinatietherapie kan een ontstekingsreactie op asymptomatische of nog aanwezige opportunistische infecties optreden (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 62 kinderen van 2 tot en met 12 jaar APTIVUS drank toegediend. Over het algemeen waren de bijwerkingen van het geneesmiddel vergelijkbaar met de bijwerkingen die bij volwassenen werden waargenomen, maar overgeven, huiduitslag en koorts kwamen bij de kinderen vaker voor dan bij de volwassenen. De matige of ernstige bijwerkingen die in de analyses gedurende 48 weken het meest werden gemeld zijn weergegeven in de onderstaande tabel.

#### **Meest gemelde matige of ernstige bijwerkingen bij kinderen van 2 tot < 12 jaar (gemeld bij 2 of meer kinderen, studie 1182.14, analyses week 48, complete dataset)**

<b>Totaal aantal behandelde patiënten (N)</b>	<b>62</b>
<b>Gebeurtenissen [N(%)]</b>	
Diarree	4 (6,5)
Overgeven	3 (4,8)
Misselijkheid	3 (4,8)
Buikpijn <sup>1</sup>	3 (4,8)
Koorts	4 (6,5)
Huiduitslag <sup>2</sup>	4 (6,5)
Verhoogde gamma GT	4 (6,5)
Verhoogde ALAT	2 (3,2)
Anemie	2 (3,2)

1. Categorie buikpijn met buikpijn (N=1), slikstoornis (N=1) en magklachten (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.

#### **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<sub>50</sub> en EC<sub>90</sub>) 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<sub>50</sub> 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 multi-pele 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 *virale 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.

### Klinische farmacodynamische gegevens

De volgende klinische gegevens zijn afkomstig uit een 48 weken analyse van lopende studies (RESIST-1 en RESIST-2) die het effect meten op plasma HIV RNA-spiegels en CD4-waarden. RESIST-1 en RESIST-2 zijn nog lopende 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/mm<sup>3</sup> (range 1-1893 respectievelijk 1-1184 cellen/mm<sup>3</sup>); de mediane *baseline* plasma HIV-1 RNA was respectievelijk 4,79 en 4,80 log<sub>10</sub> kopieën/ml (range 2,34-6,52 respectievelijk 2,01-6,76 log<sub>10</sub> 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 te voren 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	
<b>Totale populatie</b>					
FAS	255 (34,2)	746	114 (15,5)	737	<0,0001
PP	171 (37,7)	454	74 (17,1)	432	<0,0001
<b>- met ENF (FAS)</b>	85 (50,0)	170	28 (20,7)	135	<0,0001
<b>- zonder ENF (FAS)</b>	170 (29,5)	576	86 (14,3)	602	<0,0001
<b>Genotypisch resistent tegen</b>					
<b>LPV/rtv</b>					
FAS	66 (28,9)	228	23 (9,5)	242	<0,0001
PP	47 (32,2)	146	13 (9,1)	143	<0,0001
<b>APV/rtv</b>					
FAS	50 (33,3)	150	22 (14,9)	148	<0,0001
PP	38 (39,2)	97	17 (18,3)	93	0,0010
<b>SQV/rtv</b>					
FAS	22 (30,6)	72	5 (7,0)	71	<0,0001
PP	11 (28,2)	39	2 (5,7)	35	0,0650
<b>IDV/rtv</b>					
FAS	6 (46,2)	13	1 (5,3)	19	0,0026
PP	3 (50,0)	6	1 (7,1)	14	0,0650

\* Samengesteld eindpunt gedefinieerd als patiënten met een bevestigde 1 log<sub>10</sub> 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 log<sub>10</sub> kopieën/ml voor patiënten in de tipranavir met ritonavir arm en -0,22 log<sub>10</sub> 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/mm<sup>3</sup> voor patiënten in de tipranavir met ritonavir arm (N=740) en +4 cellen/mm<sup>3</sup> 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/m<sup>2</sup>/150 mg/m<sup>2</sup>, vergeleken met de dosering van 290 mg/m<sup>2</sup>/115 mg/m<sup>2</sup>, met een backbone van twee HIV-remmers (geen proteaseremmers) op basis van genotypering bij aanvang van het onderzoek. Alle patiënten startten met APTIVUS drank. Kinderen van 12 jaar of ouder die tweemaal daags de maximale dosering van 500 mg/200 mg kregen, konden op 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.

Het gebruik van APTIVUS drank bij jongeren en volwassenen wordt niet ondersteund door de beschikbare klinische gegevens. De tipranavirblootstelling, bij toediening van dezelfde dosis is hoger bij toediening van de drank vergeleken met die van de capsules (zie rubriek 5.2). Om deze reden, en omdat de drank een hoge dosis vitamine E bevat, is de kans op bijwerkingen (soort, frequentie en/of ernst) mogelijk verhoogd bij de drank. Bij kinderen onder de 12 jaar is de drank echter de enige beschikbare mogelijkheid voor de toediening van tipranavir, omdat er geen gegevens beschikbaar zijn 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 geëxtrapoleerd worden naar de capsules (zie ook rubriek 5.2). Bovendien kan bij patiënten met een lichaamsoppervlak kleiner dan 1.33 m<sup>2</sup> geen aanpassing van de dosering bewerkstelligd worden met de capsules. Deze factoren leiden tot de conclusie dat de baten groter zijn dan de risico's van APTIVUS drank, alleen bij kinderen tussen de 2 en 12 jaar, zonder andere behandelingsmogelijkheden (zie rubriek 4.1).

Onderstaande tabellen tonen de uitgangswaarden en de effectiviteit na 48 weken voor de kinderen die Aptivus drank gebruikten.

In de onderstaande tabellen zijn de uitgangskarakteristieken en de belangrijkste werkzaamheidsresultaten op 48 weken opgenomen voor de pediatrische patiënten die APTIVUS drank kregen.

## Uitgangskarakteristieken van de patiënten van 2 - <12 jaar die behandeld werden met APTIVUS drank

<u>Variabele</u>	<u>Waarde</u>
Aantal patiënten	<u>62</u>
Gemiddelde leeftijd (jaren)	<u>8,1</u>
Geslacht	% <u>Man</u> <u>59,7%</u>
Ras	% <u>Blank</u> <u>71,0%</u>
	% <u>Zwart</u> <u>25,8%</u>
	% <u>Aziatisch</u> <u>3,2%</u>
Uitgangswaarde HIV-1 RNA (log <sub>10</sub> kopieën/ml)	Gemiddelde (Min – Max) <u>4,8 (3,3 – 6,0)</u>
	% met viral load > 100.000 kopieën/ml <u>37,1%</u>
Uitgangswaarde CD4+ (cellen/mm <sup>3</sup> )	Gemiddelde (Min – Max) <u>600 (24 – 2578)</u>
	% < 200 <u>15,5%</u>
Uitgangswaarde % CD4+-cellen	Gemiddelde (Min – Max) <u>21,9% (1,5% – 44,0%)</u>
Eerdere ADI*	% met klasse C <u>48,4%</u>
Behandelingsgeschiedenis	% met een willekeurig antiretroviraal middel <u>96,8%</u>
	Gemiddeld aant. eerdere NRTI's <u>4</u>
	Gemiddeld aant. eerdere NNRTI's <u>1</u>
	Gemiddeld aant. eerdere PI's <u>1</u>

\* AIDS defining illness

## Belangrijkste werkzaamheidsresultaten op 48 weken bij patiënten van 2 - <12 jaar die behandeld werden met APTIVUS drank

<u>Eindpunt</u>	<u>Resultaat</u>
Aantal patiënten	62
Primair eindpunt voor werkzaamheid: % met viral load < 400	50,0%
Gemiddelde verandering ten opzichte van uitgangsniveau in log <sub>10</sub> HIV-1 RNA (kopieën/ml)	-2,06
Gemiddelde verandering ten opzichte van uitgangsniveau in CD4+-telling (cellen/mm <sup>3</sup> )	167
Gemiddelde verandering ten opzichte van uitgangsniveau in % CD4+-cellen	5%

### 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%
$\geq 5$	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 (Pgp) 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 Pgp-substraat, een zwakke Pgp remmer en blijkt ook een krachtige Pgp inductor te zijn. Het blijkt dat, hoewel ritonavir een Pgp-remmer is, het netto effect van APTIVUS, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, bij het voorgestelde doseringsregime Pgp-inductie is. Piek-plasmaspiegels 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  $94,8 \pm 22,8 \mu\text{M}$  bij vrouwelijke patiënten ( $n=14$ ) en  $77,6 \pm 16,6 \mu\text{M}$  bij mannelijke patiënten ( $n=106$ ). De gemiddelde steady-state dalconcentratie vóór de ochtenddosering was  $41,6 \pm 24,3 \mu\text{M}$  bij vrouwelijke patiënten en  $35,6 \pm 16,7 \mu\text{M}$  bij mannelijke patiënten. De tipranavir AUC over een doseringsinterval van 12 uur was gemiddeld  $851 \pm 309 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  ( $CL=1,15 \text{ l/h}$ ) bij vrouwelijke patiënten en  $710 \pm 207 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  ( $CL=1,27 \text{ l/h}$ ) 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  $^{14}\text{C}$ -tipranavir studie bij de mens (500 mg  $^{14}\text{C}$ -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  $^{14}\text{C}$ -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 gecontraïndiceerd bij matige of ernstige leverinsufficiëntie (zie rubrieken 4.2 en 4.3).

#### *Pediatrische patiënten:*

Van de drank is aangetoond dat deze een hogere biologische beschikbaarheid heeft dan de zachte capsules.

### **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/m<sup>2</sup> 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 A<sub>2</sub> 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**

Macrogol  
Vitamine E polyethyleenglycolsuccinaat  
Gezuiverd water  
Propyleenglycol  
Mono-/diglyceriden van octaan-/decaanzuur  
Sucralose  
Pepermunt (smaakstof)  
Karamel (smaakstof)  
Ascorbinezuur

### **6.2 Gevallen van onverenigbaarheid**

Niet van toepassing.

### **6.3 Houdbaarheid**

30 maanden.

Na het openen van de fles is de houdbaarheid 60 dagen. 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**

Niet beneden 15°C bewaren. Niet in de koelkast of de vriezer bewaren.

### **6.5 Aard en inhoud van de verpakking**

Amberkleurige glazen fles met een uit twee delen bestaande kindveilige sluiting (buitenste laag: polyethyleen met hoge dichtheid (HDPE); binnenste laag: polypropyleen bekleed met schuimplastic van polyethyleen met lage dichtheid (LDPE)/HDPE). Elke verpakking bevat 1 fles met 95 ml drank en wordt geleverd met een transparante doseerpuit van 5 ml met een beschermdop van polypropyleen en een transparante adapter van LDPE om de spuit en de fles te verbinden.

### **6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies**

Voordat APTIVUS wordt gebruikt, dient te worden gecontroleerd of de drank helder is en of er kristallen of andere deeltjes aanwezig zijn op de bodem van de fles. In de fles kan een kleine hoeveelheid kristallen aanwezig zijn; doorgaans betreft dit een flinterdun laagje op de bodem van de fles wanneer deze rechtop bewaard wordt. Dit heeft geen effect op de werkzaamheid of veiligheid van het product. Ook bij de aanwezigheid van kristallen kan met behulp van het afmeetsysteem

nauwkeurige dosering plaatsvinden. Als op de bodem van de fles een dikkere laag kristallen zichtbaar is of als men twijfelt over de hoeveelheid waargenomen kristallen, dient de fles zo spoedig mogelijk ter vervanging te worden geretourneerd. Tot de fles vervangen is dient de patiënt door te gaan met de gebruikelijke dosering. Patiënten moeten erop gewezen worden dat zij de drank nauwkeurig moeten controleren op de aanwezigheid van kristallen.

De exacte dosering moet op de volgende manier met behulp van de meegeleverde doseerspuit en adapter worden afgemeten:

- Open de fles door op de dop te drukken en deze tegen de klok in te draaien.
- Neem de beschermdop van de punt van de spuit (als de spuit voor de eerste keer wordt gebruikt, zal de beschermdop nog niet op de spuit zijn geplaatst) en plaats de spuit in de adapter die zich in de hals van de fles bevindt. Zorg ervoor dat de spuit stevig in de adapter is geplaatst.
- Houd de fles ondersteboven en zuig langzaam de benodigde hoeveelheid APTIVUS drank op.
- Dien de APTIVUS drank direct toe. Het maximale volume dat in één keer kan worden opgezogen is 5 ml (overeenkomend met 500 mg tipranavir); dit is de maximale eenmalige dosis voor kinderen met een lichaamsoppervlak > 1.33 m<sup>2</sup>.
- Plaats na gebruik van de spuit de beschermdop weer op de punt.

Geen bijzondere vereisten voor het verwijderen.

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

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

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

EU/1/05/315/002

## **9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/HERNIEUWING VAN DE VERGUNNING**

*Datum van eerste vergunning:* 25 oktober 2005

*Datum van laatste hernieuwing:* 5 oktober 2010

## **10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST**

5 oktober 2010

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europese Geneesmiddelen Bureau (EMA) <http://www.ema.europa.eu/>