ANHANG 1

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aptivus 250 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Weichkapsel enthält 250 mg Tipranavir.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Weichkapsel enthält 100 mg Ethanol, 455 mg Macroglycerolricinoleat und 12,6 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel.

Pinkfarbene, längliche Weichgelatine kapseln mit dem schwarzen Aufdruck „TPV 250“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist angezeigt zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung der HIV-1-Infektion bei mehrfach vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit Viren, die gegen mehrere Protease-Hemmer resistent sind. Aptivus sollte nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten angewendet werden, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt.

Bei der Entscheidung über einen Behandlungsbeginn mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sollten sowohl die Vorbehandlung des jeweiligen Patienten als auch die mit den verschiedenen Wirkstoffen assoziierten Mutationsmuster sorgfältig abgewogen werden. Genotypische oder phänotypische Tests (soweit verfügbar) und die Vorbehandlung sollten die Entscheidung für eine Anwendung von Aptivus leiten. Bei der Entscheidung sollten auch Mutationsmuster berücksichtigt werden, die das virologische Ansprechen auf Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ungünstig beeinflussen könnten (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Aptivus muss immer zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir als pharmakokinetischem Verstärker angewendet werden, zudem in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln. Vor Behandlungsbeginn mit Aptivus ist die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für Ritonavir zu beachten (unter besonderer Berücksichtigung der Abschnitte zu Gegenanzeigen, Warnhinweisen und Nebenwirkungen).

Aptivus soll von Ärzten verschrieben werden, die in der Behandlung der HIV-1-Infektion erfahren sind.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (von 12-18 Jahren)

Die empfohlene Dosierung für Aptivus ist 500 mg, in Kombination mit 200 mg Ritonavir (niedrig dosiertes Ritonavir), zweimal täglich (siehe Abschnitt 4.4 für Vorsichtsmaßnahmen bei Jugendlichen).

Die Ritonavir-Dosierung soll nicht niedriger als 200 mg zweimal täglich sein, weil sonst die Wirksamkeit der Kombinationstherapie verändert sein könnte.

Aufgrund der derzeit begrenzten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Jugendlichen (siehe Abschnitt 5.1) ist bei dieser Patientengruppe eine engmaschige Überwachung des virologischen Ansprechens und der Verträglichkeit besonders wichtig.

Vergessene Dosis

Die Patienten sind auf die Notwendigkeit hinzuweisen, Aptivus und Ritonavir täglich wie verordnet einzunehmen. Wenn der reguläre Zeitpunkt für die tägliche Einnahme um mehr als 5 Stunden überschritten wurde, soll der Patient bis zum nächsten regulären Einnahmezeitpunkt warten und dann die nächste Dosis von Aptivus und Ritonavir einnehmen. Wenn der reguläre Zeitpunkt für die tägliche Einnahme um weniger als 5 Stunden überschritten wurde, soll der Patient die vergessene Dosis sofort nachholen und zum nächsten regulären Einnahmezeitpunkt die nächste Dosis von Aptivus und Ritonavir einnehmen.

Ältere Patienten

In den klinischen Prüfungen mit Aptivus war die Anzahl der Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren nicht ausreichend um festzustellen, ob diese Patienten anders auf das Arzneimittel ansprechen als jüngere Patienten (siehe Abschnitt 5.2). Bei dieser Patientengruppe treten jedoch sowohl häufiger Einschränkungen der Nieren-, Leber- oder Herzfunktion als auch andere Begleiterkrankungen auf; weitere Therapiemaßnahmen sind oft erforderlich (siehe Abschnitt 4.4). Daher sollte Aptivus bei älteren Patienten grundsätzlich mit Vorsicht angewendet und sorgfältig überwacht werden.

Leberfunktionsstörung

Tipranavir wird in der Leber verstoffwechselt. Eine Leberfunktionsstörung könnte daher zu einer erhöhten Tipranavir-Exposition und einer Verschlechterung des Sicherheitsprofils führen. Daher soll Aptivus bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) mit Vorsicht und unter verstärkter Überwachung angewendet werden. Aptivus darf bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aptivus Weichkapseln bei Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren ist nicht erwiesen. Die derzeit vorhandenen Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Zudem ist für Kinder unter 12 Jahren keine altersgemäße Dosisanpassung mit Aptivus Kapseln möglich. Für Kinder zwischen 2 und 12 Jahren ist Aptivus Lösung zum Einnehmen erhältlich (siehe die entsprechende Zusammenfassung der Merkmale dieses Arzneimittels für weitere Einzelheiten).

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aptivus Weichkapseln bei Kindern unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Aptivus Weichkapseln in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sollen mit dem Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C).
- Gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5).
- Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, da das Risiko eines verminderten Plasmaspiegels und eines verringerten therapeutischen Effekts von Tipranavir besteht (siehe Abschnitt 4.5).
- Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit solchen Wirkstoffen, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A abhängt, und bei denen eine erhöhte Plasmakonzentration mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen einhergeht. Zu diesen Wirkstoffen zählen Antiarrhythmika (wie Amiodaron, Bepridil, Chinidin), Antihistaminika (wie Astemizol, Terfenadin), Mutterkorn-Derivate (wie Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylergonovin), Mittel zur Beeinflussung der gastrointestinalen Motilität (wie Cisaprid), Antipsychotika (wie Pimozid, Sertindol, Quetiapin), Sedativa/Hypnotika (wie Midazolam oral und Triazolam) sowie HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (wie Simvastatin und Lovastatin) (siehe Abschnitt 4.5). Darüber hinaus die Anwendung des α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten Alfuzosin sowie von Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie. Weiterhin die Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und solchen Arzneimitteln, deren Clearance in hohem Maße von CYP2D6 abhängt, wie z. B. die Antiarrhythmika Flecainid, Propafenon sowie Metoprolol bei Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.5).
- Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen die gleichzeitige Anwendung von Colchicin und Aptivus/Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aptivus muss zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden, um den therapeutischen Effekt sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.2). Falls Tipranavir nicht korrekt zusammen mit Ritonavir angewendet wird, sind erniedrigte Tipranavir-Plasmaspiegel die Folge, die möglicherweise für den gewünschten antiviralen Effekt nicht ausreichend sind. Die Patienten sind entsprechend zu instruieren.

Aptivus kann weder die HIV-1-Infektion noch AIDS heilen. Bei Patienten, die mit Aptivus oder anderen antiretroviralen Mitteln behandelt werden, können auch weiterhin opportunistische Infektionen und andere Komplikationen der HIV-1-Infektion auftreten.

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Umstellung von Aptivus Kapseln auf Lösung zum Einnehmen

Aptivus Kapseln sind nicht gegen die Lösung zum Einnehmen austauschbar. Im Vergleich zu Kapseln ist die Tipranavir-Exposition höher, wenn dieselbe Dosis als Lösung zum Einnehmen angewendet wird. Zudem unterscheidet sich die Zusammensetzung der Lösung zum Einnehmen von der der Kapseln. Insbesondere ist der höhere Vitamin-E-Gehalt der Lösung zum Einnehmen zu beachten. Beide Faktoren können zu einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen (Art, Häufigkeit und/oder Schweregrad) beitragen. Daher sollen Patienten nicht von Aptivus Kapseln auf Aptivus Lösung zum Einnehmen umgestellt werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Umstellung von Aptivus Lösung zum Einnehmen auf Kapseln

Aptivus Lösung zum Einnehmen ist nicht gegen Kapseln austauschbar. Im Vergleich zur Lösung zum Einnehmen ist die Tipranavir-Exposition niedriger, wenn dieselbe Dosis in Form von Kapseln angewendet wird. Jedoch sollten Kinder, die bisher mit Aptivus Lösung zum Einnehmen behandelt worden sind, ab einem Alter von 12 Jahren auf Kapseln umgestellt werden. Dies gilt insbesondere, weil das Sicherheitsprofil der Kapseln vorteilhafter ist. Es ist zu beachten, dass bei der Umstellung von der Lösung zum Einnehmen auf Aptivus Kapseln die Exposition vermindert sein kann. Daher wird empfohlen, das virologische Ansprechen auf die antiretrovirale Behandlung engmaschig zu überwachen, wenn Patienten im Alter von 12 Jahren von Aptivus Lösung zum Einnehmen auf Kapseln umgestellt werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Lebererkrankungen

Aptivus ist bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse B oder C) kontraindiziert. Gegenwärtig liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir bei Patienten vor, die zugleich mit Hepatitis B oder C infiziert sind. Für Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für schwere und lebensbedrohliche hepatische Nebenwirkungen. Aptivus sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt, und unter verstärkter Überwachung der klinischen und der Labor-Parameter. Falls eine antivirale Begleittherapie gegen Hepatitis B oder C durchgeführt wird, sind die jeweiligen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformationen) für diese Arzneimittel zu beachten.

Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) sollen engmaschig überwacht werden.

Bei Patienten mit einer vorbestehenden Leberdysfunktion, einschließlich chronischer aktiver Hepatitis, treten Leberfunktionsstörungen unter einer Kombinationstherapie häufiger auf. Diese Patienten sollen gemäß den Behandlungsstandards kontrolliert werden. Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung muss Aptivus mit Ritonavir bei Anzeichen einer Verschlechterung der Leberfunktion abgesetzt werden.

Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wurde mit Berichten über klinisch relevante Hepatitis und Leberversagen in Zusammenhang gebracht, darunter einige Fälle mit tödlichem Verlauf. Im Allgemeinen traten diese Ereignisse bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung auf, die zahlreiche Begleitmedikamente einnahmen. Vorsicht ist geboten, wenn Aptivus bei Patienten mit abnormalen Leberenzymwerten oder mit einer Hepatitis in der Anamnese angewendet werden soll. Bei diesen Patienten empfiehlt sich eine verstärkte Überwachung der ALT/AST-Werte.

Bei Patienten mit vorbestehenden AST- oder ALT-Werten über dem 5fachen des oberen Normwertes (5 x ULN) soll eine Behandlung mit Aptivus nicht beginnen, ehe sich die AST/ALT-Werte unter dem 5fachen des oberen Normwertes (< 5 x ULN) stabilisiert haben, sofern nicht der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Die Behandlung mit Aptivus soll abgebrochen werden, wenn die AST- oder ALT-Werte über das 10fache des oberen Normwertes ($> 10 \times \text{ULN}$) steigen, oder wenn während der Therapie Anzeichen einer klinisch relevanten Hepatitis auftreten. Wird eine andere Ursache festgestellt (z. B. akute Virushepatitis A, B oder C, Erkrankung der Gallenblase, andere Arzneimittel), kann - nachdem die AST/ALT-Werte des Patienten auf den Ausgangswert zurückgekehrt sind - eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Aptivus erwogen werden.

Überwachung der Leberfunktion

Die Leberwerte sollten vor Behandlungsbeginn sowie 2 und 4 Wochen nach Behandlungsbeginn, dann alle 4 Wochen bis Woche 24, anschließend alle 8 - 12 Wochen überprüft werden. Eine verstärkte Überwachung (d.h. vor Behandlungsbeginn, alle 2 Wochen während der ersten 3 Monate der Therapie, dann monatlich bis Woche 48 und danach alle 8 - 12 Wochen) ist geboten, wenn Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir bei Patienten mit erhöhten AST- oder ALT-Werten, leichter Leberfunktionsstörung, chronischer Hepatitis B oder C, oder vorbestehender Lebererkrankung angewendet wird.

Nicht vorbehandelte Patienten

In einer Studie mit antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten war Tipranavir 500 mg mit Ritonavir 200 mg zweimal täglich gegenüber Lopinavir/Ritonavir mit häufigerem Auftreten signifikanter Erhöhungen der Transaminasen (Grad 3 und 4) verbunden, ohne einen Vorteil hinsichtlich der Wirksamkeit (mit Tendenz zu geringerer Wirksamkeit). Die Studie wurde nach 60 Wochen vorzeitig beendet. Daher darf Tipranavir zusammen mit Ritonavir bei bisher nicht vorbehandelten Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung

Da die renale Clearance von Tipranavir unbedeutend ist, sind bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine erhöhten Plasmaspiegel zu erwarten.

Hämophilie

Es gibt Berichte über vermehrte Blutungen, darunter auch spontane Hautblutungen und Hämarthrosen, bei Patienten mit Hämophilie A und B, die mit Protease-Hemmern behandelt wurden. Manche Patienten erhielten zusätzlich Faktor VIII. In mehr als der Hälfte der gemeldeten Fälle wurde die Behandlung mit Protease-Hemmern fortgesetzt oder nach einer Unterbrechung wieder aufgenommen. Ein Kausalzusammenhang wird angenommen, obwohl die Wirkungsweise nicht geklärt ist. Daher sollen Patienten mit Hämophilie auf die Möglichkeit vermehrter Blutungen hingewiesen werden.

Blutungen

Bei Teilnehmern an den RESIST-Studien, die Aptivus mit Ritonavir erhielten, war das Blutungsrisiko erhöht; nach 24 Wochen lag das relative Risiko bei 1,98 (95 %-Konfidenzintervall: 1,03 - 3,80). Nach 48 Wochen verringerte sich das relative Risiko auf 1,27 (95 %-Konfidenzintervall: 0,76 - 2,12). Ein Muster für das Auftreten von Blutungen war nicht erkennbar und bei den Koagulations-Parametern gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Bedeutung dieser Befunde wird weiter beobachtet.

Sowohl tödliche als auch nicht-tödliche intrakranielle Blutungen wurden bei Patienten berichtet, die Aptivus erhielten. Bei vielen der betroffenen Patienten lagen andere medizinische Umstände vor, oder sie erhielten gleichzeitig andere Arzneimittel, die diese Ereignisse verursacht oder zu ihnen beigetragen haben könnten. In einigen Fällen kann jedoch ein Zusammenhang mit Aptivus nicht ausgeschlossen werden. Bei den Patienten wurde kein bestimmtes Muster von Abweichungen bei den Blut- oder Blutgerinnungsparametern beobachtet, auch nicht vor dem Auftreten einer intrakraniellen Blutung. Daher ist eine Routinemessung der Gerinnungsparameter während der Behandlung mit Aptivus derzeit nicht angezeigt.

Bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung/AIDS - wie sie auch an den klinischen Studien mit Aptivus teilgenommen haben - ist zuvor ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen beobachtet worden.

Bei *in-vitro*-Experimenten wurde festgestellt, dass Tipranavir die Aggregation humaner Thrombozyten in Konzentrationen hemmt, wie sie bei Patienten unter einer Aptivus mit Ritonavir-Behandlung gemessen wurden.

Die gemeinsame Verabreichung von Tipranavir und Vitamin E verstärkte bei Ratten die Blutungsneigung (siehe Abschnitt 5.3).

Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sollte mit besonderer Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die ein erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund von Traumen, Operationen oder anderen medizinischen Umständen aufweisen, oder die Arzneimittel erhalten, von denen bekannt ist, dass sie das Blutungsrisiko erhöhen, wie Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulantien, oder die zusätzlich Vitamin E einnehmen. Auf Grundlage der Verabreichungsgrenzen in klinischen Prüfungen wird für Patienten empfohlen, gleichzeitig nicht mehr als 1200 I.E. Vitamin E pro Tag einzunehmen.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Lipide erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. In klinischen Studien wurde mit Tipranavir/Ritonavir ein höherer Anstieg der Blutlipide beobachtet als mit Vergleichspräparaten (andere Protease-Hemmer). Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Immunrekonstitutionssyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu ernstzunehmenden klinischen Beeinträchtigungen oder einer Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumocystis-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Außerdem wurde in klinischen Prüfungen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Reaktivierung von Herpes simplex oder Herpes zoster beobachtet.

In Folge einer Immun-Reaktivierung wurden außerdem Autoimmunerkrankungen (z. B. Morbus Basedow) beobachtet. Der berichtete Zeitraum bis zum Auftreten der Autoimmunerkrankungen variierte stark und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Hautausschlag

Bei Patienten, die Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir erhielten, wurden leichte bis mittelgradige Hautausschläge berichtet, darunter Urtikaria, makulopapulöses Exanthem und Photosensibilität. In den Phase-III-Prüfungen wurden bis Woche 48 bei 15,5 % der Männer und 20,5 % der Frauen, die Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir erhielten, verschiedenartige Hautausschläge beobachtet. In einer klinischen Prüfung zu Arzneimittelwechselwirkungen erhielten gesunde Probandinnen eine Einzeldosis Ethinylestradiol und anschließend Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir; bei 33 % der Probandinnen entwickelte sich ein Hautausschlag. Ausschläge begleitet von Gelenkschmerzen oder Gelenksteifigkeit, von Engegefühl im Rachen oder von generalisiertem Pruritus wurden sowohl bei Männern als auch bei Frauen berichtet, die Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir erhielten. In der klinischen Studie mit Kindern traten Hautausschläge (alle Schweregrade, alle Ursachen) während der Behandlung über 48 Wochen häufiger auf als bei erwachsenen Patienten.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Wechselwirkungen

Das Wechselwirkungsprofil von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist komplex. Die Einzelheiten der bekannten und vermuteten Mechanismen für das Wechselwirkungsprofil von Tipranavir sind beschrieben (siehe Abschnitt 4.5).

Abacavir und Zidovudin

Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Zidovudin oder Abacavir führt zu einem signifikanten Abfall der Plasmakonzentration dieser nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI). Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Zidovudin oder Abacavir und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht empfohlen, es sei denn, dass andere verfügbare NRTIs nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 4.5).

Protease-Hemmer

Eine gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit den Protease-Hemmern Amprenavir, Lopinavir oder Saquinavir (jeweils in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir) im Rahmen eines doppelt-geboosterten Regimes führt zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentration dieser Protease-Hemmer. Eine signifikante Abnahme der Plasmakonzentrationen von Atazanavir und eine deutliche Zunahme der Tipranavir- und Ritonavir-Konzentrationen wurden bei Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit Atazanavir beobachtet (siehe Abschnitt 4.5). Gegenwärtig ist nicht bekannt, ob Wechselwirkungen von Tipranavir, in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir, mit anderen Protease-Hemmern als den oben genannten auftreten können. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und anderen Protease-Hemmern nicht empfohlen.

Orale Kontrazeptiva und Östrogene

Da der Ethinylestradiol-Spiegel vermindert wird, wird die Anwendung zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht empfohlen. Wenn Östrogen-haltige orale Kontrazeptiva zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden, sind alternative oder zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen angezeigt (siehe Abschnitt 4.5). Patientinnen, die Östrogene zur Hormonersatztherapie einnehmen, sind klinisch auf Anzeichen eines Östrogenmangels zu überwachen. Bei Frauen, die Östrogene einnehmen, kann ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines nicht schwerwiegenden Hautausschlages bestehen.

Antikonvulsiva

Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin sollten mit besonderer Vorsicht verschrieben werden. Bei gleichzeitiger Anwendung kann die Wirksamkeit von Aptivus wegen erniedrigter Tipranavir-Plasmakonzentrationen verringert sein.

Halofantrin/Lumefantrin

Wegen des Stoffwechselprofils und des inhärenten Risikos, Torsades de pointes auszulösen, wird die gleichzeitige Anwendung von Halofantrin oder Lumefantrin und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht empfohlen.

Disulfiram/Metronidazol

Aptivus Weichkapseln enthalten Alkohol (7 % Ethanol, d.h. 100 mg pro Kapsel oder bis zu 200 mg pro Dosis). Dieser Alkohol kann Disulfiram-artige Reaktionen auslösen, wenn Aptivus Weichkapseln zusammen mit Disulfiram oder anderen Arzneimitteln angewendet werden, die ebenfalls solche Reaktionen auslösen (z. B. Metronidazol).

Fluticason

Die gleichzeitige Anwendung von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Fluticason oder anderen Glucocorticoiden, die durch CYP3A4 verstoffwechselt werden, wird nicht empfohlen, es sei denn der mögliche Nutzen überwiegt die Risiken der systemischen Corticosteroid-Wirkungen (einschließlich Cushing-Syndrom und Nebennierenrinden-Suppression; siehe Abschnitt 4.5).

Atorvastatin

Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir erhöht die Plasmakonzentration von Atorvastatin (siehe Abschnitt 4.5). Diese Kombination wird nicht empfohlen. Andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer wie z. B. Pravastatin, Fluvastatin oder Rosuvastatin sind in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.5). Falls Atorvastatin für den Patienten unverzichtbar sein sollte, sollte mit der niedrigsten Dosis begonnen werden; eine sorgfältige Überwachung ist notwendig.

Omeprazol und andere Protonenpumpen-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus mit Ritonavir mit Omeprazol, Eesomeprazol oder anderen Protonenpumpen-Hemmern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Colchicin

Bei Patienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion wird bei gleichzeitiger Anwendung eine Dosisreduktion bzw. Unterbrechung der Anwendung von Colchicin empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Salmeterol

Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Bosentan

Aufgrund der ausgeprägten Lebertoxizität von Bosentan sowie einer möglichen Erhöhung der Lebertoxizität von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird diese Kombination nicht empfohlen.

Warnhinweise bezüglich bestimmter sonstiger Bestandteile

Da Aptivus eine geringe Menge Sorbitol enthält, sollten Patienten mit der seltenen hereditären Fructose-Intoleranz dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Aptivus enthält Macrogolglycerolricinoleat und kann daher Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält 7 Vol. % Alkohol. Das sind bis zu 400 mg pro Tagesdosis und entspricht 8 ml Bier oder etwas weniger als 4 ml Wein. Dies kann für Patienten, welche an Alkoholkrankheit leiden, schädlich sein und ist bei Schwangeren, stillenden Müttern und Kindern sowie bei Hochrisikogruppen - wie Patienten mit Lebererkrankungen oder Epilepsie - in Betracht zu ziehen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Wechselwirkungsprofil von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist komplex. Es erfordert erhöhte Vorsicht, insbesondere bei Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Stoffwechselprofil von Tipranavir

Tipranavir ist ein Substrat, ein Aktivator und ein Hemmstoff von Cytochrom P450 CYP3A. Bei Anwendung in Kombination mit Ritonavir in der empfohlenen Dosierung (siehe Abschnitt 4.2) resultiert insgesamt eine Hemmung von P450 CYP3A. Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Wirkstoffen, die bevorzugt durch CYP3A verstoffwechselt werden, kann zu Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Tipranavir oder dieser anderen Wirkstoffe führen und möglicherweise deren therapeutische Effekte und Nebenwirkungen verändern (siehe unten, Liste und Details zu den betroffenen Wirkstoffen). Wirkstoffe, die speziell aufgrund des erwarteten Ausmaßes von Wechselwirkungen und ihres Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen kontraindiziert sind, sind im Folgenden detailliert dargestellt sowie in Abschnitt 4.3 aufgelistet.

Mit 16 gesunden Probanden wurde eine „Cocktail“-Studie mit 500 mg Tipranavir und 200 mg Ritonavir Kapseln zweimal täglich über 10 Tage durchgeführt, um den Gesamteffekt auf die Aktivität von CYP1A2 (bestimmt mit Coffein), CYP2C9 (mit Warfarin) und CYP2D6 (mit Dextromethorphan) in der Leber, sowie von CYP3A4 (mit Midazolam) und P-Glycoprotein (P-gp) (mit Digoxin) in Darm und Leber zu bestimmen. Im Steady-state ergab sich eine signifikante Induktion des CYP1A2 und eine leichte Induktion des CYP2C9. CYP2D6 sowie CYP3A4 (in Leber und Darm) wurden stark gehemmt. Die Aktivität des P-gp war nach der ersten Dosis signifikant gehemmt, im Steady-state zeigte sich jedoch eine leichte Induktion. Daraus abgeleitete Empfehlungen für die Praxis sind nachfolgend aufgeführt.

Untersuchungen an menschlichen Lebermikrosomen weisen darauf hin, dass Tipranavir ein Hemmstoff von CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 ist. Weil auch Ritonavir ein Hemmstoff von CYP2D6 ist, besteht der Gesamteffekt von Tipranavir mit Ritonavir wahrscheinlich in einer CYP2D6-Hemmung. Daten aus einer Voruntersuchung deuten auf folgenden Gesamteffekt von Tipranavir mit Ritonavir auf CYP1A2, CYP2C9 und CYP2C19 in vivo hin: Induzierendes Potenzial von Tipranavir mit Ritonavir auf CYP1A2 und in geringerem Ausmaß auf CYP2C9 und P-gp nach mehrtägiger Behandlung. Es ist nicht geklärt, ob Glucuronosyltransferasen durch Tipranavir gehemmt oder aktiviert werden.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Tipranavir sowohl Substrat als auch Hemmstoff des P-Glycoproteins (P-gp) ist.

Es ist schwierig, den Gesamteffekt von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir auf die orale Bioverfügbarkeit und auf die Plasmakonzentration von Wirkstoffen vorherzusagen, die sowohl Substrate von CYP3A als auch von P-gp sind. Der Gesamteffekt variiert in Abhängigkeit von der relativen Affinität des gleichzeitig angewendeten Wirkstoffes zu CYP3A bzw. P-gp und dem Ausmaß des intestinalen First-pass-Metabolismus bzw. Efflux.

Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus und Wirkstoffen, die CYP3A und/oder P-gp induzieren, kann die Tipranavir-Konzentration herabsetzen und den therapeutischen Effekt verringern (siehe unten, Liste und Details zu den betroffenen Wirkstoffen). Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus und Arzneimitteln, die P-gp hemmen, kann die Tipranavir-Plasmakonzentration erhöhen.

Bekannte und theoretisch mögliche Wechselwirkungen mit ausgewählten antiretroviralen und weiteren Arzneimitteln sind in der folgenden Tabelle angeführt.

Übersicht Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Aptivus und gleichzeitig angewendeten weiteren Arzneimitteln sind in der folgenden Tabelle angeführt („↑“ = Anstieg; „↓“ = Abfall; „↔“ = keine Veränderung).

Wenn nicht anders angegeben, wurden die unten genannten Studien mit der empfohlenen Dosierung von Aptivus mit Ritonavir (500/200 mg 2 x täglich) durchgeführt. Einige pharmakokinetische Wechselwirkungsstudien wurden nicht mit dieser empfohlenen Dosierung durchgeführt. Dennoch können die Ergebnisse in vielen Fällen auf die empfohlene Dosierung extrapoliert werden, da die verwendeten Dosen (z. B. Tipranavir/Ritonavir 500/100 mg oder 750/200 mg) zur maximalen hepatischen Enzyminduktion oder -hemmung führen und den empfohlenen Dosierungsbereich von Aptivus mit Ritonavir einschließen.

Wirkstoffe nach Therapiegebiet	Wechselwirkungen (Änderungen des geometrischen Mittelwertes in %)	Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Anwendung
Antinfektiva		
Antiretrovirale Wirkstoffe		
Nukleosidische und nukleotidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI)		
Nukleosid- und Nukleotid-Analoga haben keinen signifikanten Einfluss auf das P450-Enzymsystem, daher ist keine Dosisanpassung von Aptivus bei gleichzeitiger Anwendung mit diesen Wirkstoffen erforderlich.		
Abacavir 300 mg 2 x täglich (Tipranavir/Ritonavir 750/100 mg 2 x täglich)	Abacavir C_{max} ↓ 46 % Abacavir AUC ↓ 36 % Die klinische Relevanz der Befunde ist unklar, die Wirksamkeit von Abacavir könnte jedoch vermindert sein. Der Mechanismus ist unbekannt.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Abacavir wird nicht empfohlen, es sei denn, dass andere verfügbare NRTIs nicht geeignet sind. In einem solchen Fall kann für Abacavir keine Dosisanpassung empfohlen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Didanosin 200 mg 2 x täglich (≥ 60 kg) bzw. 125 mg 2 x täglich (< 60 kg) (Tipranavir/Ritonavir 250/200 mg 2 x täglich) (Tipranavir/Ritonavir 750/100 mg 2 x täglich)	Didanosin C_{max} ↓ 43 % Didanosin AUC ↓ 33 % Didanosin C_{max} ↓ 24 % Didanosin AUC ↔ Die klinische Relevanz der erniedrigten Didanosin-Konzentration ist unklar. Der Mechanismus ist unbekannt.	Die Einnahme von magensaftresistentem Didanosin soll in einem Abstand von mindestens 2 Stunden zu Aptivus Weichkapseln in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir erfolgen, um Inkompatibilitäten zu vermeiden.
Emtricitabin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Potenzielle Wechselwirkungen mit renalen Transporterproteinen können nicht vollständig ausgeschlossen werden.	Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei gleichzeitiger Anwendung von Emtricitabin und Aptivus/Ritonavir ist vor Beginn der gleichzeitigen Anwendung die Nierenfunktion zu kontrollieren.

Lamivudin 150 mg 2 x täglich (Tipranavir/Ritonavir 750/100 mg 2 x täglich)	Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen wurden nicht beobachtet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Stavudin 40 mg 2 x täglich (> 60 kg) 30 mg 2 x täglich (< 60 kg) (Tipranavir/Ritonavir 750/100 mg 2 x täglich)	Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen wurden nicht beobachtet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Zidovudin 300 mg 2 x täglich (Tipranavir/Ritonavir 750/100 mg 2 x täglich)	Zidovudin C_{max} ↓ 49 % Zidovudin AUC ↓ 36 % Die klinische Relevanz der Befunde ist unklar, die Wirksamkeit von Zidovudin könnte jedoch vermindert sein. Der Mechanismus ist unbekannt.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Zidovudin wird nicht empfohlen, es sei denn, dass andere verfügbare NRTIs nicht geeignet sind. In einem solchen Fall kann für Zidovudin keine Dosisanpassung empfohlen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Tenofovir 300 mg 1 x täglich (Tipranavir/Ritonavir 750/200 mg 2 x täglich)	Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen wurden nicht beobachtet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg 1 x täglich	Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen wurden nicht beobachtet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Etravirin	Etravirin C_{max} ↓ 71 % Etravirin AUC ↓ 76 % Etravirin C_{min} ↓ 82 % Die gleichzeitige Anwendung mit Aptivus/Ritonavir führte zu einer verringerten Etravirin-Exposition, die das virologische Ansprechen auf Etravirin erheblich beeinträchtigen könnte.	Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin und Aptivus/Ritonavir wird nicht empfohlen.

<p>Nevirapin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Begrenzte Daten aus einer Phase-IIa-Studie mit HIV-infizierten Patienten deuten darauf hin, dass keine bedeutsamen Wechselwirkungen zwischen Nevirapin und Tipranavir/Ritonavir zu erwarten sind. Außerdem traten in einer Studie mit Tipranavir/Ritonavir und einem anderen NNRTI (Efavirenz) keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen auf (siehe oben).</p>	<p>Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.</p>
<p>Rilpivirin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Es ist beobachtet worden, dass die gleichzeitige Anwendung von Rilpivirin und verschiedenen Ritonavir-geboosterten Protease-Hemmern zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Rilpivirin führt.</p>	<p>Eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen von Rilpivirin-assoziiierter Toxizität und möglicherweise auch eine Anpassung der Rilpivirin-Dosis werden bei gleichzeitiger Anwendung von Aptivus/Ritonavir empfohlen.</p>
<p>Protease-Hemmer (PI)</p>		
<p>Nach den derzeit gültigen Behandlungsrichtlinien wird eine Doppelbehandlung mit Protease-Hemmern generell nicht empfohlen.</p>		
<p>Amprenavir/Ritonavir 600/100 mg 2 x täglich</p>	<p>Amprenavir C_{max} ↓ 39 % Amprenavir AUC ↓ 44 % Amprenavir C_{min} ↓ 55 %</p> <p>Die klinische Relevanz der erniedrigten Amprenavir-Konzentration ist unklar.</p> <p>Der Mechanismus ist unbekannt.</p>	<p>Die Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit Amprenavir/Ritonavir wird nicht empfohlen. Falls die Kombinationsbehandlung dennoch notwendig sein sollte, ist eine Überwachung des Amprenavir-Plasmaspiegels unbedingt anzuraten (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg 1 x täglich (Tipranavir/Ritonavir 500/100 mg 2 x täglich)</p>	<p>Atazanavir C_{max} ↓ 57 % Atazanavir AUC ↓ 68 % Atazanavir C_{min} ↓ 81 %</p> <p>Der Mechanismus ist unbekannt.</p> <p>Tipranavir C_{max} ↑ 8 % Tipranavir AUC ↑ 20 % Tipranavir C_{min} ↑ 75 %</p> <p>Atazanavir/Ritonavir hemmt CYP3A4. Tipranavir mit Ritonavir induziert CYP3A.</p>	<p>Die Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit Atazanavir/Ritonavir wird nicht empfohlen. Falls die Kombinationsbehandlung dennoch notwendig sein sollte, ist eine engmaschige Überwachung der Sicherheit von Tipranavir und eine Überwachung des Atazanavir-Plasmaspiegels unbedingt anzuraten (siehe Abschnitt 4.4).</p>

<p>Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg 2 x täglich</p>	<p>Lopinavir C_{max} ↓ 47 % Lopinavir AUC ↓ 55 % Lopinavir C_{min} ↓ 70 %</p> <p>Die klinische Relevanz der erniedrigten Lopinavir-Konzentration ist unklar.</p> <p>Der Mechanismus ist unbekannt.</p>	<p>Die Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit Lopinavir/Ritonavir wird nicht empfohlen. Falls die Kombinationsbehandlung dennoch notwendig sein sollte, ist eine Überwachung des Lopinavir-Plasmaspiegels unbedingt anzuraten (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>Saquinavir/Ritonavir 600/100 mg 1 x täglich</p>	<p>Saquinavir C_{max} ↓ 70 % Saquinavir AUC ↓ 76 % Saquinavir C_{min} ↓ 82 %</p> <p>Die klinische Relevanz der erniedrigten Saquinavir-Konzentration ist unklar.</p> <p>Der Mechanismus ist unbekannt.</p>	<p>Die Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit Saquinavir/Ritonavir wird nicht empfohlen. Falls die Kombinationsbehandlung dennoch notwendig sein sollte, ist eine Überwachung des Saquinavir-Plasmaspiegels unbedingt anzuraten (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>Andere Protease-Hemmer</p>	<p>Es gibt gegenwärtig keine Daten zu Wechselwirkungen zwischen Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und anderen als den oben genannten Protease-Hemmern.</p>	<p>Die Anwendung zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>Fusions-Hemmer</p>		
<p>Enfuvirtid Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>In Studien, in denen Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir mit oder ohne Enfuvirtid angewendet wurde, wurde beobachtet, dass im Steady-state der Plasma-Talspiegel von Tipranavir bei Patienten, die Enfuvirtid erhielten, um 45 % höher lag als bei Patienten, die kein Enfuvirtid erhielten. Zu AUC und C_{max} gibt es keine Informationen. Eine pharmakokinetische Wechselwirkung ist aus mechanistischen Überlegungen nicht zu erwarten, und die erwähnte Wechselwirkung wurde nicht in einer kontrollierten Wechselwirkungsstudie überprüft.</p>	<p>Die klinische Bedeutung dieser Befunde, besonders hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Tipranavir mit Ritonavir, ist nicht bekannt. Die klinischen Daten aus den RESIST-Studien deuten jedenfalls nicht auf eine signifikante Änderung des Sicherheitsprofils hin, wenn Tipranavir mit Ritonavir mit Enfuvirtid kombiniert wird, im Vergleich zu einer Anwendung von Tipranavir mit Ritonavir ohne Enfuvirtid.</p>

Integrase-Inhibitoren		
<p>Raltegravir 400 mg 2 x täglich</p>	<p>Raltegravir C_{max} ↔ Raltegravir AUC_{0-12} ↔ Raltegravir C_{12} ↓ 45 %</p> <p>Trotz einer Verringerung des C_{12}-Wertes auf nahezu die Hälfte, zeigten vorhergehende klinische Studien mit dieser Kombination keine Verminderung der Wirkung.</p> <p>Als Wirkmechanismus wird die Induktion von Glukuronyltransferase durch Tipranavir/Ritonavir angenommen.</p>	<p>Eine spezielle Dosisanpassung wird nicht empfohlen.</p>
Pharmakokinetische Verstärkung		
<p>Cobicistat und cobicistathaltige Präparate</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung ist sowohl die Tipranavir- als auch die Cobicistat-Exposition deutlich niedriger als die Tipranavir-Exposition bei Boosterung mit niedrig dosiertem Ritonavir.</p>	<p>Aptivus/Ritonavir soll nicht gleichzeitig mit Cobicistat oder cobicistathaltigen Präparaten angewendet werden.</p>

Anti-HCV-Wirkstoffe		
<p>Boceprevir Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden verringerte Boceprevir die Exposition von Ritonavir und verschiedenen Ritonavir-geboosterten Protease-Hemmern. Die Boceprevir-Exposition war vermindert, wenn gleichzeitig Ritonavir-geboostertes Lopinavir oder Ritonavir-geboostertes Darunavir angewendet wurde. Diese Wechselwirkungen zwischen den Arzneimitteln können bei gleichzeitiger Anwendung die Wirksamkeit der HIV-Protease-Hemmer und/oder die von Boceprevir beeinträchtigen.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Boceprevir und Aptivus/Ritonavir wird nicht empfohlen.</p>
<p>Telaprevir Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Telaprevir wird in der Leber durch CYP3A metabolisiert und ist ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp), aber auch andere Enzyme können an seinem Abbau beteiligt sein. Wenn Aptivus/Ritonavir gleichzeitig mit Telaprevir angewendet wird, könnte eine Ab- oder Zunahme der Telaprevir-Exposition zu erwarten sein. Telaprevir übt eine nicht einheitliche Wirkung auf die Plasmaspiegel Ritonavir-geboosterter Protease-Hemmer aus, je nach betroffenem Protease-Hemmer. Eine Beeinflussung auch der Aptivus-Exposition kann daher nicht ausgeschlossen werden.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Telaprevir und Aptivus/Ritonavir wird nicht empfohlen.</p>
Antimykotika		
<p>Fluconazol 200 mg 1 x täglich (Tag 1), dann 100 mg 1 x täglich</p>	<p>Fluconazol ↔ Tipranavir C_{max} ↑ 32 % Tipranavir AUC ↑ 50 % Tipranavir C_{min} ↑ 69 % Der Mechanismus ist unbekannt.</p>	<p>Dosisanpassungen werden nicht empfohlen. Eine Fluconazol-Dosis von mehr als 200 mg/Tag wird nicht empfohlen.</p>

<p>Itraconazol Ketoconazol Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Itraconazol und Ketoconazol erhöht.</p> <p>Aufgrund theoretischer Überlegungen könnte sich bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol oder Ketoconazol die Tipranavir- oder Ritonavir-Konzentration erhöhen.</p>	<p>Bei der Anwendung von Itraconazol oder Ketoconazol ist Vorsicht geboten (Dosen von mehr als 200 mg/Tag werden nicht empfohlen).</p>
<p>Voriconazol Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Da multiple CYP-Isoenzymssysteme am Metabolismus von Voriconazol beteiligt sind, ist es schwierig, mögliche Wechselwirkungen mit Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir vorherzusagen.</p>	<p>Aufgrund der bekannten Wechselwirkung zwischen Voriconazol und niedrig dosiertem Ritonavir (siehe die Produktinformation zu Voriconazol) soll eine gleichzeitige Anwendung von Tipranavir/Ritonavir und Voriconazol vermieden werden, sofern nicht die Nutzen-Risiko-Abschätzung die Anwendung von Voriconazol rechtfertigt.</p>
<p>Arzneimittel zur Behandlung von Gicht</p>		
<p>Colchicin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Aufgrund theoretischer Überlegungen ist infolge der Hemmung von P-gp und CYP3A durch Tipranavir/Ritonavir zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Colchicin erhöht. Aber auch eine Abnahme der Colchicinkonzentration kann nicht ausgeschlossen werden, da sowohl Tipranavir als auch Ritonavir ein enzyminduzierendes Potenzial gegenüber CYP3A und P-gp zeigen.</p> <p>Colchicin ist ein Substrat von CYP3A4 sowie P-gp (ein intestinales Effluxtransportsystem).</p>	<p>Bei Patienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion wird eine Dosisreduktion bzw. Unterbrechung der Anwendung von Colchicin empfohlen, wenn die Anwendung von Aptivus/Ritonavir erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, die bereits mit Aptivus/Ritonavir behandelt werden, ist die gleichzeitige Anwendung von Colchicin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p>

Antibiotika		
<p>Clarithromycin 500 mg 2 x täglich</p>	<p>Clarithromycin C_{max} ↔ Clarithromycin AUC ↑ 19 % Clarithromycin C_{min} ↑ 68 %</p> <p>14-OH-Clarithromycin C_{max} ↓ 97 % 14-OH-Clarithromycin AUC ↓ 97 % 14-OH-Clarithromycin C_{min} ↓ 95 %</p> <p>Tipranavir C_{max} ↑ 40 % Tipranavir AUC ↑ 66 % Tipranavir C_{min} ↑ 100 %</p> <p>Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4 und Clarithromycin hemmt P-gp (ein intestinales Effluxtransportsystem).</p>	<p>Während die Veränderungen der Clarithromycin-Werte nicht als klinisch relevant angesehen werden, ist die Verringerung der AUC des 14-Hydroxy-Metaboliten im Rahmen der Behandlung von Haemophilus-influenzae-Infektionen zu beachten. Bei diesen Infektionen ist hauptsächlich der 14-Hydroxy-Metabolit wirksam. Der Anstieg der C_{min} von Tipranavir ist möglicherweise klinisch relevant. Patienten, die Clarithromycin in höherer Dosierung als 500 mg 2 x täglich einnehmen, sind sorgfältig auf Anzeichen einer Clarithromycin- und Tipranavir-Toxizität zu überwachen. Für Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ist eine Anpassung der Dosis zu erwägen (siehe die Produktinformationen zu Clarithromycin und zu Ritonavir).</p>
<p>Rifabutin 150 mg 1 x täglich</p>	<p>Rifabutin C_{max} ↑ 70 % Rifabutin AUC ↑ 190 % Rifabutin C_{min} ↑ 114 %</p> <p>25-O-Desacetylrifabutin C_{max} ↑ 3,2fach 25-O-Desacetylrifabutin AUC ↑ 21fach 25-O-Desacetylrifabutin C_{min} ↑ 7,8fach</p> <p>Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.</p> <p>Es wurde keine klinisch bedeutsame Änderung der pharmakokinetischen Parameter von Tipranavir beobachtet.</p>	<p>Es wird eine Reduzierung der üblichen Rifabutin-Dosis von 300 mg/Tag um mindestens 75 % empfohlen (d.h. 150 mg/Tag an jedem zweiten Tag oder dreimal in der Woche). Patienten, die Rifabutin zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir anwenden, sind hinsichtlich des Auftretens von Rifabutin-assoziierten Nebenwirkungen engmaschig zu überwachen. Eine weitere Dosisreduktion kann notwendig sein.</p>

Rifampicin	Bei gleichzeitiger Anwendung von Protease-Hemmern und Rifampicin wird die Konzentration der Protease-Hemmer deutlich vermindert. Für Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist zu erwarten, dass eine gleichzeitige Anwendung von Rifampicin einen suboptimalen Tipranavir-Spiegel zur Folge hat. Dies kann zum Verlust des virologischen Ansprechens und zu möglicher Tipranavir-Resistenz führen.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Rifampicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Andere Wirkstoffe gegen Mykobakterien wie z. B. Rifabutin sind in Betracht zu ziehen.
Antimalariamittel		
Halofantrin Lumefantrin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Halofantrin und Lumefantrin erhöht. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Aufgrund des Stoffwechselprofils und des inhärenten Risikos, Torsades de pointes auszulösen, wird die gleichzeitige Anwendung von Halofantrin oder Lumefantrin und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Antikonvulsiva		
Carbamazepin 200 mg 2 x täglich	Carbamazepin total* C_{max} ↑ 13 % Carbamazepin total* AUC ↑ 16 % Carbamazepin total* C_{min} ↑ 23 % *Carbamazepin total = Summe Carbamazepin + Epoxy-Carbamazepin (beide pharmakologisch aktiv). Klinische Auswirkungen einer Erhöhung der pharmakokinetischen Parameter von Carbamazepin gesamt sind nicht zu erwarten. Tipranavir C_{min} ↓ 61 % (verglichen mit historischen Daten) Die Verminderung der Tipranavir-Konzentration könnte zu verminderter Wirksamkeit führen. Carbamazepin induziert CYP3A4.	Carbamazepin sollte nur mit Vorsicht zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden. Höhere Carbamazepin-Dosen (> 200 mg) könnten die Tipranavir-Plasmakonzentration noch weiter vermindern (siehe Abschnitt 4.4).
Phenobarbital Phenytoin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Phenobarbital und Phenytoin induzieren CYP3A4.	Phenobarbital und Phenytoin sollten nur mit Vorsicht zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).

Spasmolytika		
<p>Tolterodin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Tolterodin erhöht.</p> <p>Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4 und CYP2D6.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.</p>
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten		
<p>Bosentan</p>	<p>Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Bosentan erhöht.</p> <p>Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p>
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer		
<p>Atorvastatin 10 mg 1 x täglich</p>	<p>Atorvastatin C_{max} ↑ 8,6fach Atorvastatin AUC ↑ 9,4fach Atorvastatin C_{min} ↑ 5,2fach</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.</p>	<p>Eine gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen. Andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer wie z. B. Pravastatin, Fluvastatin oder Rosuvastatin sind in Betracht zu ziehen (siehe auch Abschnitt 4.4 und die nachfolgenden Angaben zu Rosuvastatin und Pravastatin). In Fällen, in denen eine gleichzeitige Anwendung unumgänglich ist, ist eine Atorvastatindosis von 10 mg täglich nicht zu überschreiten. Es wird empfohlen, mit der niedrigsten möglichen Dosierung zu beginnen, und eine engmaschige klinische Überwachung ist erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).</p>

<p>Rosuvastatin 10 mg 1 x täglich</p>	<p>Rosuvastatin $C_{\max}$ ↑ 123 % Rosuvastatin AUC ↑ 37 % Rosuvastatin $C_{\min}$ ↑ 6 %</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Der Mechanismus ist unbekannt.</p>	<p>Eine gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Rosuvastatin soll mit der niedrigsten Rosuvastatin-Dosis (5 mg/Tag) beginnen. Die anschließende Auftitration bis zum Ansprechen auf die Behandlung soll mit sorgfältiger klinischer Überwachung auf Rosuvastatin-assoziierten Nebenwirkungen einhergehen, wie in der Produktinformation zu Rosuvastatin beschrieben.</p>
<p>Pravastatin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Aufgrund vergleichbarer Stoffwechselwege bei Pravastatin und Rosuvastatin könnte Tipranavir/Ritonavir den Plasmaspiegel von Pravastatin erhöhen.</p> <p>Der Mechanismus ist unbekannt.</p>	<p>Eine gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Pravastatin soll mit der niedrigsten Pravastatin-Dosis (10 mg/Tag) beginnen. Die anschließende Auftitration bis zum Ansprechen auf die Behandlung soll mit sorgfältiger klinischer Überwachung auf Pravastatin-assoziierten Nebenwirkungen einhergehen, wie in der Produktinformation zu Pravastatin beschrieben.</p>
<p>Simvastatin Lovastatin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Die HMG-CoA-Reduktase-Hemmer Simvastatin und Lovastatin werden in hohem Maße durch CYP3A verstoffwechselt.</p>	<p>Eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin oder Lovastatin und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert, da ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Myopathien einschließlich Rhabdomyolyse besteht (siehe Abschnitt 4.3).</p>

Pflanzliche Arzneimittel		
<p>Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Die Plasmakonzentration von Tipranavir kann vermindert sein, wenn gleichzeitig das pflanzliche Arzneimittel Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) angewendet wird. Dies ist auf die Aktivierung von metabolisierenden Enzymen durch Johanniskraut zurückzuführen.</p>	<p>Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten, dürfen nicht zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Johanniskraut sind deutlich verminderte Tipranavir- und Ritonavir-Konzentrationen zu erwarten. Dies kann einen suboptimalen Tipranavir-Spiegel mit Verlust des virologischen Ansprechens und möglicher Tipranavir Resistenz zur Folge haben.</p>
Inhalative β-Agonisten		
<p>Salmeterol</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir kann in Verbindung mit Salmeterol zu einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Nebenwirkungen, einschließlich Verlängerung des QT-Intervalls, Palpitationen und Sinustachykardie, führen.</p> <p>Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen.</p>
Orale Kontrazeptiva / Östrogene		
<p>Ethinylestradiol / Norethindron 0,035/1,0 mg 1 x täglich (Tipranavir/Ritonavir 750/200 mg 2 x täglich)</p>	<p>Ethinylestradiol C_{max} ↓ 52 % Ethinylestradiol AUC ↓ 43 %</p> <p>Der Mechanismus ist unbekannt.</p> <p>Norethindron C_{max} ↔ Norethindron AUC ↑ 27 %</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>Die Anwendung zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen. Wenn Östrogen-haltige orale Kontrazeptiva zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden, sind alternative oder zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen angezeigt. Patientinnen, die Östrogene zur Hormonersatztherapie einnehmen, sind klinisch auf Anzeichen eines Östrogenmangels zu überwachen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).</p>

Phosphodiesterase 5 (PDE5)-Inhibitoren		
<p>Sildenafil Vardenafil Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und PDE5-Hemmern ist ein deutlicher Anstieg der PDE5-Konzentration zu erwarten. Dies kann zu vermehrten mit PDE5-Hemmern assoziierten Nebenwirkungen führen, darunter Blutdruckabfall, Sehstörungen und Priapismus.</p> <p>Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.</p>	<p>Besondere Vorsicht ist bei der Verordnung der Phosphodiesterase (PDE5)-Hemmer Sildenafil oder Vardenafil an Patienten geboten, die Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir erhalten.</p> <p>Es wurde keine sichere und wirksame Dosierung bei Anwendung mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ermittelt. Es besteht ein erhöhtes Risiko für PDE5-Hemmer-assoziierte Nebenwirkungen, darunter Sehstörungen, Blutdruckabfall, Priapismus und Synkope.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus/Ritonavir und Sildenafil, wenn dieses zur Behandlung einer pulmonalen arteriellen Hypertonie eingesetzt wird, ist kontraindiziert.</p>
<p>Tadalafil 10 mg 1 x täglich</p>	<p>Tadalafil Startdosis C_{max} ↓ 22 % Tadalafil Startdosis AUC ↑ 133 %</p> <p>Tipranavir mit Ritonavir hemmt und induziert CYP3A4.</p> <p>Tadalafil Steady-state C_{max} ↓ 30 % Tadalafil Steady-state AUC ↔</p> <p>Es wurde keine klinisch bedeutsame Änderung der pharmakokinetischen Parameter von Tipranavir beobachtet.</p>	<p>Es wird empfohlen, Tadalafil erst nach zumindest 7-tägiger Behandlung mit Aptivus mit Ritonavir zu verschreiben.</p> <p>Es wurde keine sichere und wirksame Dosierung bei Anwendung mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ermittelt. Es besteht ein erhöhtes Risiko für PDE5-Hemmer-assoziierte Nebenwirkungen, darunter Sehstörungen, Blutdruckabfall, Priapismus und Synkope.</p>
Narko-Analgetika		
<p>Methadon 5 mg 1 x täglich</p>	<p>Methadon C_{max} ↓ 55 % Methadon AUC ↓ 53 % Methadon C_{min} ↓ 50 %</p> <p>R-Methadon C_{max} ↓ 46 % R-Methadon AUC ↓ 48 %</p> <p>S-Methadon C_{max} ↓ 62 % S-Methadon AUC ↓ 63 %</p> <p>Der Mechanismus ist unbekannt.</p>	<p>Die Patienten sind im Hinblick auf ein Opiatentzugssyndrom zu überwachen. Eine Erhöhung der Methadon-Dosis kann notwendig sein.</p>

<p>Meperidin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Bei der Anwendung von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sind eine verminderte Meperidin-Konzentration und eine erhöhte Konzentration des Metaboliten Normeperidin zu erwarten.</p>	<p>Eine Dosissteigerung und Langzeitanwendung von Meperidin zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen, da die Konzentration des Metaboliten Normeperidin zunimmt. Normeperidin wirkt sowohl analgetisch als auch stimulatorisch auf das ZNS (z. B. Krampfanfälle).</p>
<p>Buprenorphin/Naloxon</p>	<p>Buprenorphin ↔ Norbuprenorphin AUC ↓ 79 % Norbuprenorphin C_{max} ↓ 80 % Norbuprenorphin C_{min} ↓ 80 %</p>	<p>Aufgrund der Senkung des Plasmaspiegels des aktiven Metaboliten Norbuprenorphin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Buprenorphin/Naloxon die klinische Wirksamkeit von Buprenorphin verringert sein. Daher ist bei den Patienten auf Anzeichen eines Opiatentzugssyndroms zu achten.</p>
<p>Immunsuppressiva</p>		
<p>Ciclosporin Tacrolimus Sirolimus Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Bei Anwendung zusammen mit Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir kann die Konzentration von Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus nicht vorhergesagt werden, da Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir gegensätzliche Effekte auf CYP3A und P-gp hat.</p>	<p>Es wird empfohlen, die Konzentration dieser Arzneimittel häufiger zu überwachen bis sich die Plasmaspiegel stabilisiert haben.</p>
<p>Antikoagulanzen</p>		
<p>Warfarin 10 mg 1 x täglich</p>	<p>Startdosis Tipranavir mit Ritonavir: S-Warfarin C_{max} ↔ S-Warfarin AUC ↑ 18 % Steady-state Tipranavir mit Ritonavir: S-Warfarin C_{max} ↓ 17 % S-Warfarin AUC ↓ 12 % Hemmung von CYP2C9 durch die Startdosis Tipranavir mit Ritonavir, gefolgt von einer CYP2C9-Induktion durch Tipranavir mit Ritonavir im Steady-state.</p>	<p>Die Anwendung von Warfarin zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir kann den INR-Wert (International Normalised Ratio) verändern, die Antikoagulation beeinflussen (thrombogene Effekte) oder das Blutungsrisiko erhöhen. Eine engmaschige klinische und biologische (INR-Messung) Überwachung wird empfohlen, wenn Warfarin und Tipranavir kombiniert werden.</p>

Antazida		
Antazida mit Aluminium und Magnesium 1 x täglich	<p>Tipranavir C_{max} ↓ 25 % Tipranavir AUC ↓ 27 %</p> <p>Der Mechanismus ist unbekannt.</p>	Die Einnahme von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir soll in einem Abstand von mindestens 2 Stunden zu Antazida erfolgen.
Protonenpumpen-Hemmer (PPI)		
Omeprazol 40 mg 1 x täglich	<p>Omeprazol C_{max} ↓ 73 % Omeprazol AUC ↓ 70 %</p> <p>Vergleichbare Effekte wurden in Bezug auf das S-Enantiomer, Esomeprazol, beobachtet.</p> <p>Tipranavir mit Ritonavir induziert CYP2C19.</p> <p>Tipranavir ↔</p>	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Omeprazol oder Esomeprazol wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die gleichzeitige Anwendung unvermeidlich ist, kann in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen auf die Therapie sowohl für Omeprazol als auch für Esomeprazol eine Dosiserhöhung in Betracht gezogen werden. Es sind keine Daten verfügbar, die darauf hinweisen, dass eine Dosisanpassung von Omeprazol oder Esomeprazol die beobachtete pharmakokinetische Wechselwirkung ausgleicht. Die Empfehlungen für die maximale Dosierung von Omeprazol oder Esomeprazol sind in der entsprechenden Produktinformation zu finden. Eine Anpassung der Tipranavir mit Ritonavir-Dosis ist nicht erforderlich.
Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund der metabolischen Profile von Tipranavir mit Ritonavir und Protonenpumpen-Hemmern sind Wechselwirkungen zu erwarten. Als Ergebnis einer CYP3A4 Hemmung und einer CYP2C19 Induktion durch Tipranavir mit Ritonavir ist eine Vorhersage der zu erwartenden Plasmakonzentrationen von Lansoprazol und Pantoprazol schwierig. Die Rabeprazol-Plasmakonzentration wird möglicherweise aufgrund der Induktion von CYP2C19 durch Tipranavir mit Ritonavir verringert.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Protonenpumpen-Hemmern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die gleichzeitige Anwendung unvermeidlich ist, sollte dies unter engmaschiger klinischer Überwachung erfolgen.

H2-Rezeptor-Antagonisten		
Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Es sind keine Daten zu H2-Rezeptor-Antagonisten in Kombination mit Tipranavir und niedrig dosiertem Ritonavir verfügbar.	Ein Anstieg des pH-Wertes im Magen, der aus einer Therapie mit H2-Rezeptor-Antagonisten resultieren könnte, sollte keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Tipranavir haben.
Antiarrhythmika		
Amiodaron Bepridil Chinidin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Amiodaron, Bepridil und Chinidin erhöht. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Amiodaron, Bepridil oder Chinidin ist wegen möglicher schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Flecainid Propafenon Metoprolol (bei Herzinsuffizienz) Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Flecainid, Propafenon und Metoprolol erhöht. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP2D6.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Flecainid, Propafenon oder Metoprolol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antihistaminika		
Astemizol Terfenadin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Astemizol und Terfenadin erhöht. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Astemizol oder Terfenadin ist wegen möglicher schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Mutterkorn-Derivate		
Dihydroergotamin Ergonovin Ergotamin Methylegonovin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin und Methylegonovin erhöht. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin oder Methylegonovin ist wegen möglicher schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Wirkstoffe zur Beeinflussung der gastrointestinalen Motilität		
Cisaprid Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Cisaprid erhöht. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Cisaprid ist wegen möglicher schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antipsychotika		
Pimozid Sertindol Quetiapin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Pimozid, Sertindol und Quetiapin erhöht. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Pimozid, Sertindol oder Quetiapin ist wegen möglicher schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen, einschließlich Koma, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Sedativa/Hypnotika		
Midazolam 2 mg 1 x täglich (i.v.) Midazolam 5 mg 1 x täglich (p.o.)	Startdosis Tipranavir mit Ritonavir: Midazolam C_{max} ↔ Midazolam AUC ↑ 5,1fach Steady-state Tipranavir mit Ritonavir: Midazolam C_{max} ↓ 13 % Midazolam AUC ↑ 181 % Startdosis Tipranavir mit Ritonavir: Midazolam C_{max} ↑ 5,0fach Midazolam AUC ↑ 27fach Steady-state Tipranavir mit Ritonavir: Midazolam C_{max} ↑ 3,7fach Midazolam AUC ↑ 9,8fach Ritonavir ist ein starker Hemmstoff von CYP3A4 und beeinflusst deshalb Wirkstoffe, die durch dieses Enzym metabolisiert werden.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und oral angewendetem Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn Aptivus mit Ritonavir zusammen mit parenteral angewendetem Midazolam angewendet wird, ist eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen von Atemdepression und/oder verlängerter Sedierung angezeigt. Eine Dosisanpassung ist zu erwägen.
Triazolam Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Triazolam erhöht. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Triazolam ist wegen möglicher schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Nukleosidische DNA-Polymerase-Hemmer		
Valaciclovir 500 mg als Einzeldosis	Die gleichzeitige Anwendung von Valaciclovir und Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir war nicht mit klinisch relevanten pharmakokinetischen Wirkungen assoziiert. Tipranavir ↔ Valaciclovir ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Valaciclovir und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
α₁-Adrenozeptor-Antagonisten		
Alfuzosin	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Alfuzosin die Alfuzosin-Konzentration erhöht und zu Blutdruckabfall führen kann. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Alfuzosin ist kontraindiziert.
Andere Wirkstoffe		
Theophyllin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund der Daten aus der „Cocktail“-Studie, in der die AUC von Coffein (als CYP1A2-Substrat) um 43 % abfiel, ist zu erwarten, dass Tipranavir mit Ritonavir die Theophyllin-Konzentration vermindert. Tipranavir mit Ritonavir induziert CYP1A2.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sollte die Theophyllin-Plasmakonzentration während der ersten 2 Wochen überwacht werden. Gegebenenfalls ist die Theophyllin-Dosierung zu erhöhen.
Desipramin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Es ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Desipramin-Konzentration steigert. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP2D6.	Es wird empfohlen, die Desipramin-Dosis zu verringern und die Desipramin-Konzentration zu überwachen.

<p>Digoxin 0,25 mg 1 x täglich (i.v.)</p> <p>Digoxin 0,25 mg 1 x täglich (p.o.)</p>	<p>Startdosis Tipranavir mit Ritonavir: Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC ↔</p> <p>Steady-state Tipranavir mit Ritonavir: Digoxin C_{max} ↓ 20 % Digoxin AUC ↔</p> <p>Startdosis Tipranavir mit Ritonavir: Digoxin C_{max} ↑ 93 % Digoxin AUC ↑ 91 %</p> <p>Vorübergehende Hemmung von P-gp durch Tipranavir mit Ritonavir, gefolgt von einer P-gp-Induktion durch Tipranavir mit Ritonavir im Steady-state.</p> <p>Steady-state Tipranavir mit Ritonavir: Digoxin C_{max} ↓ 38 % Digoxin AUC ↔</p>	<p>Es wird empfohlen, die Digoxin-Plasmakonzentration bis zum Erreichen des Steady-state zu überwachen.</p>
<p>Trazodon Wechselwirkungsstudien wurden nur mit Ritonavir durchgeführt.</p>	<p>In einer Pharmakokinetik-Studie an gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir (2 x täglich 200 mg) und einer Einzeldosis Trazodon zu einem erhöhten Trazodon-Plasmaspiegel (AUC 2,4fach erhöht). In dieser Studie wurden nach der gemeinsamen Anwendung von Trazodon und Ritonavir als unerwünschte Ereignisse Übelkeit, Schwindel, Blutdruckabfall und Synkope beobachtet. Jedoch ist nicht bekannt, ob die Kombination Tipranavir mit Ritonavir eine stärkere Erhöhung der Trazodon-Exposition bewirken könnte.</p>	<p>Die Kombination sollte nur mit Vorsicht angewendet werden. Eine Verringerung der Trazodon-Dosis sollte in Betracht gezogen werden.</p>
<p>Bupropion 150 mg 2 x täglich</p>	<p>Bupropion C_{max} ↓ 51 % Bupropion AUC ↓ 56 %</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Der verminderte Bupropion-Plasmaspiegel könnte auf Induktion von CYP2B6 und UDP-Glucuronosyltransferase durch Ritonavir zurückzuführen sein.</p>	<p>Falls die gleichzeitige Anwendung von Bupropion als unvermeidbar angesehen wird, sollte sie unter engmaschiger klinischer Überwachung der Bupropion-Wirkung erfolgen. Trotz der beschriebenen Effekte sollte die empfohlene Bupropion-Dosierung nicht überschritten werden.</p>

<p>Loperamid 16 mg 1 x täglich</p>	<p>Loperamid C_{max} ↓ 61 % Loperamid AUC ↓ 51 %</p> <p>Der Mechanismus ist unbekannt.</p> <p>Tipranavir C_{max} ↔ Tipranavir AUC ↔ Tipranavir C_{min} ↓ 26 %</p>	<p>Eine Studie zu pharmakodynamischen Wechselwirkungen bei gesunden Probanden ergab, dass die Anwendung von Loperamid zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir keine klinisch relevante Änderung der respiratorischen Reaktion auf CO₂ hervorruft. Die klinische Relevanz der verminderten Loperamid-Plasmakonzentration ist nicht bekannt.</p>
<p>Fluticasonpropionat Wechselwirkungsstudien wurden nur mit Ritonavir durchgeführt.</p>	<p>In einer klinischen Prüfung wurde Ritonavir (100 mg Kapseln 2 x täglich) zusammen mit intranasalem Fluticasonpropionat (50 µg 4 x täglich) 7 Tage lang von gesunden Probanden angewendet. Dabei stieg der Fluticasonpropionat-Plasmaspiegel signifikant an, während der Spiegel des körpereigenen Cortisols um ca. 86 % sank (90 %-Konfidenzintervall: 82-89 %). Noch größere Effekte sind bei Inhalation von Fluticasonpropionat zu erwarten. Systemische Corticosteroid-Wirkungen, einschließlich Cushing-Syndrom und Nebennierenrinden-Suppression, sind bei Patienten aufgetreten, die Ritonavir zusammen mit inhalativem oder intranasalem Fluticasonpropionat angewendet haben. Dies könnte auch bei anderen Corticosteroiden auftreten, die von CYP3A verstoffwechselt werden, z. B. Budesonid. Es ist nicht bekannt, ob die Kombination Tipranavir mit Ritonavir einen stärkeren Anstieg der Fluticason-Exposition verursachen könnte.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und diesen Glucocorticoiden wird nicht empfohlen, sofern nicht der mögliche Nutzen die Risiken der systemischen Corticosteroid-Wirkungen überwiegt (siehe Abschnitt 4.4). Anzuraten ist eine Dosisreduktion des Glucocorticoids mit gleichzeitiger engmaschiger Überwachung im Hinblick auf lokale und systemische Effekte, oder ein Wechsel zu einem Glucocorticoid, das kein Substrat von CYP3A4 ist (z. B. Beclomethason). Das Absetzen des Glucocorticoids erfordert eine ausschleichende Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum. Die Auswirkungen einer hohen systemischen Fluticason-Exposition auf den Ritonavir-Plasmaspiegel sind noch nicht bekannt.</p>

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Tipranavir beeinträchtigt die Wirkung von oralen Kontrazeptiva. Deshalb sollte während der Behandlung eine andere wirksame und sichere Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Tipranavir bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Tipranavir sollte in der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

In Übereinstimmung mit der Empfehlung für HIV-infizierte Mütter, ihre Säuglinge unter keinen Umständen zu stillen, um das Risiko einer postnatalen HIV-Übertragung zu vermeiden, sollen Mütter abstillen, sobald sie Aptivus erhalten.

Fertilität

Es liegen keine Studien zur Fertilität für Tipranavir vor. Präklinische Studien mit Tipranavir zeigten keine schädliche, unerwünschte Wirkung auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei einigen Patienten wurde über Schwindel, Somnolenz und Müdigkeit berichtet; daher ist Vorsicht bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen geboten. Wenn Patienten Müdigkeit, Schwindel oder Somnolenz bemerken, sollten sie potenziell gefährliche Tätigkeiten wie die Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils

Zu den häufigsten für Aptivus berichteten unerwünschten Wirkungen zählen gastrointestinale Beschwerden, wie z. B. Diarrhoe und Übelkeit, sowie Hyperlipidämie. Als schwerwiegendste Nebenwirkungen sind Leberfunktionsstörungen und Lebertoxizität zu nennen. Intrakranielle Blutungen (ICH) wurden ausschließlich nach Markteinführung beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist mit Fällen von signifikanter Lebertoxizität in Verbindung gebracht worden. In den Phase-III-RESIST-Studien traten erhöhte Transaminasen im Tipranavir mit Ritonavir-Arm signifikant häufiger auf als im Vergleichsarm. Daher müssen Patienten, die mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir behandelt werden, engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Gegenwärtig liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir bei Patienten vor, die zugleich mit Hepatitis B oder C infiziert sind. Daher ist während der Anwendung von Aptivus bei Patienten mit Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion Vorsicht geboten. Aptivus soll bei diesen Patienten nur angewendet werden, sofern der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt, und unter verstärkter Überwachung der klinischen und der Labor-Parameter.

Tabellarische Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen

Die Beurteilung unerwünschter Wirkungen aus Daten von klinischen HIV-1-Studien basiert auf den Erfahrungen aus allen Phase-II- und Phase-III-Studien mit Erwachsenen (n = 1.397), die mit 2 x täglich 500 mg Tipranavir und 200 mg Ritonavir behandelt wurden. Die Auflistung der unerwünschten Wirkungen erfolgt nach Systemorganklassen und Häufigkeit entsprechend der folgenden Einteilung: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

Tabellarische Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit Aptivus basierend auf klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
gelegentlich	Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
häufig	Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie
gelegentlich	Anorexie, verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Hyperamylasämie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Hyperglykämie
selten	Dehydratation
Psychiatrische Erkrankungen	
gelegentlich	Schlaflosigkeit, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	
häufig	Kopfschmerzen
gelegentlich	Schwindel, periphere Neuropathie, Somnolenz
selten	intrakranielle Blutung*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
gelegentlich	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
sehr häufig	Diarrhoe, Übelkeit
häufig	Erbrechen, Blähungen, Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, Dyspepsie
gelegentlich	Refluxkrankheit, Pankreatitis
selten	erhöhte Lipasewerte
Leber- und Gallenerkrankungen	
gelegentlich	erhöhte Leberenzyme (ALT, AST), zytolytische Hepatitis, abnormer Leberfunktionstest (ALT, AST), toxische Hepatitis
selten	Leberversagen (auch mit letalem Verlauf), Hepatitis, Fettleber, Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
häufig	Hautausschlag
gelegentlich	Pruritus, Exanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
gelegentlich	Myalgie, Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
gelegentlich	Niereninsuffizienz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
häufig	Erschöpfung
gelegentlich	Fieber, grippeartige Erkrankung, Unwohlsein

* siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen „Blutungen“ als Informationsquelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nachfolgend werden Merkmale der klinischen Sicherheit (Lebertoxizität, Hyperlipidämie, Blutungen, Hautausschlag) genannt, die entweder in den RESIST-Studien bei Patienten unter einer Tipranavir mit Ritonavir-Therapie häufiger als im Vergleichsarm beobachtet wurden, oder die typischerweise unter einer Tipranavir mit Ritonavir-Therapie aufgetreten sind. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist noch nicht vollständig erforscht worden.

Lebertoxizität

Nach 48 Wochen traten ALT- und/oder AST-Anomalien des Schweregrades 3 oder 4 bei Patienten unter einer Tipranavir mit Ritonavir-Therapie häufiger als im Vergleichsarm auf (10 % bzw. 3,4 %). Wie Multivarianzanalysen ergaben, waren Risikofaktoren für diese erhöhten Werte ALT- und AST-Basiswerte über dem DAIDS-Grad 1 sowie Koinfektion mit Hepatitis B oder C. Die meisten Patienten konnten die Behandlung mit Tipranavir mit Ritonavir fortsetzen.

Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Hyperlipidämie

Triglycerid-Erhöhungen des Grades 3 oder 4 traten im Tipranavir mit Ritonavir-Arm häufiger als im Vergleichsarm auf. Nach 48 Wochen lag die Häufigkeit bei 25,2 % im Tipranavir mit Ritonavir-Arm und bei 15,6 % im Vergleichsarm.

Blutungen

Diese unerwünschte Wirkung wurde nach Markteinführung, nicht jedoch in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien festgestellt (n = 6.300).

Bei Teilnehmern an den RESIST-Studien, die Tipranavir mit Ritonavir erhielten, war das Blutungsrisiko erhöht: Nach 24 Wochen lag das relative Risiko bei 1,98 (95 %-Konfidenzintervall: 1,03 - 3,80). Nach 48 Wochen sank das relative Risiko auf 1,27 (95 %-Konfidenzintervall: 0,76 - 2,12). Ein Muster für das Auftreten von Blutungen war nicht erkennbar und bei den Koagulations-Parametern gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Bedeutung dieser Befunde wird weiter beobachtet.

Sowohl tödliche als auch nicht-tödliche intrakranielle Blutungen wurden bei Patienten berichtet, die Tipranavir erhielten. Bei vielen der betroffenen Patienten lagen andere medizinische Umstände vor, oder sie erhielten gleichzeitig andere Arzneimittel, die diese Ereignisse verursacht oder zu ihnen beigetragen haben könnten. In einigen Fällen kann jedoch ein Zusammenhang mit Tipranavir nicht ausgeschlossen werden. Bei den Patienten wurde kein bestimmtes Muster von Abweichungen bei den Blut- oder Blutgerinnungsparametern beobachtet, auch nicht vor dem Auftreten einer intrakraniellen Blutung. Daher ist eine Routinemessung der Gerinnungsparameter während der Behandlung mit Aptivus derzeit nicht angezeigt.

Bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung/AIDS - wie sie auch an den klinischen Studien mit Aptivus teilgenommen haben - ist zuvor ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen beobachtet worden.

Hautausschlag

In einer klinischen Prüfung bei Frauen zu Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Ethinylestradiol/Norethindron traten sehr häufig nicht schwerwiegende Hautausschläge auf. In den RESIST-Studien war das Risiko für einen Hautausschlag im Tipranavir mit Ritonavir-Arm und im Vergleichsarm ähnlich (16,3 % bzw. 12,5 %; siehe Abschnitt 4.4). Im Rahmen der klinischen Entwicklung von Tipranavir gab es keine Berichte über Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse.

Abnorme Laborwerte

Deutliche klinisch abnorme Laborwerte (Grad 3 oder 4), die bei mindestens 2 % der Patienten im Tipranavir mit Ritonavir-Arm der klinischen Phase-III-Studien (RESIST-1 und RESIST-2) nach 48 Wochen berichtet wurden, sind erhöhte AST (6,1 %), erhöhte ALT (9,7 %), erhöhte Amylase (6,0 %), erhöhtes Cholesterin (4,2 %), erhöhte Triglyceride (24,9 %) sowie erniedrigte Leukozytenzahl (5,7 %).

Erhöhte CPK, Myalgie, Myositis und in seltenen Fällen Rhabdomyolyse wurden im Zusammenhang mit Protease-Hemmern beobachtet, insbesondere bei einer Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern.

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Außerdem wurden Autoimmunerkrankungen (z. B. Morbus Basedow) beobachtet. Der berichtete Zeitraum bis zum Auftreten der Autoimmunerkrankungen variierte stark und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4). In den RESIST-Studien wurde eine Reaktivierung von Herpes-simplex- und Herpes-zoster-Virusinfektionen beobachtet.

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

In einer offenen Dosisfindungs-Studie mit Tipranavir in Kombination mit Ritonavir (Studie 1182.14) erhielten 28 Kinder, die 12 Jahre oder älter waren, Aptivus Kapseln. Im Allgemeinen traten die gleichen Nebenwirkungen wie bei Erwachsenen auf, mit Ausnahme von Erbrechen, Hautausschlag und Fieber, die bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen waren. Die mittelgradigen bis schweren Nebenwirkungen, die in den 48-Wochen-Analysen am häufigsten berichtet wurden, sind nachfolgend aufgelistet.

Am häufigsten berichtete mittelgradige bis schwere Nebenwirkungen bei jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren, die Aptivus Kapseln eingenommen hatten (berichtet bei mindestens 2 Patienten, Studie 1182.14, 48-Wochen-Analysen, Full-Analysis-Set)

Gesamtzahl behandelter Patienten (N)	28
Ereignisse [n (%)]	
Erbrechen / Brechreiz	3 (10,7)
Übelkeit	2 (7,1)
Bauchschmerzen ¹	2 (7,1)
Hautausschlag ²	3 (10,7)
Schlaflosigkeit	2 (7,1)
erhöhte ALT	4 (14,3)

¹ Umfasst Bauchschmerzen (n = 1) und Dyspepsie (n = 1)

² Hautausschlag umfasst mindestens einen der „Preferred Terms“ Hautausschlag, Arzneimittelexanthem, makulöses Exanthem, papulöses Exanthem, Erythem, makulo-papulöses Exanthem, Pruritus und Urtikaria

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu Überdosierungen liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen beim Menschen vor. Es sind keine spezifischen Symptome bei Überdosierungen bekannt. Grundsätzlich sind bei Überdosierung eine Zunahme und ein höherer Schweregrad der Nebenwirkungen zu erwarten.

Es ist kein Antidot gegen eine Überdosierung von Tipranavir bekannt. Die Behandlung einer Überdosierung sollte allgemeine unterstützende Maßnahmen beinhalten, darunter Überwachung der Vitalfunktionen und des klinischen Status des Patienten. Falls indiziert, sollte noch nicht resorbiertes Tipranavir durch Erbrechen oder Magenspülung entfernt werden. Unterstützend kann auch Aktivkohle zur Entfernung des noch nicht resorbierten Wirkstoffes verabreicht werden. Da Tipranavir in hohem Maße an Protein gebunden wird, ist es unwahrscheinlich, dass Dialyse in nennenswertem Umfang zur Eliminierung des Arzneimittels beiträgt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung, Protease-Hemmer, ATC-Code: J05AE09

Wirkmechanismus

Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV-1) kodiert für eine Aspartylprotease, die für die Spaltung und Reifung viraler Proteinvorstufen essenziell ist. Tipranavir ist ein nicht-peptidischer Hemmstoff der HIV-1-Protease und hemmt die Virusreplikation, indem es die Reifung der viralen Partikel verhindert.

Antivirale Aktivität in vitro

Tipranavir hemmt die Replikation von HIV-1-Laborstämmen und klinischen Isolaten in akuten T-Zell-Infektions-Modellen, mit einer effektiven 50 %-igen bzw. 90 %-igen Konzentration (EC_{50} bzw. EC_{90}) im Bereich von 0,03 - 0,07 μ M (18 - 42 ng/ml) bzw. 0,07 - 0,18 μ M (42 - 108 ng/ml). In vitro zeigt Tipranavir antivirale Aktivität gegen ein breites Spektrum von HIV-1-Isolaten der Gruppe M, non-B Subtyp (A, C, D, F, G, H, CRF01 AG, CRF12 BF). Isolate der Gruppe O und HIV-2-Isolate haben in vitro eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber Tipranavir, die EC_{50} -Werte liegen im Bereich von 0,164 - 1 μ M bzw. 0,233 - 0,522 μ M. Proteinbindungsstudien zeigten, dass die antivirale Aktivität von Tipranavir in Gegenwart von menschlichem Serum im Mittel um das 3,75fache sinkt.

Resistenz

In vitro verläuft die Resistenzentwicklung gegen Tipranavir langsam und komplex. In einem speziellen *in-vitro*-Experiment zur Resistenz wurde nach 9 Monaten ein HIV-1-Isolat mit 87facher Resistenz gegen Tipranavir ausgewählt. Es enthielt 10 Mutationen in der Protease: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V; sowie eine Mutation an der CA/P2 Spaltstelle des gag Polyproteins. Reverse genetische Experimente ergaben, dass 6 Mutationen in der Protease vorhanden sein mussten (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V), um eine mehr als 10fache Resistenz gegen Tipranavir hervorzurufen. Der Genotyp mit allen 10 Mutationen hatte eine 69fache Resistenz gegen Tipranavir zur Folge. In vitro besteht eine inverse Korrelation zwischen dem Resistenzgrad gegen Tipranavir und der Replikationsfähigkeit des Virus. Rekombinante Viren mit einer ≥ 3 fachen Resistenz gegen Tipranavir wachsen mit weniger als 1 % der Wachstumsrate von HIV-1-Wildtypen unter den gleichen Bedingungen. Tipranavir-resistente Viren, die in vitro aus HIV-1-Wildtypen hervorgehen, haben eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber den Protease-Hemmern Amprenavir, Atazanavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir und Ritonavir, bleiben aber empfindlich gegenüber Saquinavir.

Mittels einer Reihe von multiplen schrittweisen Regressionsanalysen von Genotypen aus allen klinischen Prüfungen, die vor Beginn und während der Behandlung isoliert wurden, sind 16 Aminosäuren mit einer verringerten Tipranavir-Empfindlichkeit und/oder mit einem reduzierten Ansprechen der Viruslast nach 48 Wochen in Verbindung gebracht worden: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D und 84V. Klinische Isolate, die eine mehr als 10fach verringerte Tipranavir-Empfindlichkeit aufwiesen, enthielten 8 oder mehr Tipranavir-assoziierte Mutationen. In klinischen Phase-II- und Phase-III-Prüfungen stellte sich bei 276 Patienten, bei denen Genotypen während der Behandlung isoliert wurden, heraus, dass unter einer Behandlung mit Tipranavir vorwiegend die Mutationen L33F/I/V, V82T/L und I84V auftreten. In der Regel ist für eine reduzierte Empfindlichkeit eine Kombination aller drei Mutationen erforderlich. Mutationen an Position 82 erfolgen über zwei Wege: einerseits aus einer vorbestehenden Mutation 82A, die zu 82T mutiert, andererseits aus dem Wildtyp 82V, der zu 82L mutiert.

Kreuzresistenz

Tipranavir behält seine signifikante antivirale Aktivität (< 4fache Resistenz) gegen die Mehrzahl der klinischen HIV-1-Isolate, die nach der Behandlung eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber den gegenwärtig zugelassenen Protease-Hemmern aufweisen: Amprenavir, Atazanavir, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Nelfinavir und Saquinavir. Eine mehr als 10fache Resistenz gegenüber Tipranavir ist selten (< 2,5 % der untersuchten Isolate) bei Viren, die von mehrfach vorbehandelten Patienten stammen, welche bereits eine Behandlung mit mehreren peptidischen Protease-Hemmern erhalten hatten.

EKG-Auswertung

Die Wirkung von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir auf das QTcF-Intervall wurde in einer Studie, in der 81 Probanden 2 x täglich die folgende Dosierung über 2,5 Tage erhielten, ermittelt: Tipranavir mit Ritonavir (500 mg/200 mg), Tipranavir mit Ritonavir in einer supratherapeutischen Dosierung (750 mg/200 mg) sowie Placebo mit Ritonavir (-/200 mg). Nach Anpassung der Ausgangswerte und der Placebowerte betrug die maximale mittlere QTcF-Änderung 3,2 ms (einseitiges 95 %iges oberes Konfidenzintervall: 5,6 ms) für die 500 mg/200 mg Dosierung und 8,3 ms (einseitiges 95 %iges oberes Konfidenzintervall: 10,8 ms) für die supratherapeutische Dosierung von 750 mg/200 mg. Demzufolge kommt es zu keiner Verlängerung des QTc-Intervalls in der therapeutischen Dosierung von Tipranavir mit niedrig dosiertem Ritonavir, möglicherweise jedoch in supratherapeutischer Dosierung.

Klinisch-pharmakodynamische Daten

Diese Indikation basiert auf den Ergebnissen zweier Phase-III-Studien bei mehrfach vorbehandelten erwachsenen Patienten (im Mittel mit 12 vorausgegangenen antiretroviralen Wirkstoffen) mit einer Virusresistenz gegen Protease-Hemmer, sowie auf einer Phase-II-Studie zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Aptivus bei überwiegend vorbehandelten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren.

Die folgenden klinischen Ergebnisse entstammen den Analysen der 48-Wochen-Daten aus den laufenden klinischen Prüfungen (RESIST-1 und RESIST-2). Gemessen wurde der Einfluss auf den HIV-RNA-Spiegel und die CD4-Zellzahlen im Plasma. Bei RESIST-1 und RESIST-2 handelt es sich um laufende, randomisierte offene multizentrische Prüfungen an HIV-positiven Patienten, die bereits eine 3-Klassen-Kombinationsbehandlung erhalten hatten. Geprüft wird die Behandlung mit 500 mg Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (200 mg; zweimal täglich) plus einer optimierten Basis-Behandlung (Optimised Background Regimen, OBR), die für jeden Patienten individuell entsprechend der Resistenztests des Genotyps und der Krankengeschichte zusammengestellt wird. Das Vergleichsregime beinhaltet einen mit Ritonavir geboosterten Protease-Hemmer (ebenfalls individuell bestimmt) plus einer OBR. Als mit Ritonavir geboostertes Protease-Hemmer wurde Saquinavir, Amprenavir, Indinavir oder Lopinavir gewählt.

Alle Patienten hatten zuvor mindestens zwei antiretrovirale Behandlungsregime mit Protease-Hemmern erhalten und waren zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie Therapieversager im Hinblick auf das Behandlungsregime mit Protease-Hemmern. Bei Studienbeginn musste mindestens eine primäre Genmutation der Protease vorliegen, und zwar aus der Gruppe 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V oder 90M, außerdem nicht mehr als zwei Mutationen in den Codons 33, 82, 84 oder 90.

Nach 8 Wochen hatten Patienten im Vergleichsarm, die die im Prüfplan definierten Kriterien für ein initiales virologisches Nichtansprechen erfüllten, die Option, die Behandlung abubrechen und in eine separate Roll-over-Studie mit Tipranavir mit Ritonavir zu wechseln.

In der primären Analyse wurden 1483 Patienten berücksichtigt, deren Alter median 43 Jahre (17 - 80 Jahre) betrug. 86 % waren männlich, 75 % Weiße, 13 % Schwarze und 1 % Asiaten. Im Tipranavir-Arm und im Vergleichsarm lag der mediane Ausgangswert der CD4-Zahlen bei 158 bzw. 166 Zellen/ μ l (1 - 1893 bzw. 1 - 1184 Zellen/ μ l); der mediane Ausgangswert für die Plasma-HIV-1-RNA war 4,79 bzw. 4,80 $\log_{10}$ Kopien/ml (2,34 - 6,52 bzw. 2,01 - 6,76 $\log_{10}$ Kopien/ml).

Die Patienten waren im Mittel mit 6 NRTI, 1 NNRTI und 4 Protease-Hemmern vorbehandelt. In beiden Prüfungen hatten insgesamt 67 % der Patienten Virenstämme, die gegen die ausgewählten Vergleichs-Protease-Hemmer resistent waren, bei 22 % der Patienten waren die Virenstämme möglicherweise resistent. Insgesamt 10 % der Patienten hatten zuvor Enfuvirtid erhalten. Am Studienbeginn wiesen die HIV-1-Isolate dieser Patienten median 16 Genmutationen in der HIV-1-Protease auf, darunter median drei der primären Genmutationen D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V oder L90M. Bezüglich der Mutationen in den Codons 33, 82, 84 und 90 traten bei ca. 4 % der Patienten keine Mutationen auf; 24 % hatten Mutationen in den Codons 82 (weniger als 1 % der Patienten hatten die Mutation V82L) und 90; 18 % hatten Mutationen in den Codons 84 und 90; und 53 % hatten wenigstens eine Schlüsselmutation im Codon 90. Ein Patient im Tipranavir-Arm hatte 4 Mutationen. Außerdem hatte die Mehrzahl der Patienten Mutationen, die sowohl mit NRTI- als auch mit NNRTI-Resistenz einhergingen. Die phänotypische Empfindlichkeit am Studienbeginn wurde an 454 Proben getestet. Die mittlere Abnahme der Empfindlichkeit im Vergleich zum Wildtyp war 2fach für Tipranavir, 12fach für Amprenavir, 55fach für Atazanavir, 41fach für Indinavir, 87fach für Lopinavir, 41fach für Nelfinavir, 195fach für Ritonavir sowie 20fach für Saquinavir.

Die kombinierte Ansprechrate auf die Behandlung nach 48 Wochen (kombinierter Endpunkt, definiert als Patienten mit nachgewiesener RNA-Senkung um $\geq 1 \log_{10}$ vom Ausgangswert sowie ohne Anzeichen eines Therapieversagens) in beiden Studien war 34 % im Tipranavir mit Ritonavir-Arm und 15 % im Vergleichsarm. Das Ansprechen aller Studienteilnehmer auf die Behandlung (aufgeschlüsselt nach Enfuvirtid-Therapie), stratifiziert nach Protease-Hemmern für die Untergruppe der Patienten mit genotypisch resistenten Virusstämmen, ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

Ansprechen auf die Behandlung* in Woche 48 (zusammengefasst für die klinischen Prüfungen RESIST-1 und RESIST-2 bei vorbehandelten Patienten)

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

* Kombiniertes Endpunkt, definiert als Patienten mit nachgewiesener RNA-Senkung um 1 log₁₀ vom Ausgangswert sowie ohne Anzeichen eines Therapieversagens.

** Vergleichs-Protease-Hemmer/RTV: LPV/RTV 400 mg/100 mg zweimal tgl. (n = 358), IDV/RTV 800 mg/100 mg zweimal tgl. (n = 23), SQV/RTV 1000 mg/100 mg zweimal tgl. oder 800 mg/200 mg zweimal tgl. (n = 162), APV/RTV 600 mg/100 mg zweimal tgl. (n = 194).

*** Abkürzungen:

FAS: Full analysis set (Analyse, die alle Daten berücksichtigt);

PP: Per protocol (alle Patienten, die protokollgerecht behandelt worden sind);

APV: Amprenavir; ENF: Enfuvirtid; IDV: Indinavir; LPV: Lopinavir; RTV: Ritonavir;

SQV: Saquinavir.

Aus der kombinierten Auswertung der 48-Wochen-Daten beider Studien ergab sich ein medianer Zeitraum bis zum Therapieversagen von 115 Tagen im Tipranavir mit Ritonavir-Arm und von 0 Tagen im Vergleichsarm (für Tag 0 wurde kein Ansprechen auf die Behandlung angenommen).

Während der 48-wöchigen Behandlung lag im Tipranavir mit Ritonavir-Arm der Prozentsatz der Patienten mit einer HIV-1-RNA von < 400 Kopien/ml bei 30 %, verglichen mit 14 % im Vergleichs-Protease-Hemmer/Ritonavir-Arm. Im Bezug auf Patienten mit einer HIV-1-RNA von < 50 Kopien/ml lag der Prozentsatz bei 23 % bzw. 10 %. Unter Einbeziehung aller randomisierten und behandelten Patienten betrug die mediane Änderung der HIV-1-RNA gegenüber dem Ausgangswert, bei der letzten verfügbaren Messung innerhalb der 48 Wochen, - 0,64 log₁₀ Kopien/ml bei Patienten im Tipranavir mit Ritonavir-Arm, gegenüber - 0,22 log₁₀ Kopien/ml bei Patienten im Vergleichs-Protease-Hemmer/Ritonavir-Arm.

Unter Einbeziehung aller randomisierten und behandelten Patienten betrug die mediane Änderung der CD4-Zellzahlen gegenüber dem Ausgangswert, bei der letzten verfügbaren Messung innerhalb der 48 Wochen, + 23 Zellen/μl bei Patienten im Tipranavir mit Ritonavir-Arm (n = 740), gegenüber + 4 Zellen/μl bei Patienten im Vergleichs-Protease-Hemmer/Ritonavir-Arm (n = 727).

Die Überlegenheit von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir über Vergleichs-Protease-Hemmer/Ritonavir wurde in Woche 48 bei allen Wirksamkeitsparametern beobachtet. Für Patienten mit HIV-Stämmen, die gegenüber den Vergleichs-Protease-Hemmern empfindlich sind,

konnte nicht gezeigt werden, dass Tipranavir diesen geboosterten Vergleichs-Protease-Hemmern überlegen ist. Die RESIST-Daten zeigen auch, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir in Woche 48 zu einem besseren Ansprechen auf die Therapie führt, wenn das OBR genotypisch wirksame antiretrovirale Wirkstoffe enthält (z. B. Enfuvirtid).

Gegenwärtig gibt es keine Daten aus kontrollierten klinischen Prüfungen zur Beurteilung der Wirksamkeit von Tipranavir gegen die klinische Progression von HIV.

Kinder und Jugendliche

Eine randomisierte, offene, multizentrische klinische Prüfung (Studie 1182.14) wurde bei HIV-positiven pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren durchgeführt, deren Ausgangswert der HIV-1-RNA bei mindestens 1.500 Kopien/ml lag. Die Patienten wurden nach Alter stratifiziert (2 bis < 6 Jahre, 6 bis < 12 Jahre, 12 bis 18 Jahre) und auf eines der folgenden Tipranavir mit Ritonavir-Behandlungsschemata randomisiert: eine Dosis von 375 mg/m² / 150 mg/m² oder eine Dosis von 290 mg/m² / 115 mg/m², plus Basis-Behandlung mit mindestens zwei antiretroviralen Arzneimitteln, die keine Proteasehemmer sind. Die Basis-Behandlung wurde entsprechend der initialen genotypischen Resistenztestung optimiert. Alle Patienten erhielten anfangs Aptivus Lösung zum Einnehmen. Patienten, die mindestens 12 Jahre alt waren und die Höchstdosis von 500 mg/200 mg zweimal täglich erhielten, konnten ab Studientag 28 auf Aptivus Kapseln umstellen. In der Studie wurde die Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit sowie das virologische und immunologische Ansprechen über 48 Wochen geprüft.

Für Kinder unter 12 Jahren sind keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Aptivus Kapseln verfügbar. Da Aptivus Kapseln und Lösung zum Einnehmen nicht bioäquivalent sind, können Ergebnisse aus der Anwendung der Lösung zum Einnehmen nicht auf die Kapseln extrapoliert werden (siehe auch Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit einer Körperoberfläche von weniger als 1,33 m² ist keine altersgemäße Dosisanpassung mit Aptivus Kapseln möglich.

In den folgenden Tabellen sind die Ausgangswerte zu Studienbeginn sowie die entscheidenden Ergebnisse der Wirksamkeit nach 48 Wochen für diejenigen pädiatrischen Patienten aufgelistet, die Aptivus Kapseln erhielten. Die Daten stammen von den 29 Patienten, die während der ersten 48 Wochen auf Kapseln umstellten. Aufgrund der Einschränkungen im Studiendesign (z. B. erlaubte nicht-randomisierte Umstellung nach Entscheidung des Patienten oder Arztes) sind Vergleiche zwischen Patienten, die Kapseln bzw. Lösung zum Einnehmen erhielten, nicht aussagekräftig.

Ausgangswerte zu Studienbeginn bei 12- bis 18-jährigen Patienten, die Kapseln einnahmen

Variable		Wert
Anzahl an Patienten		29
Mittleres Alter (Jahre)		15,1
Geschlecht	% männlich	48,3
Ethnische Zugehörigkeit	% weiß	69,0
	% schwarz	31,0
	% asiatisch	0,0
Ausgangswert der HIV-1-RNA (log ₁₀ Kopien/ml)	median (min–max)	4,6 (3,0–6,8)
	% mit Viruslast > 100.000 Kopien/ml	27,6
Ausgangswert der CD4-Zellen (Zellen/μl)	median (min–max)	330 (12–593)
	% mit CD4-Zahl ≤ 200 Zellen/μl	27,6
Ausgangswert der CD4-Zellen (%)	median (min–max)	18,5 (3,1–37,4)
AIDS-definierende Erkrankung in der Anamnese	% mit Erkrankung der Kategorie C	29,2
Vorbehandlung	% mit antiretroviralen Arzneimitteln vorbehandelt	96,6
	mediane Anzahl vorheriger NRTIs	5
	mediane Anzahl vorheriger NNRTIs	1
	mediane Anzahl vorheriger PIs	3

Ergebnisse der Wirksamkeit nach 48 Wochen bei 12- bis 18-jährigen Patienten, die Kapseln einnahmen

Endpunkt	Ergebnis
Anzahl an Patienten	29
Primärer Endpunkt der Wirksamkeit: % mit Viruslast < 400 Kopien/ml	31,0
HIV-1-RNA: Mediane Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in log ₁₀ HIV-1-RNA (Kopien/ml)	-0,79
CD4-Zellen: Mediane Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (Zellen/μl)	39
CD4-Zellen: Mediane Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (%)	3

Analyse der Tipranavir-Resistenz bei vorbehandelten Patienten

Die Ansprechraten auf Tipranavir mit Ritonavir in den RESIST-Studien wurden im Hinblick auf den Tipranavir-Genotyp und -Phänotyp zu Studienbeginn untersucht. Beurteilt wurde der Zusammenhang zwischen der phänotypischen Empfindlichkeit gegenüber Tipranavir zu Studienbeginn, primären PI-Mutationen, Protease-Mutationen in den Codons 33, 82, 84 und 90 sowie mit Tipranavir-Resistenz einhergehenden Mutationen und dem Ansprechen auf die Tipranavir mit Ritonavir-Therapie.

Es ist zu beachten, dass die Teilnehmer an den RESIST-Studien ein spezifisches Mutationsmuster aufwiesen: Zu Studienbeginn war mindestens eine primäre Protease-Mutation aus den Codons 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V oder 90M vorhanden, und nicht mehr als zwei Mutationen in den Codons 33, 82, 84 oder 90.

Folgendes wurde beobachtet:

– *Primäre PI-Mutationen*

Das virologische Ansprechen wurde im Hinblick auf die Anzahl der zu Studienbeginn vorhandenen primären PI-Mutationen (d.h. jegliche Mutation in den Protease-Codons 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 und 90) untersucht. Sowohl bei Patienten, die neu auf Enfuvirtid eingestellt wurden als auch bei Patienten die kein Enfuvirtid erhielten, war die Ansprechrate auf Tipranavir mit Ritonavir höher gegenüber Vergleichs-Proteasehemmern in Kombination mit Ritonavir. Jedoch verringerte sich bei einigen Patienten, die kein Enfuvirtid erhielten, die antivirale Aktivität ab der 4.-8. Studienwoche.

– *Mutationen in den Protease-Codons 33, 82, 84 und 90*

Bei Patienten mit Virusstämmen, die mindestens zwei Mutationen in den HIV-Protease-Codons 33, 82, 84 oder 90 enthielten, und die nicht neu auf Enfuvirtid eingestellt waren, war das virologische Ansprechen verringert.

– *Mit Tipranavir-Resistenz assoziierte Mutationen*

Das virologische Ansprechen auf die Tipranavir mit Ritonavir-Therapie wurde bei Patienten, die an den klinischen Prüfungen RESIST-1 und RESIST-2 teilnahmen, mittels eines Tipranavir-assoziierten Mutations-Punktwertes in Abhängigkeit vom Genotyp zu Studienbeginn untersucht. Den viralen Proteasesequenzen wurde zu Studienbeginn ein Punktwert zugeordnet, unter Berücksichtigung derjenigen 16 Aminosäuren, die mit eingeschränkter Tipranavir-Empfindlichkeit und/oder mit verringertem viralen Ansprechen verbunden sind: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D und 84V. Es wurde eine Korrelation zwischen dem Punktwert der Tipranavir-assoziierten Mutationen und dem Ansprechen auf die Tipranavir mit Ritonavir-Therapie in Studienwoche 48 gefunden.

Dieser Punktwert wurde bei ausgewählten Teilnehmern der RESIST-Studien bestimmt, die hinsichtlich der Mutationen besondere Einschlusskriterien erfüllten. Die Ergebnisse sind daher nicht vorbehaltlos auf andere Patientengruppen übertragbar.

Nach 48 Wochen sprach ein höherer Prozentsatz der Patienten, die Tipranavir mit Ritonavir erhielten, auf die Behandlung an als von den Patienten unter Vergleichs-Protease-Hemmer/Ritonavir. Dies gilt für nahezu alle möglichen Kombinationen von Mutationen mit genotypischer Resistenz (siehe nachfolgende Tabelle).

Ansprechen auf die Behandlung in Woche 48 (bestätigter Rückgang der Viruslast um $\geq 1 \log_{10}$ Kopien/ml gegenüber dem Ausgangswert), in Abhängigkeit vom Punktwert der Tipranavir-assoziierten Mutationen zu Studienbeginn und von der Anwendung von Enfuvirtid bei RESIST-Patienten

	Neueinstellung auf ENF	Keine Neueinstellung auf ENF*
Anzahl TPV-assoziiierter Mutationen**	TPV/r	TPV/r
0, 1	73 %	53 %
2	61 %	33 %
3	75 %	27 %
4	59 %	23 %
≥ 5	47 %	13 %
Alle Patienten	61 %	29 %

* Patienten ohne ENF-Behandlung und mit ENF vorbehandelte Patienten, die mit ENF weiterbehandelt wurden

** Mutationen der HIV-Protease in den Codons L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D oder I84V
Abkürzungen: ENF: Enfuvirtid; TPV/r: Tipranavir in Kombination mit Ritonavir

Eine bis zu Studienwoche 48 anhaltende Verminderung der HIV-1-RNA wurde hauptsächlich bei denjenigen Patienten beobachtet, die Tipranavir mit Ritonavir erhielten und gleichzeitig neu auf Enfuvirtid eingestellt wurden. Wenn Patienten Tipranavir mit Ritonavir erhielten und nicht gleichzeitig neu auf Enfuvirtid eingestellt waren, wurde eine verminderte Ansprechrate in Woche 48 beobachtet (siehe nachfolgende Tabelle).

Mittlerer Rückgang der Viruslast von Studienbeginn bis Woche 48, in Abhängigkeit vom Punktwert der Tipranavir-assoziierten Mutationen zu Studienbeginn und von der Anwendung von Enfuvirtid bei RESIST-Patienten

	Neueinstellung auf ENF	Keine Neueinstellung auf ENF*
Anzahl TPV-assoziiierter Mutationen**	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 Patienten	- 2,0	- 1,0

* Patienten ohne ENF-Behandlung und mit ENF vorbehandelte Patienten, die mit ENF weiterbehandelt wurden

** Mutationen der HIV-Protease in den Codons L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D oder I84V
Abkürzungen: ENF: Enfuvirtid; TPV/r: Tipranavir in Kombination mit Ritonavir

– *Phänotypische Resistenz gegen Tipranavir*

Eine zu Studienbeginn erhöhte IC_{50} in phänotypischen Resistenztests korreliert mit einem verminderten virologischen Ansprechen auf Tipranavir. Isolate mit einer zu Studienbeginn um das 0 - 3fache erhöhten IC_{50} werden als empfindlich betrachtet; bei Isolaten mit einer 3 - 10fach erhöhten IC_{50} ist die Empfindlichkeit herabgesetzt; Isolate mit einer mehr als 10fach erhöhten IC_{50} sind resistent.

Schlussfolgerungen hinsichtlich der Relevanz bestimmter Mutationen oder Mutationsmuster sind vorläufig und können sich durch weitere erhobene Daten ändern. Es wird empfohlen, bei der Analyse von Resistenztest-Ergebnissen immer aktuelle Interpretations-Datenbanken heranzuziehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Um eine effektive Tipranavir-Plasmakonzentration mit einem zweimal täglichen Dosierungsschema zu erreichen, ist eine zweimal tägliche Anwendung von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir unabdingbar (siehe Abschnitt 4.2). Ritonavir bewirkt eine Hemmung des hepatischen Cytochroms P450 CYP3A, der intestinalen P-Glycoprotein(P-gp)-Effluxpumpe, und möglicherweise auch des intestinalen Cytochroms P450 CYP3A. In einer Dosisfindungsstudie mit 113 HIV-negativen gesunden männlichen und weiblichen Probanden zeigte sich, dass Ritonavir die AUC_{0-12h} , C_{max} und C_{min} von Tipranavir erhöht und die Tipranavir-Clearance senkt. Die Kombination von 500 mg Tipranavir mit niedrig dosiertem Ritonavir (200 mg; zweimal täglich) war mit einem Anstieg des geometrischen Mittels des morgendlichen Steady-state-Talspiegels von Tipranavir um das 29fache verbunden, verglichen mit Tipranavir 500 mg zweimal täglich ohne Ritonavir.

Resorption

Beim Menschen ist die Resorption von Tipranavir begrenzt, wenn auch absolute Resorptionswerte nicht verfügbar sind. Tipranavir ist ein Substrat, ein schwacher Hemmstoff und anscheinend auch ein starker Aktivator des P-Glycoproteins (P-gp). Obwohl Ritonavir ein P-gp-Hemmstoff ist, deuten die bisherigen Daten darauf hin, dass Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir in der empfohlenen Dosierung im Steady-state insgesamt zu einer P-gp-Aktivierung führt. Die Plasmaspitzenkonzentration wird in Abhängigkeit von der Dosis 1 - 5 Stunden nach der Einnahme erreicht. Bei wiederholter Einnahme ist die Tipranavir-Plasmakonzentration geringer als nach den Daten zur einmaligen Einnahme zu erwarten wäre, wahrscheinlich aufgrund einer Enzyminduktion in der Leber. Der Steady-state wird bei den meisten Patienten nach einer 7-tägigen Einnahme erreicht. Für Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir verhalten sich die pharmakokinetischen Parameter im Steady-state linear.

Eine Dosierung von Aptivus Kapseln 500 mg zweimal täglich in Kombination mit 200 mg Ritonavir zweimal täglich über 2 - 4 Wochen ohne Nahrungsrestriktion führte zu einer mittleren maximalen Tipranavir-Plasmakonzentration (C_{max}) von $94,8 \pm 22,8 \mu\text{M}$ bei Frauen ($n = 14$) und $77,6 \pm 16,6 \mu\text{M}$ bei Männern ($n = 106$). Diese Plasmaspitzenkonzentration wurde ungefähr 3 Stunden nach der Einnahme erreicht. Der mittlere Steady-state-Talspiegel vor der morgendlichen Dosis betrug $41,6 \pm 24,3 \mu\text{M}$ bei Frauen und $35,6 \pm 16,7 \mu\text{M}$ bei Männern. Die AUC von Tipranavir bei einem Dosierungsintervall von 12 Stunden betrug im Mittel $851 \pm 309 \mu\text{M} \cdot \text{h}$ ($CL = 1,15 \text{ l/h}$) bei Frauen und $710 \pm 207 \mu\text{M} \cdot \text{h}$ ($CL = 1,27 \text{ l/h}$) bei Männern. Die mittlere Halbwertszeit lag zwischen 5,5 h (Frauen) und 6,0 h (Männer).

Einfluss der Nahrung auf die Resorption bei oraler Anwendung

Nahrung erhöht die Verträglichkeit von Tipranavir mit Ritonavir. Daher sollte Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir mit dem Essen eingenommen werden.

In Gegenwart von Antazida ist die Resorption von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir vermindert (siehe Abschnitt 4.5).

Verteilung

Tipranavir wird hochgradig an Plasmaproteine gebunden ($> 99,9 \%$). In Blutproben von gesunden Probanden und von HIV-1-positiven Personen, die Tipranavir ohne Ritonavir erhielten, wurde für beide Gruppen ein vergleichbarer Anteil von ungebundenem Tipranavir im Plasma gefunden (gesunde Probanden $0,015 \pm 0,006 \%$; HIV-positiv Personen $0,019 \pm 0,076 \%$). Die Gesamt-Plasmakonzentration an Tipranavir in diesen Blutproben lag bei 9 - 82 μM . In diesem Konzentrationsbereich scheint der Anteil von ungebundenem Tipranavir unabhängig von der Gesamtkonzentration zu sein.

Die Verteilung von Tipranavir in der menschlichen Cerebrospinalflüssigkeit und im Sperma ist bisher nicht untersucht worden.

Biotransformation

In-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen zum Metabolismus weisen darauf hin, dass als vorherrschendes CYP-Isoenzym CYP3A4 an der Metabolisierung von Tipranavir beteiligt ist.

Die Clearance von Tipranavir sank nach der zusätzlichen Anwendung von Ritonavir. Dies könnte auf eine verminderte First-pass-clearance im Gastrointestinaltrakt und in der Leber hinweisen.

Der Umsatz von Tipranavir in Gegenwart von niedrig dosiertem Ritonavir ist minimal. In einer klinischen Prüfung mit ¹⁴C-Tipranavir (500 mg ¹⁴C-Tipranavir mit 200 mg Ritonavir zweimal täglich) war unverändertes Tipranavir vorherrschend und repräsentierte 3, 8 und 12 Stunden nach der Einnahme 98,4 % oder mehr der Gesamtradioaktivität im Plasma. Nur wenige Metaboliten wurden im Plasma gefunden, alle nur in Spuren (0,2 % oder weniger der Radioaktivität im Plasma). In den Faeces repräsentierte unverändertes Tipranavir den Hauptteil der fäkalen Radioaktivität (79,9 %). Das mengenmäßig größte Abbauprodukt in den Faeces war ein hydroxylierter Metabolit von Tipranavir mit 4,9 % der fäkalen Radioaktivität (3,2 % der eingenommenen Dosis). Im Urin wurde unverändertes Tipranavir nur in Spuren gefunden (0,5 % der Radioaktivität im Urin). Das mengenmäßig größte Abbauprodukt im Urin war mit 11,0 % der Radioaktivität im Urin (0,5 % der eingenommenen Dosis) ein Glucuronid-Konjugat von Tipranavir.

Elimination

¹⁴C-Tipranavir wurde an Probanden verabreicht (n = 8), die sich mit einer Dosierung von 500 mg Tipranavir mit 200 mg Ritonavir zweimal täglich im Steady-state befanden. Es zeigte sich, dass die meiste Radioaktivität (median 82,3 %) mit den Faeces ausgeschieden wurde, während nur median 4,4 % der eingesetzten Radioaktivität im Urin wiedergefunden wurde. Außerdem wurde der größte Teil der Radioaktivität (56 %) zwischen 24 und 96 Stunden nach der Verabreichung ausgeschieden. Die effektive mittlere Eliminations-Halbwertszeit von Tipranavir mit Ritonavir bei gesunden Probanden (n = 67) und HIV-infizierten erwachsenen Patienten (n = 120) lag bei etwa 4,8 bzw. 6,0 Stunden im Steady-state mit einer Dosis von 500 mg/200 mg zweimal täglich, mit einer leichten Mahlzeit eingenommen.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Obwohl die gegenwärtig vorliegenden Daten nur begrenzt sind und keine definitive Aussage erlauben, deuten sie doch darauf hin, dass sich das pharmakokinetische Profil bei älteren Menschen nicht ändert und auch zwischen verschiedenen Ethnien vergleichbar ist.

In den klinischen Prüfungen RESIST-1 und RESIST-2 wurde der Plasma-Talspiegel von Tipranavir im Steady-state 10 - 14 Stunden nach der Einnahme gemessen. Bei Frauen wurden generell höhere Tipranavir-Konzentrationen gemessen als bei Männern. Nach 4-wöchiger Anwendung von Aptivus 500 mg mit 200 mg Ritonavir (zweimal täglich) betrug der mediane Plasma-Talspiegel von Tipranavir 43,9 µM bei Frauen und 31,1 µM bei Männern. Dieser Unterschied in den Plasmakonzentrationen erfordert jedoch keine Dosisanpassung.

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Tipranavir wurde nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung untersucht. Da jedoch die renale Clearance von Tipranavir unbedeutend ist, ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine Verringerung der Gesamt-Clearance nicht zu erwarten.

Leberfunktionsstörung

In einer klinischen Prüfung wurden 9 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) mit 9 Kontrollpersonen verglichen. Nach einmaliger und mehrfacher Einnahme von Tipranavir und Ritonavir war die Plasmakonzentration bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung erhöht, lag jedoch immer noch im Bereich, der in klinischen Prüfungen gefunden wurde. Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig, jedoch sollten die Patienten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Der Einfluss einer mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse B) oder schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) auf die Pharmakokinetik von Tipranavir und Ritonavir nach mehrfacher Einnahme ist bisher nicht untersucht worden. Tipranavir ist bei mittelgradiger und schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Kinder und Jugendliche

Es hat sich gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit der Lösung zum Einnehmen höher ist als die der Weichkapseln.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien zur Toxikologie wurden mit Tipranavir allein an Mäusen, Ratten und Hunden sowie mit Tipranavir in Kombination mit Ritonavir (im Verhältnis 3,75:1 w/w) an Ratten und Hunden durchgeführt. Studien zur Anwendung von Tipranavir in Kombination mit Ritonavir ergaben keine zusätzlichen toxischen Effekte im Vergleich zu toxikologischen Studien mit Tipranavir allein.

Die vorherrschenden Auswirkungen einer wiederholten Verabreichung von Tipranavir betrafen bei allen toxikologisch getesteten Spezies den Gastrointestinaltrakt (Erbrechen, weicher Stuhl, Diarrhoe) und die Leber (Hypertrophie). Die Auswirkungen waren bei Behandlungsabbruch reversibel. Weitere Veränderungen umfassten Blutungen bei Ratten nach hoher Dosierung (spezifisch für Nagetiere). Die an Ratten beobachteten Blutungen waren mit verlängerter Prothrombin-Zeit (PT), aktivierter partieller Thromboplastin-Zeit (APTT) sowie Verringerung einiger Vitamin-K-abhängiger Faktoren assoziiert. Bei Ratten verursachte die gemeinsame Verabreichung von Tipranavir und Vitamin E in Form von TPGS (d-Alpha-Tocopherol Polyethylenglykol-1000-Succinat) bei Mengen von mehr als 2322 I.E./m² einen signifikanten Anstieg der Auswirkungen auf Gerinnungsparameter, Blutungen und Todesfälle. Bei Hunden wurden in präklinischen Studien mit Tipranavir allein keine Auswirkungen auf Gerinnungsparameter gefunden. Die gemeinsame Verabreichung von Tipranavir und Vitamin E wurde bei Hunden nicht untersucht.

Die Mehrzahl der Effekte in den Toxizitätsstudien mit Mehrfachgabe trat bei einem systemischen Expositionsniveau auf, das äquivalent dem oder sogar niedriger als der Humanexpositionsbereich in der empfohlenen Dosierung war.

Anhand von *in-vitro*-Studien wurde gezeigt, dass Tipranavir die Aggregation humaner Thrombozyten (siehe Abschnitt 4.4) und die Thromboxan-A₂-Bindung in Konzentrationen hemmt, wie sie bei Patienten unter einer Aptivus mit Ritonavir-Behandlung gemessen wurden. Die klinischen Auswirkungen dieser Befunde sind nicht bekannt.

In einer Untersuchung an Ratten mit Tipranavir in einem systemischen Expositionsbereich (AUC), der dem Humanexpositionsbereich in der empfohlenen klinischen Dosierung äquivalent ist, ergab sich kein Einfluss auf das Paarungsverhalten und die Fertilität. Bei den Muttertieren hatte Tipranavir auf einem systemischen Expositionsniveau, das äquivalent dem oder niedriger als der Humanexpositionsbereich in der empfohlenen klinischen Dosierung war, keinen teratogenen Effekt. Bei Ratten wurde bei einer Tipranavir-Exposition, die dem 0,8fachen der Humanexposition in der klinischen Dosierung entspricht, eine fetale Toxizität (verminderte sternale Knochenbildung und verringertes Körpergewicht) festgestellt. In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten traten in maternaltoxischer Dosierung mit dem annähernd 0,8fachen der Humanexposition bei den Nachkommen Wachstumshemmungen auf.

Studien zur Karzinogenität von Tipranavir an Mäusen und Ratten ergaben ein für diese Tierarten spezifisches tumorigenes Potenzial, das jedoch als klinisch nicht relevant angesehen wird. Verschiedene *in-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungsreihen erbrachten keine Hinweise auf eine Genotoxizität von Tipranavir.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt

Macrogolglycerolricinoleat
Ethanol
Mono- und Diglyceride der Octan-/Decansäure
Propylenglycol
gereinigtes Wasser
Trometamol
Propylgallat

Kapselhülle

Gelatine
rotes Eisenoxid (E172)
Propylenglycol
gereinigtes Wasser
„Sorbitol spezial - Glycerol Mischung“ (d-Sorbitol, 1,4-Sorbitan, Mannitol und Glycerol)
Titandioxid (E171)

Schwarze Drucktinte

Propylenglycol
schwarzes Eisenoxid (E172)
Polyvinylacetat-Phthalat
Macrogol
Ammoniumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Verwendbarkeit nach Anbruch: 60 Tage nach dem ersten Öffnen der Flasche (nicht über 25 °C lagern). Es wird empfohlen, dass der Patient das Datum des Anbruchs der Flasche auf das Etikett und/oder auf den Umkarton schreibt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem zweilagigen kindergesicherten Deckel (äußere Schicht und innere Schicht aus Polypropylen, Füllstück aus Zellstoffkarton/Aluminium). Jede Flasche enthält 120 Weichkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/05/315/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Oktober 2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Juni 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aptivus 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

1 ml Lösung zum Einnehmen enthält 100 mg Tipranavir.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Lösung zum Einnehmen

Klare gelbe, visköse Flüssigkeit

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist angezeigt zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung der HIV-1-Infektion bei mehrfach vorbehandelten Kindern von 2 bis 12 Jahren mit Viren, die gegen mehrere Protease-Hemmer resistent sind. Aptivus sollte nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten angewendet werden, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Bei der Entscheidung über einen Behandlungsbeginn mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sollten sowohl die Vorbehandlung des jeweiligen Patienten als auch die mit den verschiedenen Wirkstoffen assoziierten Mutationsmuster sorgfältig abgewogen werden. Genotypische oder phänotypische Tests (soweit verfügbar) und die Vorbehandlung sollten die Entscheidung für eine Anwendung von Aptivus leiten. Bei der Entscheidung sollten auch Mutationsmuster berücksichtigt werden, die das virologische Ansprechen auf Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ungünstig beeinflussen könnten (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Aptivus muss immer zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir als pharmakokinetischem Verstärker angewendet werden, zudem in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln. Vor Behandlungsbeginn mit Aptivus ist die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für Ritonavir zu beachten (unter besonderer Berücksichtigung der Abschnitte zu Gegenanzeigen, Warnhinweisen und Nebenwirkungen).

Aptivus soll von Ärzten verschrieben werden, die in der Behandlung der HIV-1-Infektion erfahren sind.

Aptivus mit Ritonavir darf bei nicht vorbehandelten Patienten nicht angewendet werden.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung für Kinder von 2 bis 12 Jahren ist 375 mg/m² Aptivus in Kombination mit 150 mg/m² Ritonavir, zweimal täglich. Die pädiatrische Dosierung soll eine Dosis von 500 mg/200 mg nicht überschreiten.

Tipranavir/Ritonavir Dosierung (375 mg/m² Aptivus + 150 mg/m² Ritonavir)				
Körper- oberfläche (m²)	Aptivus Dosis (mg)	Aptivus Flüssigkeits- menge (ml)	Ritonavir Dosis (mg)	Ritonavir Flüssigkeits- menge (ml)
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

Die Ritonavir-Dosierung soll nicht niedriger als 150 mg/m² zweimal täglich sein, weil sonst die Wirksamkeit der Kombinationstherapie verändert sein könnte.

Aptivus ist für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren in Form von Weichkapseln verfügbar (siehe die entsprechende Zusammenfassung der Merkmale dieses Arzneimittels für weitere Einzelheiten). Kinder, die mit Aptivus Lösung zum Einnehmen behandelt werden, sollten ab einem Alter von 12 Jahren auf Kapseln umgestellt werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1).

Vergessene Dosis

Die Patienten sind auf die Notwendigkeit hinzuweisen, Aptivus und Ritonavir täglich wie verordnet einzunehmen. Wenn der reguläre Zeitpunkt für die tägliche Einnahme um mehr als 5 Stunden überschritten wurde, soll der Patient bis zum nächsten regulären Einnahmezeitpunkt warten und dann die nächste Dosis von Tipranavir und Ritonavir einnehmen. Wenn der reguläre Zeitpunkt für die tägliche Einnahme um weniger als 5 Stunden überschritten wurde, soll der Patient die vergessene Dosis sofort nachholen und zum nächsten regulären Einnahmezeitpunkt die nächste Dosis von Tipranavir und Ritonavir einnehmen.

Leberfunktionsstörung

Tipranavir wird in der Leber verstoffwechselt. Eine Leberfunktionsstörung könnte daher zu einer erhöhten Tipranavir-Exposition und einer Verschlechterung des Sicherheitsprofils führen. Daher soll Aptivus bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) mit Vorsicht und unter verstärkter Überwachung angewendet werden. Aptivus darf bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung

Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder

Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aptivus bei Kindern unter 2 Jahren ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Aptivus Lösung zum Einnehmen in Kombination mit niedrig dosierter Ritonavir Lösung zum Einnehmen soll mit dem Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile des Arzneimittels.
- Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C).
- Gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5).
- Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, da das Risiko eines verminderten Plasmaspiegels und eines verringerten therapeutischen Effekts von Tipranavir besteht (siehe Abschnitt 4.5).
- Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit solchen Wirkstoffen, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A abhängt, und bei denen eine erhöhte Plasmakonzentration mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen einhergeht. Zu diesen Wirkstoffen zählen Antiarrhythmika (wie Amiodaron, Bepridil, Chinidin), Antihistaminika (wie Astemizol, Terfenadin), Mutterkorn-Derivate (wie Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylergonovin), Mittel zur Beeinflussung der gastrointestinalen Motilität (wie Cisaprid), Antipsychotika (wie Pimozid, Sertindol, Quetiapin), Sedativa/Hypnotika (wie Midazolam oral und Triazolam) sowie HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (wie Simvastatin und Lovastatin) (siehe Abschnitt 4.5). Darüber hinaus die Anwendung des α_1 -Adrenozeptor-Antagonisten Alfuzosin sowie von Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie. Weiterhin die Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und solchen Arzneimitteln, deren Clearance in hohem Maße von CYP2D6 abhängt, wie z. B. die Antiarrhythmika Flecainid, Propafenon sowie Metoprolol bei Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.5).
- Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen die gleichzeitige Anwendung von Colchicin und Aptivus/Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aptivus muss zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden, um den therapeutischen Effekt sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.2). Falls Tipranavir nicht korrekt zusammen mit Ritonavir angewendet wird, sind erniedrigte Tipranavir-Plasmaspiegel die Folge, die möglicherweise für den gewünschten antiviralen Effekt nicht ausreichend sind. Die Patienten sind entsprechend zu instruieren.

Aptivus kann weder die HIV-1-Infektion noch AIDS heilen. Bei Patienten, die mit Aptivus oder anderen antiretroviralen Mitteln behandelt werden, können auch weiterhin opportunistische Infektionen und andere Komplikationen der HIV-1-Infektion auftreten.

Obwohl es sich gezeigt hat, dass die erfolgreiche Virussuppression durch eine antiretrovirale Therapie das Risiko einer sexuellen Übertragung erheblich reduziert, kann ein Restrisiko nicht ausgeschlossen werden. Vorsichtsmaßnahmen zur Vermeidung der Übertragung sollten gemäß nationaler Richtlinien getroffen werden.

Umstellung von Aptivus Kapseln auf Lösung zum Einnehmen

Aptivus Kapseln sind nicht gegen die Lösung zum Einnehmen austauschbar. Im Vergleich zu Kapseln ist die Tipranavir-Exposition höher, wenn dieselbe Dosis als Lösung zum Einnehmen angewendet wird. Zudem unterscheidet sich die Zusammensetzung der Lösung zum Einnehmen von der der Kapseln. Insbesondere ist der höhere Vitamin-E-Gehalt der Lösung zum Einnehmen zu beachten. Beide Faktoren können zu einem erhöhten Risiko für Nebenwirkungen (Art, Häufigkeit und/oder Schweregrad) beitragen. Daher sollen Patienten nicht von Aptivus Kapseln auf Aptivus Lösung zum Einnehmen umgestellt werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Umstellung von Aptivus Lösung zum Einnehmen auf Kapseln

Aptivus Lösung zum Einnehmen ist nicht gegen Kapseln austauschbar. Im Vergleich zur Lösung zum Einnehmen ist die Tipranavir-Exposition niedriger, wenn dieselbe Dosis in Form von Kapseln angewendet wird. Jedoch sollten Kinder, die bisher mit Aptivus Lösung zum Einnehmen behandelt worden sind, ab einem Alter von 12 Jahren auf Kapseln umgestellt werden. Dies gilt insbesondere, weil das Sicherheitsprofil der Kapseln vorteilhafter ist. Es ist zu beachten, dass bei der Umstellung von der Lösung zum Einnehmen auf Aptivus Kapseln die Exposition vermindert sein kann. Daher wird empfohlen, das virologische Ansprechen auf die antiretrovirale Behandlung engmaschig zu überwachen, wenn Patienten im Alter von 12 Jahren von Aptivus Lösung zum Einnehmen auf Kapseln umgestellt werden (siehe Abschnitte 5.1 und 5.2).

Lebererkrankungen

Aptivus ist bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse B oder C) kontraindiziert. Gegenwärtig liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir bei Patienten vor, die zugleich mit Hepatitis B oder C infiziert sind. Für Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für schwere und lebensbedrohliche hepatische Nebenwirkungen. Aptivus sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt, und unter verstärkter Überwachung der klinischen und der Labor-Parameter. Falls eine antivirale Begleittherapie gegen Hepatitis B oder C durchgeführt wird, sind die jeweiligen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformationen) für diese Arzneimittel zu beachten.

Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) sollen engmaschig überwacht werden.

Bei Patienten mit einer vorbestehenden Leberdysfunktion, einschließlich chronischer aktiver Hepatitis, treten Leberfunktionsstörungen unter einer Kombinationstherapie häufiger auf. Diese Patienten sollen gemäß den Behandlungsstandards kontrolliert werden. Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung muss Aptivus mit Ritonavir bei Anzeichen einer Verschlechterung der Leberfunktion abgesetzt werden.

Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wurde mit Berichten über klinisch relevante Hepatitis und Leberversagen in Zusammenhang gebracht, darunter einige Fälle mit tödlichem Verlauf. Im Allgemeinen traten diese Ereignisse bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung auf, die zahlreiche Begleitmedikamente einnahmen. Vorsicht ist geboten, wenn Aptivus bei Patienten mit abnormalen Leberenzymwerten oder mit einer Hepatitis in der Anamnese angewendet werden soll. Bei diesen Patienten empfiehlt sich eine verstärkte Überwachung der ALT/AST-Werte.

Bei Patienten mit vorbestehenden AST- oder ALT-Werten über dem 5fachen des oberen Normwertes (5 x ULN) soll eine Behandlung mit Aptivus nicht beginnen, ehe sich die AST/ALT-Werte unter dem 5fachen des oberen Normwertes (< 5 x ULN) stabilisiert haben, sofern nicht der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Die Behandlung mit Aptivus soll abgebrochen werden, wenn die AST- oder ALT-Werte über das 10fache des oberen Normwertes (> 10 x ULN) steigen, oder wenn während der Therapie Anzeichen einer klinisch relevanten Hepatitis auftreten. Wird eine andere Ursache festgestellt (z. B. akute Virushepatitis A, B oder C, Erkrankung der Gallenblase, andere Arzneimittel), kann - nachdem die AST/ALT-Werte des Patienten auf den Ausgangswert zurückgekehrt sind - eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Aptivus erwogen werden.

Überwachung der Leberfunktion

Die Leberwerte sollten vor Behandlungsbeginn sowie 2 und 4 Wochen nach Behandlungsbeginn, dann alle 4 Wochen bis Woche 24, anschließend alle 8 - 12 Wochen überprüft werden. Eine verstärkte Überwachung (d.h. vor Behandlungsbeginn, alle 2 Wochen während der ersten 3 Monate der Therapie, dann monatlich bis Woche 48 und danach alle 8 - 12 Wochen) ist geboten, wenn Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir bei Patienten mit erhöhten AST- oder ALT-Werten, leichter Leberfunktionsstörung, chronischer Hepatitis B oder C, oder vorbestehender Lebererkrankung angewendet wird.

Nicht vorbehandelte Patienten

In einer Studie mit antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten war Tipranavir 500 mg mit Ritonavir 200 mg zweimal täglich gegenüber Lopinavir/Ritonavir mit häufigerem Auftreten signifikanter Erhöhungen der Transaminasen (Grad 3 und 4) verbunden, ohne einen Vorteil hinsichtlich der Wirksamkeit (mit Tendenz zu geringerer Wirksamkeit). Die Studie wurde nach 60 Wochen vorzeitig beendet. Daher darf Tipranavir zusammen mit Ritonavir bei bisher nicht vorbehandelten Patienten nicht angewendet werden.

Nierenfunktionsstörung

Da die renale Clearance von Tipranavir unbedeutend ist, sind bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine erhöhten Plasmaspiegel zu erwarten.

Hämophilie

Es gibt Berichte über vermehrte Blutungen, darunter auch spontane Hautblutungen und Hämarthrosen, bei Patienten mit Hämophilie A und B, die mit Protease-Hemmern behandelt wurden. Manche Patienten erhielten zusätzlich Faktor VIII. In mehr als der Hälfte der gemeldeten Fälle wurde die Behandlung mit Protease-Hemmern fortgesetzt oder nach einer Unterbrechung wieder aufgenommen. Ein Kausalzusammenhang wird angenommen, obwohl die Wirkungsweise nicht geklärt ist. Daher sollen Patienten mit Hämophilie auf die Möglichkeit vermehrter Blutungen hingewiesen werden.

Blutungen

Bei Teilnehmern an den RESIST-Studien, die Aptivus mit Ritonavir erhielten, war das Blutungsrisiko erhöht; nach 24 Wochen lag das relative Risiko bei 1,98 (95 %-Konfidenzintervall: 1,03 - 3,80). Nach 48 Wochen verringerte sich das relative Risiko auf 1,27 (95 %-Konfidenzintervall: 0,76 - 2,12). Ein Muster für das Auftreten von Blutungen war nicht erkennbar und bei den Koagulations-Parametern gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Bedeutung dieser Befunde wird weiter beobachtet.

Sowohl tödliche als auch nicht-tödliche intrakranielle Blutungen wurden bei Patienten berichtet, die Aptivus erhielten. Bei vielen der betroffenen Patienten lagen andere medizinische Umstände vor, oder sie erhielten gleichzeitig andere Arzneimittel, die diese Ereignisse verursacht oder zu ihnen beigetragen haben könnten. In einigen Fällen kann jedoch ein Zusammenhang mit Aptivus nicht ausgeschlossen werden. Bei den Patienten wurde kein bestimmtes Muster von Abweichungen bei den Blut- oder Blutgerinnungsparametern beobachtet, auch nicht vor dem Auftreten einer intrakraniellen Blutung. Daher ist eine Routinemessung der Gerinnungsparameter während der Behandlung mit Aptivus derzeit nicht angezeigt.

Bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung/AIDS - wie sie auch an den klinischen Studien mit Aptivus teilgenommen haben - ist zuvor ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen beobachtet worden.

Bei *in-vitro*-Experimenten wurde festgestellt, dass Tipranavir die Aggregation humaner Thrombozyten in Konzentrationen hemmt, wie sie bei Patienten unter einer Aptivus mit Ritonavir-Behandlung gemessen wurden.

Die gemeinsame Verabreichung von Tipranavir und Vitamin E verstärkte bei Ratten die Blutungsneigung (siehe Abschnitt 5.3).

Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sollte mit besonderer Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die ein erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund von Traumen, Operationen oder anderen medizinischen Umständen aufweisen, oder die Arzneimittel erhalten, von denen bekannt ist, dass sie das Blutungsrisiko erhöhen, wie Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulanzen, oder die zusätzlich Vitamin E einnehmen. Es ist darauf zu achten, dass Patienten während der Behandlung mit Aptivus Lösung zum Einnehmen nicht zusätzlich Vitamin E einnehmen.

Gewicht und metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Lipide erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. In klinischen Studien wurde mit Tipranavir/Ritonavir ein höherer Anstieg der Blutlipide beobachtet als mit Vergleichspräparaten (andere Protease-Hemmer). Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Immunrekonstitutionssyndrom

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu erstzunehmenden klinischen Beeinträchtigungen oder einer Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumocystis-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Außerdem wurde in klinischen Prüfungen mit Aptivus in

Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Reaktivierung von Herpes simplex oder Herpes zoster beobachtet.

In Folge einer Immun-Reaktivierung wurden außerdem Autoimmunerkrankungen (z. B. Morbus Basedow) beobachtet. Der berichtete Zeitraum bis zum Auftreten der Autoimmunerkrankungen variierte stark und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Hautausschlag

Bei Patienten, die Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir erhielten, wurden leichte bis mittelgradige Hautausschläge berichtet, darunter Urtikaria, makulopapulöses Exanthem und Photosensibilität. In den Phase-III-Prüfungen wurden bis Woche 48 bei 15,5 % der Männer und 20,5 % der Frauen, die Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir erhielten, verschiedenartige Hautausschläge beobachtet. In einer klinischen Prüfung zu Arzneimittelwechselwirkungen erhielten gesunde Probandinnen eine Einzeldosis Ethinylestradiol und anschließend Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir; bei 33 % der Probandinnen entwickelte sich ein Hautausschlag. Ausschläge begleitet von Gelenkschmerzen oder Gelenksteifigkeit, von Engegefühl im Rachen oder von generalisiertem Pruritus wurden sowohl bei Männern als auch bei Frauen berichtet, die Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir erhielten. In der klinischen Studie mit Kindern traten Hautausschläge (alle Schweregrade, alle Ursachen) während der Behandlung über 48 Wochen häufiger auf als bei erwachsenen Patienten.

Osteonekrose

Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenksbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Wechselwirkungen

Das Wechselwirkungsprofil von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist komplex. Die Einzelheiten der bekannten und vermuteten Mechanismen für das Wechselwirkungsprofil von Tipranavir sind beschrieben (siehe Abschnitt 4.5).

Abacavir und Zidovudin

Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Zidovudin oder Abacavir führt zu einem signifikanten Abfall der Plasmakonzentration dieser nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI). Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Zidovudin oder Abacavir und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht empfohlen, es sei denn, dass andere verfügbare NRTIs nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 4.5).

Protease-Hemmer

Eine gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit den Protease-Hemmern Amprenavir, Lopinavir oder Saquinavir (jeweils in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir) im Rahmen eines doppelt-geboosterten Regimes führt zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentration dieser Protease-Hemmer. Eine signifikante Abnahme der Plasmakonzentrationen von Atazanavir und eine deutliche Zunahme der Tipranavir- und Ritonavir-Konzentrationen wurden bei Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit Atazanavir beobachtet (siehe Abschnitt 4.5). Gegenwärtig ist nicht bekannt, ob Wechselwirkungen von Tipranavir, in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir, mit anderen Protease-Hemmern als den oben genannten auftreten können. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und anderen Protease-Hemmern nicht empfohlen.

Orale Kontrazeptiva und Östrogene

Da der Ethinylestradiol-Spiegel vermindert wird, wird die Anwendung zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht empfohlen. Wenn Östrogen-haltige orale Kontrazeptiva zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden, sind alternative oder zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen angezeigt (siehe Abschnitt 4.5). Patientinnen, die Östrogene zur Hormonersatztherapie einnehmen, sind klinisch auf Anzeichen eines Östrogenmangels zu überwachen. Bei Frauen, die Östrogene einnehmen, kann ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines nicht schwerwiegenden Hautausschlages bestehen.

Antikonvulsiva

Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin sollten mit besonderer Vorsicht verschrieben werden. Bei gleichzeitiger Anwendung kann die Wirksamkeit von Aptivus wegen erniedrigter Tipranavir-Plasmakonzentrationen verringert sein.

Halofantrin/Lumefantrin

Wegen des Stoffwechselprofils und des inhärenten Risikos, Torsades de pointes auszulösen, wird die gleichzeitige Anwendung von Halofantrin oder Lumefantrin und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht empfohlen.

Fluticason

Die gleichzeitige Anwendung von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Fluticason oder anderen Glucocorticoiden, die durch CYP3A4 verstoffwechselt werden, wird nicht empfohlen, es sei denn der mögliche Nutzen überwiegt die Risiken der systemischen Corticosteroid-Wirkungen (einschließlich Cushing-Syndrom und Nebennierenrinden-Suppression; siehe Abschnitt 4.5).

Atorvastatin

Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir erhöht die Plasmakonzentration von Atorvastatin (siehe Abschnitt 4.5). Diese Kombination wird nicht empfohlen. Andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer wie z. B. Pravastatin, Fluvastatin oder Rosuvastatin sind in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.5). Falls Atorvastatin für den Patienten unverzichtbar sein sollte, sollte mit der niedrigsten Dosis begonnen werden; eine sorgfältige Überwachung ist notwendig.

Omeprazol und andere Protonenpumpen-Hemmer

Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus mit Ritonavir mit Omeprazol, Esomeprazol oder anderen Protonenpumpen-Hemmern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Colchicin

Bei Patienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion wird bei gleichzeitiger Anwendung eine Dosisreduktion bzw. Unterbrechung der Anwendung von Colchicin empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Salmeterol

Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Bosentan

Aufgrund der ausgeprägten Lebertoxizität von Bosentan sowie einer möglichen Erhöhung der Lebertoxizität von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird diese Kombination nicht empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Wechselwirkungsprofil von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist komplex. Es erfordert erhöhte Vorsicht, insbesondere bei Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Stoffwechselprofil von Tipranavir

Tipranavir ist ein Substrat, ein Aktivator und ein Hemmstoff von Cytochrom P450 CYP3A. Bei Anwendung in Kombination mit Ritonavir in der empfohlenen Dosierung (siehe Abschnitt 4.2) resultiert insgesamt eine Hemmung von P450 CYP3A. Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Wirkstoffen, die bevorzugt durch CYP3A verstoffwechselt werden, kann zu Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Tipranavir oder dieser anderen Wirkstoffe führen und möglicherweise deren therapeutische Effekte und Nebenwirkungen verändern (siehe unten, Liste und Details zu den betroffenen Wirkstoffen). Wirkstoffe, die speziell aufgrund des erwarteten Ausmaßes von Wechselwirkungen und ihres Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen kontraindiziert sind, sind im Folgenden detailliert dargestellt sowie in Abschnitt 4.3 aufgelistet.

Mit 16 gesunden Probanden wurde eine „Cocktail“-Studie mit Tipranavir 500 mg mit Ritonavir 200 mg Kapseln zweimal täglich über 10 Tage durchgeführt, um den Gesamteffekt auf die Aktivität von CYP1A2 (bestimmt mit Coffein), CYP2C9 (mit Warfarin) und CYP2D6 (mit Dextromethorphan) in der Leber, sowie von CYP3A4 (mit Midazolam) und P-Glycoprotein (P-gp) (mit Digoxin) in Darm und Leber zu bestimmen. Im Steady-state ergab sich eine signifikante Induktion des CYP1A2 und eine leichte Induktion des CYP2C9. CYP2D6 sowie CYP3A4 (in Leber und Darm) wurden stark gehemmt. Die Aktivität des P-gp war nach der ersten Dosis signifikant gehemmt, im Steady-state zeigte sich jedoch eine leichte Induktion. Daraus abgeleitete Empfehlungen für die Praxis sind nachfolgend aufgeführt. Diese Studie wurde auch mit Aptivus Lösung zum Einnehmen 500 mg mit Ritonavir 200 mg durchgeführt und wies dieselben Wechselwirkungen an Cytochrom P450 und P-gp auf wie Aptivus Kapseln 500 mg mit Ritonavir 200 mg. Aufgrund der Ergebnisse dieser Studie ist anzunehmen, dass Aptivus Lösung zum Einnehmen ein den Kapseln vergleichbares Wechselwirkungsprofil hat.

Untersuchungen an menschlichen Lebermikrosomen weisen darauf hin, dass Tipranavir ein Hemmstoff von CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 ist. Weil auch Ritonavir ein Hemmstoff von CYP2D6 ist, besteht der Gesamteffekt von Tipranavir mit Ritonavir wahrscheinlich in einer CYP2D6-Hemmung. Daten aus einer Voruntersuchung deuten auf folgenden Gesamteffekt von Tipranavir mit Ritonavir auf CYP1A2, CYP2C9 und CYP2C19 in vivo hin: Induzierendes Potenzial von Tipranavir mit Ritonavir auf CYP1A2 und in geringerem Ausmaß auf CYP2C9 und P-gp nach mehrtägiger Behandlung. Es ist nicht geklärt, ob Glucuronosyltransferasen durch Tipranavir gehemmt oder aktiviert werden.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Tipranavir sowohl Substrat als auch Hemmstoff des P-Glycoproteins (P-gp) ist.

Es ist schwierig, den Gesamteffekt von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir auf die orale Bioverfügbarkeit und auf die Plasmakonzentration von Wirkstoffen vorherzusagen, die sowohl Substrate von CYP3A als auch von P-gp sind. Der Gesamteffekt variiert in Abhängigkeit von der relativen Affinität des gleichzeitig angewendeten Wirkstoffes zu CYP3A bzw. P-gp und dem Ausmaß des intestinalen First-pass-Metabolismus bzw. Efflux.

Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus und Wirkstoffen, die CYP3A und/oder P-gp induzieren, kann die Tipranavir-Konzentration herabsetzen und den therapeutischen Effekt verringern (siehe unten, Liste und Details zu den betroffenen Wirkstoffen). Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus und Arzneimitteln, die P-gp hemmen, kann die Tipranavir-Plasmakonzentration erhöhen.

Bekannte und theoretisch mögliche Wechselwirkungen mit ausgewählten antiretroviralen und weiteren Arzneimitteln sind in der folgenden Tabelle angeführt.

Übersicht Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Aptivus und gleichzeitig angewendeten weiteren Arzneimitteln sind in der folgenden Tabelle angeführt („↑“ = Anstieg; „↓“ = Abfall; „↔“ = keine Veränderung).

Wenn nicht anders angegeben, wurden die unten genannten Studien mit der empfohlenen Dosierung von Aptivus mit Ritonavir (500/200 mg 2 x täglich) durchgeführt. Einige pharmakokinetische Wechselwirkungsstudien wurden nicht mit dieser empfohlenen Dosierung durchgeführt. Dennoch können die Ergebnisse in vielen Fällen auf die empfohlene Dosierung extrapoliert werden, da die verwendeten Dosen (z. B. Tipranavir/Ritonavir 500/100 mg oder 750/200 mg) zur maximalen hepatischen Enzyminduktion oder -hemmung führen und den empfohlenen Dosierungsbereich von Aptivus mit Ritonavir einschließen.

Wirkstoffe nach Therapiegebiet	Wechselwirkungen (Änderungen des geometrischen Mittelwertes in %)	Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Anwendung
Antiinfektiva		
Antiretrovirale Wirkstoffe		
Nukleosidische und nukleotidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI)		
Nukleosid- und Nukleotid-Analoga haben keinen signifikanten Einfluss auf das P450-Enzymsystem, daher ist keine Dosisanpassung von Aptivus bei gleichzeitiger Anwendung mit diesen Wirkstoffen erforderlich.		
Abacavir 300 mg 2 x täglich (Tipranavir/Ritonavir 750/100 mg 2 x täglich)	Abacavir C_{max} ↓ 46 % Abacavir AUC ↓ 36 % Die klinische Relevanz der Befunde ist unklar, die Wirksamkeit von Abacavir könnte jedoch vermindert sein. Der Mechanismus ist unbekannt.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Abacavir wird nicht empfohlen, es sei denn, dass andere verfügbare NRTIs nicht geeignet sind. In einem solchen Fall kann für Abacavir keine Dosisanpassung empfohlen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Didanosin 200 mg 2 x täglich (≥ 60 kg) bzw. 125 mg 2 x täglich (< 60 kg) (Tipranavir/Ritonavir 250/200 mg 2 x täglich) (Tipranavir/Ritonavir 750/100 mg 2 x täglich)	Didanosin C_{max} ↓ 43 % Didanosin AUC ↓ 33 % Didanosin C_{max} ↓ 24 % Didanosin AUC ↔ Die klinische Relevanz der erniedrigten Didanosin-Konzentration ist unklar. Der Mechanismus ist unbekannt.	Die Einnahme von magensaftresistentem Didanosin soll in einem Abstand von mindestens 2 Stunden zu Aptivus Weichkapseln in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir erfolgen, um Inkompatibilitäten zu vermeiden.
Emtricitabin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Potenzielle Wechselwirkungen mit renalen Transporterproteinen können nicht vollständig ausgeschlossen werden.	Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei gleichzeitiger Anwendung von Emtricitabin und Aptivus/Ritonavir ist vor Beginn der gleichzeitigen Anwendung die Nierenfunktion zu kontrollieren.

Lamivudin 150 mg 2 x täglich (Tipranavir/Ritonavir 750/100 mg 2 x täglich)	Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen wurden nicht beobachtet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Stavudin 40 mg 2 x täglich (> 60 kg) 30 mg 2 x täglich (< 60 kg) (Tipranavir/Ritonavir 750/100 mg 2 x täglich)	Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen wurden nicht beobachtet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Zidovudin 300 mg 2 x täglich (Tipranavir/Ritonavir 750/100 mg 2 x täglich)	Zidovudin C_{max} ↓ 49 % Zidovudin AUC ↓ 36 % Die klinische Relevanz der Befunde ist unklar, die Wirksamkeit von Zidovudin könnte jedoch vermindert sein. Der Mechanismus ist unbekannt.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Zidovudin wird nicht empfohlen, es sei denn, dass andere verfügbare NRTIs nicht geeignet sind. In einem solchen Fall kann für Zidovudin keine Dosisanpassung empfohlen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Tenofovir 300 mg 1 x täglich (Tipranavir/Ritonavir 750/200 mg 2 x täglich)	Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen wurden nicht beobachtet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg 1 x täglich	Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen wurden nicht beobachtet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Etravirin	Etravirin C_{max} ↓ 71 % Etravirin AUC ↓ 76 % Etravirin C_{min} ↓ 82 % Die gleichzeitige Anwendung mit Aptivus/Ritonavir führte zu einer verringerten Etravirin-Exposition, die das virologische Ansprechen auf Etravirin erheblich beeinträchtigen könnte.	Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin und Aptivus/Ritonavir wird nicht empfohlen.

<p>Nevirapin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Begrenzte Daten aus einer Phase-IIa-Studie mit HIV-infizierten Patienten deuten darauf hin, dass keine bedeutsamen Wechselwirkungen zwischen Nevirapin und Tipranavir/Ritonavir zu erwarten sind. Außerdem traten in einer Studie mit Tipranavir/Ritonavir und einem anderen NNRTI (Efavirenz) keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen auf (siehe oben).</p>	<p>Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.</p>
<p>Rilpivirin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Es ist beobachtet worden, dass die gleichzeitige Anwendung von Rilpivirin und verschiedenen Ritonavir-geboosterten Protease-Hemmern zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Rilpivirin führt.</p>	<p>Eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen von Rilpivirin-assoziiierter Toxizität und möglicherweise auch eine Anpassung der Rilpivirin-Dosis werden bei gleichzeitiger Anwendung von Aptivus/Ritonavir empfohlen.</p>
<p>Protease-Hemmer (PI)</p>		
<p>Nach den derzeit gültigen Behandlungsrichtlinien wird eine Doppelbehandlung mit Protease-Hemmern generell nicht empfohlen.</p>		
<p>Amprenavir/Ritonavir 600/100 mg 2 x täglich</p>	<p>Amprenavir C_{max} ↓ 39 % Amprenavir AUC ↓ 44 % Amprenavir C_{min} ↓ 55 %</p> <p>Die klinische Relevanz der erniedrigten Amprenavir-Konzentration ist unklar.</p> <p>Der Mechanismus ist unbekannt.</p>	<p>Die Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit Amprenavir/Ritonavir wird nicht empfohlen. Falls die Kombinationsbehandlung dennoch notwendig sein sollte, ist eine Überwachung des Amprenavir-Plasmaspiegels unbedingt anzuraten (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg 1 x täglich (Tipranavir/Ritonavir 500/100 mg 2 x täglich)</p>	<p>Atazanavir C_{max} ↓ 57 % Atazanavir AUC ↓ 68 % Atazanavir C_{min} ↓ 81 %</p> <p>Der Mechanismus ist unbekannt.</p> <p>Tipranavir C_{max} ↑ 8 % Tipranavir AUC ↑ 20 % Tipranavir C_{min} ↑ 75 %</p> <p>Atazanavir/Ritonavir hemmt CYP3A4. Tipranavir mit Ritonavir induziert CYP3A.</p>	<p>Die Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit Atazanavir/Ritonavir wird nicht empfohlen. Falls die Kombinationsbehandlung dennoch notwendig sein sollte, ist eine engmaschige Überwachung der Sicherheit von Tipranavir und eine Überwachung des Atazanavir-Plasmaspiegels unbedingt anzuraten (siehe Abschnitt 4.4).</p>

<p>Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg 2 x täglich</p>	<p>Lopinavir C_{max} ↓ 47 % Lopinavir AUC ↓ 55 % Lopinavir C_{min} ↓ 70 %</p> <p>Die klinische Relevanz der erniedrigten Lopinavir-Konzentration ist unklar.</p> <p>Der Mechanismus ist unbekannt.</p>	<p>Die Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit Lopinavir/Ritonavir wird nicht empfohlen. Falls die Kombinationsbehandlung dennoch notwendig sein sollte, ist eine Überwachung des Lopinavir-Plasmaspiegels unbedingt anzuraten (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>Saquinavir/Ritonavir 600/100 mg 1 x täglich</p>	<p>Saquinavir C_{max} ↓ 70 % Saquinavir AUC ↓ 76 % Saquinavir C_{min} ↓ 82 %</p> <p>Die klinische Relevanz der erniedrigten Saquinavir-Konzentration ist unklar.</p> <p>Der Mechanismus ist unbekannt.</p>	<p>Die Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit Saquinavir/Ritonavir wird nicht empfohlen. Falls die Kombinationsbehandlung dennoch notwendig sein sollte, ist eine Überwachung des Saquinavir-Plasmaspiegels unbedingt anzuraten (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>Andere Protease-Hemmer</p>	<p>Es gibt gegenwärtig keine Daten zu Wechselwirkungen zwischen Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und anderen als den oben genannten Protease-Hemmern.</p>	<p>Die Anwendung zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>Fusions-Hemmer</p>		
<p>Enfuvirtid Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>In Studien, in denen Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir mit oder ohne Enfuvirtid angewendet wurde, wurde beobachtet, dass im Steady-state der Plasma-Talspiegel von Tipranavir bei Patienten, die Enfuvirtid erhielten, um 45 % höher lag als bei Patienten, die kein Enfuvirtid erhielten. Zu AUC und C_{max} gibt es keine Informationen. Eine pharmakokinetische Wechselwirkung ist aus mechanistischen Überlegungen nicht zu erwarten, und die erwähnte Wechselwirkung wurde nicht in einer kontrollierten Wechselwirkungsstudie überprüft.</p>	<p>Die klinische Bedeutung dieser Befunde, besonders hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Tipranavir mit Ritonavir, ist nicht bekannt. Die klinischen Daten aus den RESIST-Studien deuten jedenfalls nicht auf eine signifikante Änderung des Sicherheitsprofils hin, wenn Tipranavir mit Ritonavir mit Enfuvirtid kombiniert wird, im Vergleich zu einer Anwendung von Tipranavir mit Ritonavir ohne Enfuvirtid.</p>

Integrase-Inhibitoren		
<p>Raltegravir 400 mg 2 x täglich</p>	<p>Raltegravir $C_{max} \leftrightarrow$ Raltegravir $AUC_{0-12} \leftrightarrow$ Raltegravir $C_{12} \downarrow 45 \%$</p> <p>Trotz einer Verringerung des C_{12}-Wertes auf nahezu die Hälfte, zeigten vorhergehende klinische Studien mit dieser Kombination keine Verminderung der Wirkung.</p> <p>Als Wirkmechanismus wird die Induktion von Glukuronyltransferase durch Tipranavir/Ritonavir angenommen.</p>	<p>Eine spezielle Dosisanpassung wird nicht empfohlen.</p>
Pharmakokinetische Verstärkung		
<p>Cobicistat und cobicistathaltige Präparate</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung ist sowohl die Tipranavir- als auch die Cobicistat-Exposition deutlich niedriger als die Tipranavir-Exposition bei Boosterung mit niedrig dosiertem Ritonavir.</p>	<p>Aptivus/Ritonavir soll nicht gleichzeitig mit Cobicistat oder cobicistathaltigen Präparaten angewendet werden.</p>
Anti-HCV-Wirkstoffe		
<p>Boceprevir Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>In einer pharmakokinetischen Studie mit gesunden Probanden verringerte Boceprevir die Exposition von Ritonavir und verschiedenen Ritonavir-geboosterten Protease-Hemmern. Die Boceprevir-Exposition war vermindert, wenn gleichzeitig Ritonavir-geboostertes Lopinavir oder Ritonavir-geboostertes Darunavir angewendet wurde. Diese Wechselwirkungen zwischen den Arzneimitteln können bei gleichzeitiger Anwendung die Wirksamkeit der HIV-Protease-Hemmer und/oder die von Boceprevir beeinträchtigen.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Boceprevir und Aptivus/Ritonavir wird nicht empfohlen.</p>

<p>Telaprevir Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Telaprevir wird in der Leber durch CYP3A metabolisiert und ist ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp), aber auch andere Enzyme können an seinem Abbau beteiligt sein. Wenn Aptivus/Ritonavir gleichzeitig mit Telaprevir angewendet wird, könnte eine Ab- oder Zunahme der Telaprevir-Exposition zu erwarten sein. Telaprevir übt eine nicht einheitliche Wirkung auf die Plasmaspiegel Ritonavir-geboosterter Protease-Hemmer aus, je nach betroffenem Protease-Hemmer. Eine Beeinflussung auch der Aptivus-Exposition kann daher nicht ausgeschlossen werden.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Telaprevir und Aptivus/Ritonavir wird nicht empfohlen.</p>
<p>Antimykotika</p>		
<p>Fluconazol 200 mg 1 x täglich (Tag 1), dann 100 mg 1 x täglich</p>	<p>Fluconazol ↔ Tipranavir C_{max} ↑ 32 % Tipranavir AUC ↑ 50 % Tipranavir C_{min} ↑ 69 % Der Mechanismus ist unbekannt.</p>	<p>Dosisanpassungen werden nicht empfohlen. Eine Fluconazol-Dosis von mehr als 200 mg/Tag wird nicht empfohlen.</p>
<p>Itraconazol Ketoconazol Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Itraconazol und Ketoconazol erhöht. Aufgrund theoretischer Überlegungen könnte sich bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol oder Ketoconazol die Tipranavir- oder Ritonavir-Konzentration erhöhen.</p>	<p>Bei der Anwendung von Itraconazol oder Ketoconazol ist Vorsicht geboten (Dosen von mehr als 200 mg/Tag werden nicht empfohlen).</p>
<p>Voriconazol Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Da multiple CYP-Isoenzymssysteme am Metabolismus von Voriconazol beteiligt sind, ist es schwierig, mögliche Wechselwirkungen mit Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir vorherzusagen.</p>	<p>Aufgrund der bekannten Wechselwirkung zwischen Voriconazol und niedrig dosiertem Ritonavir (siehe die Produktinformation zu Voriconazol) soll eine gleichzeitige Anwendung von Tipranavir/Ritonavir und Voriconazol vermieden werden, sofern nicht die Nutzen-Risiko-Abschätzung die Anwendung von Voriconazol rechtfertigt.</p>

Arzneimittel zur Behandlung von Gicht		
<p>Colchicin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Aufgrund theoretischer Überlegungen ist infolge der Hemmung von P-gp und CYP3A durch Tipranavir/Ritonavir zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Colchicin erhöht. Aber auch eine Abnahme der Colchicinkonzentration kann nicht ausgeschlossen werden, da sowohl Tipranavir als auch Ritonavir ein enzyminduzierendes Potenzial gegenüber CYP3A und P-gp zeigen.</p> <p>Colchicin ist ein Substrat von CYP3A4 sowie P-gp (ein intestinales Effluxtransportsystem).</p>	<p>Bei Patienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion wird eine Dosisreduktion bzw. Unterbrechung der Anwendung von Colchicin empfohlen, wenn die Anwendung von Aptivus/Ritonavir erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, die bereits mit Aptivus/Ritonavir behandelt werden, ist die gleichzeitige Anwendung von Colchicin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).</p>
Antibiotika		
<p>Clarithromycin 500 mg 2 x täglich</p>	<p>Clarithromycin C_{max} ↔ Clarithromycin AUC ↑ 19 % Clarithromycin C_{min} ↑ 68 %</p> <p>14-OH-Clarithromycin C_{max} ↓ 97 % 14-OH-Clarithromycin AUC ↓ 97 % 14-OH-Clarithromycin C_{min} ↓ 95 %</p> <p>Tipranavir C_{max} ↑ 40 % Tipranavir AUC ↑ 66 % Tipranavir C_{min} ↑ 100 %</p> <p>Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4 und Clarithromycin hemmt P-gp (ein intestinales Effluxtransportsystem).</p>	<p>Während die Veränderungen der Clarithromycin-Werte nicht als klinisch relevant angesehen werden, ist die Verringerung der AUC des 14-Hydroxy-Metaboliten im Rahmen der Behandlung von Haemophilus-influenzae-Infektionen zu beachten. Bei diesen Infektionen ist hauptsächlich der 14-Hydroxy-Metabolit wirksam. Der Anstieg der C_{min} von Tipranavir ist möglicherweise klinisch relevant. Patienten, die Clarithromycin in höherer Dosierung als 500 mg 2 x täglich einnehmen, sind sorgfältig auf Anzeichen einer Clarithromycin- und Tipranavir-Toxizität zu überwachen. Für Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ist eine Anpassung der Dosis zu erwägen (siehe die Produktinformationen zu Clarithromycin und zu Ritonavir).</p>

<p>Rifabutin 150 mg 1 x täglich</p>	<p>Rifabutin C_{max} ↑ 70 % Rifabutin AUC ↑ 190 % Rifabutin C_{min} ↑ 114 %</p> <p>25-O-Desacetylrifabutin C_{max} ↑ 3,2fach 25-O-Desacetylrifabutin AUC ↑ 21fach 25-O-Desacetylrifabutin C_{min} ↑ 7,8fach</p> <p>Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.</p> <p>Es wurde keine klinisch bedeutsame Änderung der pharmakokinetischen Parameter von Tipranavir beobachtet.</p>	<p>Es wird eine Reduzierung der üblichen Rifabutin-Dosis von 300 mg/Tag um mindestens 75 % empfohlen (d.h. 150 mg/Tag an jedem zweiten Tag oder dreimal in der Woche). Patienten, die Rifabutin zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir anwenden, sind hinsichtlich des Auftretens von Rifabutin-assoziierten Nebenwirkungen engmaschig zu überwachen. Eine weitere Dosisreduktion kann notwendig sein.</p>
<p>Rifampicin</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Protease-Hemmern und Rifampicin wird die Konzentration der Protease-Hemmer deutlich vermindert. Für Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist zu erwarten, dass eine gleichzeitige Anwendung von Rifampicin einen suboptimalen Tipranavir-Spiegel zur Folge hat. Dies kann zum Verlust des virologischen Ansprechens und zu möglicher Tipranavir-Resistenz führen.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Rifampicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Andere Wirkstoffe gegen Mykobakterien wie z. B. Rifabutin sind in Betracht zu ziehen.</p>
<p>Antimalariamittel</p>		
<p>Halofantrin Lumefantrin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Halofantrin und Lumefantrin erhöht.</p> <p>Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.</p>	<p>Aufgrund des Stoffwechselprofils und des inhärenten Risikos, Torsades de pointes auszulösen, wird die gleichzeitige Anwendung von Halofantrin oder Lumefantrin und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p>

Antikonvulsiva		
<p>Carbamazepin 200 mg 2 x täglich</p>	<p>Carbamazepin total* C_{max} ↑ 13 % Carbamazepin total* AUC ↑ 16 % Carbamazepin total* C_{min} ↑ 23 %</p> <p>*Carbamazepin total = Summe Carbamazepin + Epoxy-Carbamazepin (beide pharmakologisch aktiv).</p> <p>Klinische Auswirkungen einer Erhöhung der pharmakokinetischen Parameter von Carbamazepin gesamt sind nicht zu erwarten.</p> <p>Tipranavir C_{min} ↓ 61 % (verglichen mit historischen Daten)</p> <p>Die Verminderung der Tipranavir-Konzentration könnte zu verminderter Wirksamkeit führen.</p> <p>Carbamazepin induziert CYP3A4.</p>	<p>Carbamazepin sollte nur mit Vorsicht zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden. Höhere Carbamazepin-Dosen (> 200 mg) könnten die Tipranavir-Plasmakonzentration noch weiter vermindern (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>Phenobarbital Phenytoin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Phenobarbital und Phenytoin induzieren CYP3A4.</p>	<p>Phenobarbital und Phenytoin sollten nur mit Vorsicht zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).</p>
Spasmolytika		
<p>Tolterodin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Tolterodin erhöht.</p> <p>Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4 und CYP2D6.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.</p>
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten		
<p>Bosentan</p>	<p>Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Bosentan erhöht.</p> <p>Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).</p>

HMG-CoA-Reduktase-Hemmer		
<p>Atorvastatin 10 mg 1 x täglich</p>	<p>Atorvastatin $C_{\max}$ ↑ 8,6fach Atorvastatin AUC ↑ 9,4fach Atorvastatin $C_{\min}$ ↑ 5,2fach</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.</p>	<p>Eine gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen. Andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer wie z. B. Pravastatin, Fluvastatin oder Rosuvastatin sind in Betracht zu ziehen (siehe auch Abschnitt 4.4 und die nachfolgenden Angaben zu Rosuvastatin und Pravastatin). In Fällen, in denen eine gleichzeitige Anwendung unumgänglich ist, ist eine Atorvastatindosis von 10 mg täglich nicht zu überschreiten. Es wird empfohlen, mit der niedrigsten möglichen Dosierung zu beginnen, und eine engmaschige klinische Überwachung ist erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).</p>
<p>Rosuvastatin 10 mg 1 x täglich</p>	<p>Rosuvastatin $C_{\max}$ ↑ 123 % Rosuvastatin AUC ↑ 37 % Rosuvastatin $C_{\min}$ ↑ 6 %</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Der Mechanismus ist unbekannt.</p>	<p>Eine gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Rosuvastatin soll mit der niedrigsten Rosuvastatin-Dosis (5 mg/Tag) beginnen. Die anschließende Auftitration bis zum Ansprechen auf die Behandlung soll mit sorgfältiger klinischer Überwachung auf Rosuvastatin-assoziierten Nebenwirkungen einhergehen, wie in der Produktinformation zu Rosuvastatin beschrieben.</p>
<p>Pravastatin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Aufgrund vergleichbarer Stoffwechselwege bei Pravastatin und Rosuvastatin könnte Tipranavir/Ritonavir den Plasmaspiegel von Pravastatin erhöhen.</p> <p>Der Mechanismus ist unbekannt.</p>	<p>Eine gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Pravastatin soll mit der niedrigsten Pravastatin-Dosis (10 mg/Tag) beginnen. Die anschließende Auftitration bis zum Ansprechen auf die Behandlung soll mit sorgfältiger klinischer Überwachung auf Pravastatin-assoziierten Nebenwirkungen einhergehen, wie in der Produktinformation zu Pravastatin beschrieben.</p>

<p>Simvastatin Lovastatin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Die HMG-CoA-Reduktase-Hemmer Simvastatin und Lovastatin werden in hohem Maße durch CYP3A verstoffwechselt.</p>	<p>Eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin oder Lovastatin und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert, da ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Myopathien einschließlich Rhabdomyolyse besteht (siehe Abschnitt 4.3).</p>
<p>Pflanzliche Arzneimittel</p>		
<p>Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Die Plasmakonzentration von Tipranavir kann vermindert sein, wenn gleichzeitig das pflanzliche Arzneimittel Johanniskraut (<i>Hypericum perforatum</i>) angewendet wird. Dies ist auf die Aktivierung von metabolisierenden Enzymen durch Johanniskraut zurückzuführen.</p>	<p>Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten, dürfen nicht zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Johanniskraut sind deutlich verminderte Tipranavir- und Ritonavir-Konzentrationen zu erwarten. Dies kann einen suboptimalen Tipranavir-Spiegel mit Verlust des virologischen Ansprechens und möglicher Tipranavir Resistenz zur Folge haben.</p>
<p>Inhalative β-Agonisten</p>		
<p>Salmeterol</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir kann in Verbindung mit Salmeterol zu einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Nebenwirkungen, einschließlich Verlängerung des QT-Intervalls, Palpitationen und Sinustachykardie, führen.</p> <p>Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen.</p>

Orale Kontrazeptiva / Östrogene		
<p>Ethinylestradiol / Norethindron 0,035/1,0 mg 1 x täglich (Tipranavir/Ritonavir 750/200 mg 2 x täglich)</p>	<p>Ethinylestradiol C_{max} ↓ 52 % Ethinylestradiol AUC ↓ 43 %</p> <p>Der Mechanismus ist unbekannt.</p> <p>Norethindron C_{max} ↔ Norethindron AUC ↑ 27 %</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>Die Anwendung zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen. Wenn Östrogen-haltige orale Kontrazeptiva zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden, sind alternative oder zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen angezeigt. Patientinnen, die Östrogene zur Hormonersatztherapie einnehmen, sind klinisch auf Anzeichen eines Östrogenmangels zu überwachen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).</p>
Phosphodiesterase 5 (PDE5)-Inhibitoren		
<p>Sildenafil Vardenafil Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Bei gleichzeitiger Anwendung von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und PDE5-Hemmern ist ein deutlicher Anstieg der PDE5-Konzentration zu erwarten. Dies kann zu vermehrten mit PDE5-Hemmern assoziierten Nebenwirkungen führen, darunter Blutdruckabfall, Sehstörungen und Priapismus.</p> <p>Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.</p>	<p>Besondere Vorsicht ist bei der Verordnung der Phosphodiesterase (PDE5)-Hemmer Sildenafil oder Vardenafil an Patienten geboten, die Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir erhalten.</p> <p>Es wurde keine sichere und wirksame Dosierung bei Anwendung mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ermittelt. Es besteht ein erhöhtes Risiko für PDE5-Hemmer-assoziierte Nebenwirkungen, darunter Sehstörungen, Blutdruckabfall, Priapismus und Synkope.</p> <p>Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus/Ritonavir und Sildenafil, wenn dieses zur Behandlung einer pulmonalen arteriellen Hypertonie eingesetzt wird, ist kontraindiziert.</p>

<p>Tadalafil 10 mg 1 x täglich</p>	<p>Tadalafil Startdosis C_{max} ↓ 22 % Tadalafil Startdosis AUC ↑ 133 %</p> <p>Tipranavir mit Ritonavir hemmt und induziert CYP3A4.</p> <p>Tadalafil Steady-state C_{max} ↓ 30 % Tadalafil Steady-state AUC ↔</p> <p>Es wurde keine klinisch bedeutsame Änderung der pharmakokinetischen Parameter von Tipranavir beobachtet.</p>	<p>Es wird empfohlen, Tadalafil erst nach zumindest 7-tägiger Behandlung mit Aptivus mit Ritonavir zu verschreiben.</p> <p>Es wurde keine sichere und wirksame Dosierung bei Anwendung mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ermittelt. Es besteht ein erhöhtes Risiko für PDE5-Hemmer-assoziierte Nebenwirkungen, darunter Sehstörungen, Blutdruckabfall, Priapismus und Synkope.</p>
<p>Narko-Analgetika</p>		
<p>Methadon 5 mg 1 x täglich</p>	<p>Methadon C_{max} ↓ 55 % Methadon AUC ↓ 53 % Methadon C_{min} ↓ 50 %</p> <p>R-Methadon C_{max} ↓ 46 % R-Methadon AUC ↓ 48 %</p> <p>S-Methadon C_{max} ↓ 62 % S-Methadon AUC ↓ 63 %</p> <p>Der Mechanismus ist unbekannt.</p>	<p>Die Patienten sind im Hinblick auf ein Opiatentzugssyndrom zu überwachen. Eine Erhöhung der Methadon-Dosis kann notwendig sein.</p>
<p>Meperidin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Bei der Anwendung von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sind eine verminderte Meperidin-Konzentration und eine erhöhte Konzentration des Metaboliten Normeperidin zu erwarten.</p>	<p>Eine Dosissteigerung und Langzeitanwendung von Meperidin zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen, da die Konzentration des Metaboliten Normeperidin zunimmt. Normeperidin wirkt sowohl analgetisch als auch stimulatorisch auf das ZNS (z. B. Krampfanfälle).</p>
<p>Buprenorphin/Naloxon</p>	<p>Buprenorphin ↔</p> <p>Norbuprenorphin AUC ↓ 79 % Norbuprenorphin C_{max} ↓ 80 % Norbuprenorphin C_{min} ↓ 80 %</p>	<p>Aufgrund der Senkung des Plasmaspiegels des aktiven Metaboliten Norbuprenorphin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Buprenorphin/Naloxon die klinische Wirksamkeit von Buprenorphin verringert sein. Daher ist bei den Patienten auf Anzeichen eines Opiatentzugssyndroms zu achten.</p>

Immunsuppressiva		
Ciclosporin Tacrolimus Sirolimus Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Bei Anwendung zusammen mit Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir kann die Konzentration von Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus nicht vorhergesagt werden, da Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir gegensätzliche Effekte auf CYP3A und P-gp hat.	Es wird empfohlen, die Konzentration dieser Arzneimittel häufiger zu überwachen bis sich die Plasmaspiegel stabilisiert haben.
Antikoagulantien		
Warfarin 10 mg 1 x täglich	Startdosis Tipranavir mit Ritonavir: S-Warfarin C_{max} ↔ S-Warfarin AUC ↑ 18 % Steady-state Tipranavir mit Ritonavir: S-Warfarin C_{max} ↓ 17 % S-Warfarin AUC ↓ 12 % Hemmung von CYP2C9 durch die Startdosis Tipranavir mit Ritonavir, gefolgt von einer CYP2C9-Induktion durch Tipranavir mit Ritonavir im Steady-state.	Die Anwendung von Warfarin zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir kann den INR-Wert (International Normalised Ratio) verändern, die Antikoagulation beeinflussen (thrombogene Effekte) oder das Blutungsrisiko erhöhen. Eine engmaschige klinische und biologische (INR-Messung) Überwachung wird empfohlen, wenn Warfarin und Tipranavir kombiniert werden.
Antazida		
Antazida mit Aluminium und Magnesium 1 x täglich	Tipranavir C_{max} ↓ 25 % Tipranavir AUC ↓ 27 % Der Mechanismus ist unbekannt.	Die Einnahme von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir soll in einem Abstand von mindestens 2 Stunden zu Antazida erfolgen.

Protonenpumpen-Hemmer (PPI)		
<p>Omeprazol 40 mg 1 x täglich</p>	<p>Omeprazol C_{max} ↓ 73 % Omeprazol AUC ↓ 70 %</p> <p>Vergleichbare Effekte wurden in Bezug auf das S-Enantiomer, Esomeprazol, beobachtet.</p> <p>Tipranavir mit Ritonavir induziert CYP2C19.</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Omeprazol oder Esomeprazol wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die gleichzeitige Anwendung unvermeidlich ist, kann in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen auf die Therapie sowohl für Omeprazol als auch für Esomeprazol eine Dosiserhöhung in Betracht gezogen werden. Es sind keine Daten verfügbar, die darauf hinweisen, dass eine Dosisanpassung von Omeprazol oder Esomeprazol die beobachtete pharmakokinetische Wechselwirkung ausgleicht. Die Empfehlungen für die maximale Dosierung von Omeprazol oder Esomeprazol sind in der entsprechenden Produktinformation zu finden.</p> <p>Eine Anpassung der Tipranavir mit Ritonavir-Dosis ist nicht erforderlich.</p>
<p>Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Aufgrund der metabolischen Profile von Tipranavir mit Ritonavir und Protonenpumpen-Hemmern sind Wechselwirkungen zu erwarten. Als Ergebnis einer CYP3A4 Hemmung und einer CYP2C19 Induktion durch Tipranavir mit Ritonavir ist eine Vorhersage der zu erwartenden Plasmakonzentrationen von Lansoprazol und Pantoprazol schwierig. Die Rabeprazol-Plasmakonzentration wird möglicherweise aufgrund der Induktion von CYP2C19 durch Tipranavir mit Ritonavir verringert.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Protonenpumpen-Hemmern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die gleichzeitige Anwendung unvermeidlich ist, sollte dies unter engmaschiger klinischer Überwachung erfolgen.</p>
H2-Rezeptor-Antagonisten		
<p>Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.</p>	<p>Es sind keine Daten zu H2-Rezeptor-Antagonisten in Kombination mit Tipranavir und niedrig dosiertem Ritonavir verfügbar.</p>	<p>Ein Anstieg des pH-Wertes im Magen, der aus einer Therapie mit H2-Rezeptor-Antagonisten resultieren könnte, sollte keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Tipranavir haben.</p>

Antiarrhythmika		
Amiodaron Bepridil Chinidin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Amiodaron, Bepridil und Chinidin erhöht. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Amiodaron, Bepridil oder Chinidin ist wegen möglicher schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Flecainid Propafenon Metoprolol (bei Herzinsuffizienz) Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Flecainid, Propafenon und Metoprolol erhöht. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP2D6.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Flecainid, Propafenon oder Metoprolol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antihistaminika		
Astemizol Terfenadin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Astemizol und Terfenadin erhöht. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Astemizol oder Terfenadin ist wegen möglicher schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Mutterkorn-Derivate		
Dihydroergotamin Ergonovin Ergotamin Methylergonovin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin und Methylergonovin erhöht. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin oder Methylergonovin ist wegen möglicher schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Wirkstoffe zur Beeinflussung der gastrointestinalen Motilität		
Cisaprid Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Cisaprid erhöht. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Cisaprid ist wegen möglicher schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Antipsychotika		
Pimozid Sertindol Quetiapin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Pimozid, Sertindol und Quetiapin erhöht. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Pimozid, Sertindol oder Quetiapin ist wegen möglicher schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen, einschließlich Koma, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Sedativa/Hypnotika		
Midazolam 2 mg 1 x täglich (i.v.) Midazolam 5 mg 1 x täglich (p.o.)	Startdosis Tipranavir mit Ritonavir: Midazolam C_{max} ↔ Midazolam AUC ↑ 5,1fach Steady-state Tipranavir mit Ritonavir: Midazolam C_{max} ↓ 13 % Midazolam AUC ↑ 181 % Startdosis Tipranavir mit Ritonavir: Midazolam C_{max} ↑ 5,0fach Midazolam AUC ↑ 27fach Steady-state Tipranavir mit Ritonavir: Midazolam C_{max} ↑ 3,7fach Midazolam AUC ↑ 9,8fach Ritonavir ist ein starker Hemmstoff von CYP3A4 und beeinflusst deshalb Wirkstoffe, die durch dieses Enzym metabolisiert werden.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und oral angewendetem Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn Aptivus mit Ritonavir zusammen mit parenteral angewendetem Midazolam angewendet wird, ist eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen von Atemdepression und/oder verlängerter Sedierung angezeigt. Eine Dosisanpassung ist zu erwägen.
Triazolam Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Triazolam erhöht. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Triazolam ist wegen möglicher schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Nukleosidische DNA-Polymerase-Hemmer		
Valaciclovir 500 mg als Einzeldosis	Die gleichzeitige Anwendung von Valaciclovir und Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir war nicht mit klinisch relevanten pharmakokinetischen Wirkungen assoziiert. Tipranavir ↔ Valaciclovir ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Valaciclovir und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist keine Dosisanpassung erforderlich.

α_1-Adrenozeptor-Antagonisten		
Alfuzosin	<p>Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Alfuzosin die Alfuzosin-Konzentration erhöht und zu Blutdruckabfall führen kann.</p> <p>Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.</p>	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Alfuzosin ist kontraindiziert.
Andere Wirkstoffe		
Theophyllin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	<p>Aufgrund der Daten aus der „Cocktail“-Studie, in der die AUC von Coffein (als CYP1A2-Substrat) um 43 % abfiel, ist zu erwarten, dass Tipranavir mit Ritonavir die Theophyllin-Konzentration vermindert.</p> <p>Tipranavir mit Ritonavir induziert CYP1A2.</p>	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sollte die Theophyllin-Plasmakonzentration während der ersten 2 Wochen überwacht werden. Gegebenenfalls ist die Theophyllin-Dosierung zu erhöhen.
Desipramin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	<p>Es ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Desipramin-Konzentration steigert.</p> <p>Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP2D6.</p>	Es wird empfohlen, die Desipramin-Dosis zu verringern und die Desipramin-Konzentration zu überwachen.
<p>Digoxin 0,25 mg 1 x täglich (i.v.)</p> <p>Digoxin 0,25 mg 1 x täglich (p.o.)</p>	<p>Startdosis Tipranavir mit Ritonavir: Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC ↔</p> <p>Steady-state Tipranavir mit Ritonavir: Digoxin C_{max} ↓ 20 % Digoxin AUC ↔</p> <p>Startdosis Tipranavir mit Ritonavir: Digoxin C_{max} ↑ 93 % Digoxin AUC ↑ 91 %</p> <p>Vorübergehende Hemmung von P-gp durch Tipranavir mit Ritonavir, gefolgt von einer P-gp-Induktion durch Tipranavir mit Ritonavir im Steady-state.</p> <p>Steady-state Tipranavir mit Ritonavir: Digoxin C_{max} ↓ 38 % Digoxin AUC ↔</p>	Es wird empfohlen, die Digoxin-Plasmakonzentration bis zum Erreichen des Steady-state zu überwachen.

<p>Trazodon Wechselwirkungsstudien wurden nur mit Ritonavir durchgeführt.</p>	<p>In einer Pharmakokinetik-Studie an gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir (2 x täglich 200 mg) und einer Einzeldosis Trazodon zu einem erhöhten Trazodon-Plasmaspiegel (AUC 2,4fach erhöht). In dieser Studie wurden nach der gemeinsamen Anwendung von Trazodon und Ritonavir als unerwünschte Ereignisse Übelkeit, Schwindel, Blutdruckabfall und Synkope beobachtet. Jedoch ist nicht bekannt, ob die Kombination Tipranavir mit Ritonavir eine stärkere Erhöhung der Trazodon-Exposition bewirken könnte.</p>	<p>Die Kombination sollte nur mit Vorsicht angewendet werden. Eine Verringerung der Trazodon-Dosis sollte in Betracht gezogen werden.</p>
<p>Bupropion 150 mg 2 x täglich</p>	<p>Bupropion C_{max} ↓ 51 % Bupropion AUC ↓ 56 %</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Der verminderte Bupropion-Plasmaspiegel könnte auf Induktion von CYP2B6 und UDP-Glucuronosyltransferase durch Ritonavir zurückzuführen sein.</p>	<p>Falls die gleichzeitige Anwendung von Bupropion als unvermeidbar angesehen wird, sollte sie unter engmaschiger klinischer Überwachung der Bupropion-Wirkung erfolgen. Trotz der beschriebenen Effekte sollte die empfohlene Bupropion-Dosierung nicht überschritten werden.</p>
<p>Loperamid 16 mg 1 x täglich</p>	<p>Loperamid C_{max} ↓ 61 % Loperamid AUC ↓ 51 %</p> <p>Der Mechanismus ist unbekannt.</p> <p>Tipranavir C_{max} ↔ Tipranavir AUC ↔ Tipranavir C_{min} ↓ 26 %</p>	<p>Eine Studie zu pharmakodynamischen Wechselwirkungen bei gesunden Probanden ergab, dass die Anwendung von Loperamid zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir keine klinisch relevante Änderung der respiratorischen Reaktion auf CO₂ hervorruft. Die klinische Relevanz der verminderten Loperamid-Plasmakonzentration ist nicht bekannt.</p>

<p>Fluticasonpropionat Wechselwirkungsstudien wurden nur mit Ritonavir durchgeführt.</p>	<p>In einer klinischen Prüfung wurde Ritonavir (100 mg Kapseln 2 x täglich) zusammen mit intranasalem Fluticasonpropionat (50 µg 4 x täglich) 7 Tage lang von gesunden Probanden angewendet. Dabei stieg der Fluticasonpropionat-Plasmaspiegel signifikant an, während der Spiegel des körpereigenen Cortisols um ca. 86 % sank (90 %-Konfidenzintervall: 82-89 %). Noch größere Effekte sind bei Inhalation von Fluticasonpropionat zu erwarten. Systemische Corticosteroid-Wirkungen, einschließlich Cushing-Syndrom und Nebennierenrinden-Suppression, sind bei Patienten aufgetreten, die Ritonavir zusammen mit inhalativem oder intranasalem Fluticasonpropionat angewendet haben. Dies könnte auch bei anderen Corticosteroiden auftreten, die von CYP3A verstoffwechselt werden, z. B. Budesonid. Es ist nicht bekannt, ob die Kombination Tipranavir mit Ritonavir einen stärkeren Anstieg der Fluticason-Exposition verursachen könnte.</p>	<p>Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und diesen Glucocorticoiden wird nicht empfohlen, sofern nicht der mögliche Nutzen die Risiken der systemischen Corticosteroid-Wirkungen überwiegt (siehe Abschnitt 4.4). Anzuraten ist eine Dosisreduktion des Glucocorticoids mit gleichzeitiger engmaschiger Überwachung im Hinblick auf lokale und systemische Effekte, oder ein Wechsel zu einem Glucocorticoid, das kein Substrat von CYP3A4 ist (z. B. Beclomethason). Das Absetzen des Glucocorticoids erfordert eine ausschleichende Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum. Die Auswirkungen einer hohen systemischen Fluticason-Exposition auf den Ritonavir-Plasmaspiegel sind noch nicht bekannt.</p>
---	---	---

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Tipranavir beeinträchtigt die Wirkung von oralen Kontrazeptiva. Deshalb sollte während der Behandlung eine andere wirksame und sichere Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Tipranavir bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Tipranavir sollte in der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

In Übereinstimmung mit der Empfehlung für HIV-infizierte Mütter, ihre Säuglinge unter keinen Umständen zu stillen, um das Risiko einer postnatalen HIV-Übertragung zu vermeiden, sollen Mütter abstillen, sobald sie Aptivus erhalten.

Fertilität

Es liegen keine Studien zur Fertilität für Tipranavir vor. Präklinische Studien mit Tipranavir zeigten keine schädliche, unerwünschte Wirkung auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei einigen Patienten wurde über Schwindel, Somnolenz und Müdigkeit berichtet; daher ist Vorsicht bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen geboten. Wenn Patienten Müdigkeit, Schwindel oder Somnolenz bemerken, sollten sie potenziell gefährliche Tätigkeiten wie die Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Verträglichkeitsprofils

Zu den häufigsten für Aptivus berichteten unerwünschten Wirkungen zählen gastrointestinale Beschwerden, wie z. B. Diarrhoe und Übelkeit, sowie Hyperlipidämie. Als schwerwiegendste Nebenwirkungen sind Leberfunktionsstörungen und Lebertoxizität zu nennen. Intrakranielle Blutungen (ICH) wurden ausschließlich nach Markteinführung beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist mit Fällen von signifikanter Lebertoxizität in Verbindung gebracht worden. In den Phase-III-RESIST-Studien traten erhöhte Transaminasen im Tipranavir mit Ritonavir-Arm signifikant häufiger auf als im Vergleichsarm. Daher müssen Patienten, die mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir behandelt werden, engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).

Gegenwärtig liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir bei Patienten vor, die zugleich mit Hepatitis B oder C infiziert sind. Daher ist während der Anwendung von Aptivus bei Patienten mit Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion Vorsicht geboten. Aptivus soll bei diesen Patienten nur angewendet werden, sofern der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt, und unter verstärkter Überwachung der klinischen und der Labor-Parameter.

Tabellarische Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen

Die Beurteilung unerwünschter Wirkungen aus Daten von klinischen HIV-1-Studien basiert auf den Erfahrungen aus allen Phase-II- und Phase-III-Studien mit Erwachsenen (n = 1.397), die mit 2 x täglich 500 mg Tipranavir und 200 mg Ritonavir behandelt wurden. Die Auflistung der unerwünschten Wirkungen erfolgt nach Systemorganklassen und Häufigkeit entsprechend der folgenden Einteilung: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$).

Tabellarische Zusammenfassung der unerwünschten Wirkungen im Zusammenhang mit Aptivus basierend auf klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Gelegentlich	Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig	Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie
Gelegentlich	Anorexie, verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Hyperamylasämie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Hyperglykämie
Selten	Dehydratation
Psychiatrische Erkrankungen	
Gelegentlich	Schlaflosigkeit, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	

Häufig	Kopfschmerzen
Gelegentlich	Schwindel, periphere Neuropathie, Somnolenz
Selten	intrakranielle Blutung*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
Gelegentlich	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
sehr häufig	Diarrhoe, Übelkeit
Häufig	Erbrechen, Blähungen, Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, Dyspepsie
Gelegentlich	Refluxkrankheit, Pankreatitis
Selten	erhöhte Lipasewerte
Leber- und Gallenerkrankungen	
Gelegentlich	erhöhte Leberenzyme (ALT, AST), zytolytische Hepatitis, abnormer Leberfunktionstest (ALT, AST), toxische Hepatitis
Selten	Leberversagen (auch mit letalem Verlauf), Hepatitis, Fettleber, Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Häufig	Hautausschlag
Gelegentlich	Pruritus, Exanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen	
Gelegentlich	Myalgie, Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
Gelegentlich	Niereninsuffizienz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Häufig	Erschöpfung
Gelegentlich	Fieber, grippeartige Erkrankung, Unwohlsein

* siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen „Blutungen“ als Informationsquelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nachfolgend werden Merkmale der klinischen Sicherheit (Lebertoxizität, Hyperlipidämie, Blutungen, Hautausschlag) genannt, die entweder in den RESIST-Studien bei Patienten unter einer Tipranavir mit Ritonavir-Therapie häufiger als im Vergleichsarm beobachtet wurden, oder die typischerweise unter einer Tipranavir mit Ritonavir-Therapie aufgetreten sind. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist noch nicht vollständig erforscht worden.

Lebertoxizität

Nach 48 Wochen traten ALT- und/oder AST-Anomalien des Schweregrades 3 oder 4 bei Patienten unter einer Tipranavir mit Ritonavir-Therapie häufiger als im Vergleichsarm auf (10 % bzw. 3,4 %). Wie Multivarianzanalysen ergaben, waren Risikofaktoren für diese erhöhten Werte ALT- und AST-Basiswerte über dem DAIDS-Grad 1 sowie Koinfektion mit Hepatitis B oder C. Die meisten Patienten konnten die Behandlung mit Tipranavir mit Ritonavir fortsetzen.

Metabolische Parameter

Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Hyperlipidämie

Triglycerid-Erhöhungen des Grades 3 oder 4 traten im Tipranavir mit Ritonavir-Arm häufiger als im Vergleichsarm auf. Nach 48 Wochen lag die Häufigkeit bei 25,2 % im Tipranavir mit Ritonavir-Arm und bei 15,6 % im Vergleichsarm.

Blutungen

Diese unerwünschte Wirkung wurde nach Markteinführung, nicht jedoch in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien festgestellt (n = 6.300).

Bei Teilnehmern an den RESIST-Studien, die Tipranavir mit Ritonavir erhielten, war das Blutungsrisiko erhöht: Nach 24 Wochen lag das relative Risiko bei 1,98 (95 %-Konfidenzintervall: 1,03 - 3,80). Nach 48 Wochen sank das relative Risiko auf 1,27 (95 %-Konfidenzintervall: 0,76 - 2,12). Ein Muster für das Auftreten von Blutungen war nicht erkennbar und bei den Koagulations-Parametern gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Bedeutung dieser Befunde wird weiter beobachtet.

Sowohl tödliche als auch nicht-tödliche intrakranielle Blutungen wurden bei Patienten berichtet, die Tipranavir erhielten. Bei vielen der betroffenen Patienten lagen andere medizinische Umstände vor, oder sie erhielten gleichzeitig andere Arzneimittel, die diese Ereignisse verursacht oder zu ihnen beigetragen haben könnten. In einigen Fällen kann jedoch ein Zusammenhang mit Tipranavir nicht ausgeschlossen werden. Bei den Patienten wurde kein bestimmtes Muster von Abweichungen bei den Blut- oder Blutgerinnungsparametern beobachtet, auch nicht vor dem Auftreten einer intrakraniellen Blutung. Daher ist eine Routinemessung der Gerinnungsparameter während der Behandlung mit Aptivus derzeit nicht angezeigt.

Bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung/AIDS - wie sie auch an den klinischen Studien mit Aptivus teilgenommen haben - ist zuvor ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen beobachtet worden.

Hautausschlag

In einer klinischen Prüfung bei Frauen zu Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Ethinylestradiol/Norethindron traten sehr häufig nicht schwerwiegende Hautausschläge auf. In den RESIST-Studien war das Risiko für einen Hautausschlag im Tipranavir mit Ritonavir-Arm und im Vergleichsarm ähnlich (16,3 % bzw. 12,5 %; siehe Abschnitt 4.4). Im Rahmen der klinischen Entwicklung von Tipranavir gab es keine Berichte über Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse.

Abnorme Laborwerte

Deutliche klinisch abnorme Laborwerte (Grad 3 oder 4), die bei mindestens 2 % der Patienten im Tipranavir mit Ritonavir-Arm der klinischen Phase-III-Studien (RESIST-1 und RESIST-2) nach 48 Wochen berichtet wurden, sind erhöhte AST (6,1 %), erhöhte ALT (9,7 %), erhöhte Amylase (6,0 %), erhöhtes Cholesterin (4,2 %), erhöhte Triglyceride (24,9 %) sowie erniedrigte Leukozytenzahl (5,7 %).

Erhöhte CPK, Myalgie, Myositis und in seltenen Fällen Rhabdomyolyse wurden im Zusammenhang mit Protease-Hemmern beobachtet, insbesondere bei einer Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern.

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Außerdem wurden Autoimmunerkrankungen (z. B. Morbus Basedow) beobachtet. Der berichtete Zeitraum bis zum Auftreten der Autoimmunerkrankungen variierte stark und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4). In den RESIST-Studien wurde eine Reaktivierung von Herpes-simplex- und Herpes-zoster-Virusinfektionen beobachtet.

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche

In einer offenen Dosisfindungs-Studie mit Tipranavir in Kombination mit Ritonavir (Studie 1182.14) erhielten 62 Kinder im Alter von 2 bis 12 Jahren Aptivus Lösung zum Einnehmen. Im Allgemeinen traten die gleichen Nebenwirkungen wie bei Erwachsenen auf, mit Ausnahme von Erbrechen, Hautausschlag und Fieber, die bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen waren. Die mittelgradigen bis schweren Nebenwirkungen, die in den 48-Wochen-Analysen am häufigsten berichtet wurden, sind nachfolgend aufgelistet.

Am häufigsten berichtete mittelgradige bis schwere Nebenwirkungen bei pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis unter 12 Jahren (berichtet bei mindestens 2 Patienten, Studie 1182.14, 48-Wochen-Analysen, Full-Analysis-Set)

Gesamtzahl behandelter Patienten (N)	62
Ereignisse [n (%)]	
Diarrhoe	4 (6,5)
Erbrechen	3 (4,8)
Übelkeit	3 (4,8)
Bauchschmerzen ¹	3 (4,8)
Fieber	4 (6,5)
Hautausschlag ²	4 (6,5)
erhöhte GGT	4 (6,5)
erhöhte ALT	2 (3,2)
Anämie	2 (3,2)

¹ Umfasst Bauchschmerzen (n = 1), Dysphagie (n = 1) und epigastrische Beschwerden (n = 1)

² Hautausschlag umfasst mindestens einen der „Preferred Terms“ Hautausschlag, Arzneimittellexanthem, makulöses Exanthem, papulöses Exanthem, Erythem, makulo-papulöses Exanthem, Pruritus und Urtikaria

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in [Anhang V](#) aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu Überdosierungen liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen beim Menschen vor. Es sind keine spezifischen Symptome bei Überdosierungen bekannt. Grundsätzlich sind bei Überdosierung eine Zunahme und ein höherer Schweregrad der Nebenwirkungen zu erwarten.

Es ist kein Antidot gegen eine Überdosierung von Tipranavir bekannt. Die Behandlung einer Überdosierung sollte allgemeine unterstützende Maßnahmen beinhalten, darunter Überwachung der Vitalfunktionen und des klinischen Status des Patienten. Falls indiziert, sollte noch nicht resorbiertes Tipranavir durch Erbrechen oder Magenspülung entfernt werden. Unterstützend kann auch Aktivkohle zur Entfernung des noch nicht resorbierten Wirkstoffes verabreicht werden. Da Tipranavir in hohem Maße an Protein gebunden wird, ist es unwahrscheinlich, dass Dialyse in nennenswertem Umfang zur Eliminierung des Arzneimittels beiträgt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung, Protease-Hemmer, ATC-Code: J05AE09

Wirkmechanismus

Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV-1) kodiert für eine Aspartylprotease, die für die Spaltung und Reifung viraler Proteinvorstufen essenziell ist. Tipranavir ist ein nicht-peptidischer Hemmstoff der HIV-1-Protease und hemmt die Virusreplikation, indem es die Reifung der viralen Partikel verhindert.

Antivirale Aktivität *in vitro*

Tipranavir hemmt die Replikation von HIV-1-Laborstämmen und klinischen Isolaten in akuten T-Zell-Infektions-Modellen, mit einer effektiven 50 %-igen bzw. 90 %-igen Konzentration (EC_{50} bzw. EC_{90}) im Bereich von 0,03 - 0,07 μ M (18 - 42 ng/ml) bzw. 0,07 - 0,18 μ M (42 - 108 ng/ml). *In vitro* zeigt Tipranavir antivirale Aktivität gegen ein breites Spektrum von HIV-1-Isolaten der Gruppe M, non-B Subtyp (A, C, D, F, G, H, CRF01 AG, CRF12 BF). Isolate der Gruppe O und HIV-2-Isolate haben *in vitro* eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber Tipranavir, die EC_{50} -Werte liegen im Bereich von 0,164 - 1 μ M bzw. 0,233 - 0,522 μ M. Proteinbindungsstudien zeigten, dass die antivirale Aktivität von Tipranavir in Gegenwart von menschlichem Serum im Mittel um das 3,75fache sinkt.

Resistenz

In vitro verläuft die Resistenzentwicklung gegen Tipranavir langsam und komplex. In einem speziellen *in-vitro*-Experiment zur Resistenz wurde nach 9 Monaten ein HIV-1-Isolat mit 87facher Resistenz gegen Tipranavir ausgewählt. Es enthielt 10 Mutationen in der Protease: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V; sowie eine Mutation an der CA/P2 Spaltstelle des gag Polyproteins. Reverse genetische Experimente ergaben, dass 6 Mutationen in der Protease vorhanden sein mussten (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V), um eine mehr als 10fache Resistenz gegen Tipranavir hervorzurufen. Der Genotyp mit allen 10 Mutationen hatte eine 69fache Resistenz gegen Tipranavir zur Folge. *In vitro* besteht eine inverse Korrelation zwischen dem Resistenzgrad gegen Tipranavir und der Replikationsfähigkeit des Virus. Rekombinante Viren mit einer ≥ 3 fachen Resistenz gegen Tipranavir wachsen mit weniger als 1 % der Wachstumsrate von HIV-1-Wildtypen unter den gleichen Bedingungen. Tipranavir-resistente Viren, die *in vitro* aus HIV-1-Wildtypen hervorgehen, haben eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber den Protease-Hemmern Amprenavir, Atazanavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir und Ritonavir, bleiben aber empfindlich gegenüber Saquinavir.

Mittels einer Reihe von multiplen schrittweisen Regressionsanalysen von Genotypen aus allen klinischen Prüfungen, die vor Beginn und während der Behandlung isoliert wurden, sind 16 Aminosäuren mit einer verringerten Tipranavir-Empfindlichkeit und/oder mit einem reduzierten Ansprechen der Viruslast nach 48 Wochen in Verbindung gebracht worden: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D und 84V. Klinische Isolate, die eine mehr als 10fach verringerte Tipranavir-Empfindlichkeit aufwiesen, enthielten 8 oder mehr Tipranavir-assoziierte Mutationen. In klinischen Phase-II- und Phase-III-Prüfungen stellte sich bei 276 Patienten, bei denen Genotypen während der Behandlung isoliert wurden, heraus, dass unter einer Behandlung mit Tipranavir vorwiegend die Mutationen L33F/I/V, V82T/L und I84V auftreten. In der Regel ist für eine reduzierte Empfindlichkeit eine Kombination aller drei Mutationen erforderlich. Mutationen an Position 82 erfolgen über zwei Wege: einerseits aus einer vorbestehenden Mutation 82A, die zu 82T mutiert, andererseits aus dem Wildtyp 82V, der zu 82L mutiert.

Kreuzresistenz

Tipranavir behält seine signifikante antivirale Aktivität (< 4fache Resistenz) gegen die Mehrzahl der klinischen HIV-1-Isolate, die nach der Behandlung eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber den gegenwärtig zugelassenen Protease-Hemmern aufweisen: Amprenavir, Atazanavir, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Nelfinavir und Saquinavir. Eine mehr als 10fache Resistenz gegenüber Tipranavir ist selten (< 2,5 % der untersuchten Isolate) bei Viren, die von mehrfach vorbehandelten Patienten stammen, welche bereits eine Behandlung mit mehreren peptidischen Protease-Hemmern erhalten hatten.

EKG-Auswertung

Die Wirkung von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir auf das QTcF-Intervall wurde in einer Studie, in der 81 Probanden 2 x täglich die folgende Dosierung über 2,5 Tage erhielten, ermittelt: Tipranavir mit Ritonavir (500 mg/200 mg), Tipranavir mit Ritonavir in einer supratherapeutischen Dosierung (750 mg/200 mg) sowie Placebo mit Ritonavir (-/200 mg). Nach Anpassung der Ausgangswerte und der Placebowerte betrug die maximale mittlere QTcF-Änderung 3,2 ms (einseitiges 95 %iges oberes Konfidenzintervall: 5,6 ms) für die 500 mg/200 mg Dosierung und 8,3 ms (einseitiges 95 %iges oberes Konfidenzintervall: 10,8 ms) für die supratherapeutische Dosierung von 750 mg/200 mg. Demzufolge kommt es zu keiner Verlängerung des QTc-Intervalls in der therapeutischen Dosierung von Tipranavir mit niedrig dosiertem Ritonavir, möglicherweise jedoch in supratherapeutischer Dosierung.

Klinisch-pharmakodynamische Daten

Diese Indikation basiert auf den Ergebnissen einer Phase-II-Studie zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Aptivus Lösung zum Einnehmen bei überwiegend vorbehandelten Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren.

Die folgenden klinischen Ergebnisse entstammen den Analysen der 48-Wochen-Daten aus den laufenden klinischen Prüfungen (RESIST-1 und RESIST-2). Gemessen wurde der Einfluss auf den HIV-RNA-Spiegel und die CD4-Zellzahlen im Plasma. Bei RESIST-1 und RESIST-2 handelt es sich um laufende, randomisierte offene multizentrische Prüfungen an HIV-positiven Patienten, die bereits eine 3-Klassen-Kombinationsbehandlung erhalten hatten. Geprüft wird die Behandlung mit Tipranavir 500 mg in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir 200 mg (zweimal täglich) plus einer optimierten Basis-Behandlung (Optimised Background Regimen, OBR), die für jeden Patienten individuell entsprechend der Resistenztests des Genotyps und der Krankengeschichte zusammengestellt wird. Das Vergleichsregime beinhaltet einen mit Ritonavir geboosterten Protease-Hemmer (ebenfalls individuell bestimmt) plus einer OBR. Als mit Ritonavir geboostertes Protease-Hemmer wurde Saquinavir, Amprenavir, Indinavir oder Lopinavir gewählt.

Alle Patienten hatten zuvor mindestens zwei antiretrovirale Behandlungsregime mit Protease-Hemmern erhalten und waren zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie Therapieversager im Hinblick auf das Behandlungsregime mit Protease-Hemmern. Bei Studienbeginn musste mindestens eine primäre Genmutation der Protease vorliegen, und zwar aus der Gruppe 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V oder 90M, außerdem nicht mehr als zwei Mutationen in den Codons 33, 82, 84 oder 90.

Nach 8 Wochen hatten Patienten im Vergleichsarm, die die im Prüfplan definierten Kriterien für ein initiales virologisches Nichtansprechen erfüllten, die Option, die Behandlung abubrechen und in eine separate Roll-over-Studie mit Tipranavir mit Ritonavir zu wechseln.

In der primären Analyse wurden 1483 Patienten berücksichtigt, deren Alter median 43 Jahre (17 - 80 Jahre) betrug. 86 % waren männlich, 75 % Weiße, 13 % Schwarze und 1 % Asiaten. Im Tipranavir-Arm und im Vergleichsarm lag der mediane Ausgangswert der CD4-Zahlen bei 158 bzw. 166 Zellen/ μ l (1 - 1893 bzw. 1 - 1184 Zellen/ μ l); der mediane Ausgangswert für die Plasma-HIV-1-RNA war 4,79 bzw. 4,80 $\log_{10}$ Kopien/ml (2,34 - 6,52 bzw. 2,01 - 6,76 $\log_{10}$ Kopien/ml).

Die Patienten waren im Mittel mit 6 NRTI, 1 NNRTI und 4 Protease-Hemmern vorbehandelt. In beiden Prüfungen hatten insgesamt 67 % der Patienten Virenstämme, die gegen die ausgewählten Vergleichs-Protease-Hemmer resistent waren, bei 22 % der Patienten waren die Virenstämme möglicherweise resistent. Insgesamt 10 % der Patienten hatten zuvor Enfuvirtid erhalten. Am Studienbeginn wiesen die HIV-1-Isolate dieser Patienten median 16 Genmutationen in der HIV-1-Protease auf, darunter median drei der primären Genmutationen D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V oder L90M. Bezüglich der Mutationen in den Codons 33, 82, 84 und 90 traten bei ca. 4 % der Patienten keine Mutationen auf; 24 % hatten Mutationen in den Codons 82 (weniger als 1 % der Patienten hatten die Mutation V82L) und 90; 18 % hatten Mutationen in den Codons 84 und 90; und 53 % hatten wenigstens eine Schlüsselmutation im Codon 90. Ein Patient im Tipranavir-Arm hatte 4 Mutationen. Außerdem hatte die Mehrzahl der Patienten Mutationen, die sowohl mit NRTI- als auch mit NNRTI-Resistenz einhergingen. Die phänotypische Empfindlichkeit am Studienbeginn wurde an 454 Proben getestet. Die mittlere Abnahme der Empfindlichkeit im Vergleich zum Wildtyp war 2fach für Tipranavir, 12fach für Amprenavir, 55fach für Atazanavir, 41fach für Indinavir, 87fach für Lopinavir, 41fach für Nelfinavir, 195fach für Ritonavir sowie 20fach für Saquinavir.

Die kombinierte Ansprechrate auf die Behandlung nach 48 Wochen (kombinierter Endpunkt, definiert als Patienten mit nachgewiesener RNA-Senkung um $\geq 1 \log_{10}$ vom Ausgangswert sowie ohne Anzeichen eines Therapieversagens) in beiden Studien war 34 % im Tipranavir mit Ritonavir-Arm und 15 % im Vergleichsarm. Das Ansprechen aller Studienteilnehmer auf die Behandlung (aufgeschlüsselt nach Enfuvirtid-Therapie), stratifiziert nach Protease-Hemmern für die Untergruppe der Patienten mit genotypisch resistenten Virusstämmen, ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

Ansprechen auf die Behandlung* in Woche 48 (zusammengefasst für die klinischen Prüfungen RESIST-1 und RESIST-2 bei vorbehandelten Patienten)

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

* Kombiniertes Endpunkt, definiert als Patienten mit nachgewiesener RNA-Senkung um 1 log₁₀ vom Ausgangswert sowie ohne Anzeichen eines Therapieversagens.

** Vergleichs-Protease-Hemmer/RTV: LPV/RTV 400 mg/100 mg zweimal tgl. (n = 358), IDV/RTV 800 mg/100 mg zweimal tgl. (n = 23), SQV/RTV 1000 mg/100 mg zweimal tgl. oder 800 mg/200 mg zweimal tgl. (n = 162), APV/RTV 600 mg/100 mg zweimal tgl. (n = 194).

*** Abkürzungen:

FAS: Full analysis set (Analyse, die alle Daten berücksichtigt);

PP: Per protocol (alle Patienten, die protokollgerecht behandelt worden sind);

APV: Amprenavir; ENF: Enfuvirtid; IDV: Indinavir; LPV: Lopinavir; RTV: Ritonavir;

SQV: Saquinavir.

Aus der kombinierten Auswertung der 48-Wochen-Daten beider Studien ergab sich ein medianer Zeitraum bis zum Therapieversagen von 115 Tagen im Tipranavir mit Ritonavir-Arm und von 0 Tagen im Vergleichsarm (für Tag 0 wurde kein Ansprechen auf die Behandlung angenommen).

Während der 48-wöchigen Behandlung lag im Tipranavir mit Ritonavir-Arm der Prozentsatz der Patienten mit einer HIV-1-RNA von < 400 Kopien/ml bei 30 %, verglichen mit 14 % im Vergleichs-Protease-Hemmer/Ritonavir-Arm. Im Bezug auf Patienten mit einer HIV-1-RNA von < 50 Kopien/ml lag der Prozentsatz bei 23 % bzw. 10 %. Unter Einbeziehung aller randomisierten und behandelten Patienten betrug die mediane Änderung der HIV-1-RNA gegenüber dem Ausgangswert, bei der letzten verfügbaren Messung innerhalb der 48 Wochen, - 0,64 log₁₀ Kopien/ml bei Patienten im Tipranavir mit Ritonavir-Arm, gegenüber - 0,22 log₁₀ Kopien/ml bei Patienten im Vergleichs-Protease-Hemmer/Ritonavir-Arm.

Unter Einbeziehung aller randomisierten und behandelten Patienten betrug die mediane Änderung der CD4-Zellzahlen gegenüber dem Ausgangswert, bei der letzten verfügbaren Messung innerhalb der 48 Wochen, + 23 Zellen/µl bei Patienten im Tipranavir mit Ritonavir-Arm (n = 740), gegenüber + 4 Zellen/µl bei Patienten im Vergleichs-Protease-Hemmer/Ritonavir-Arm (n = 727).

Die Überlegenheit von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir über Vergleichs-Protease-Hemmer/Ritonavir wurde in Woche 48 bei allen Wirksamkeitsparametern beobachtet. Für Patienten mit HIV-Stämmen, die gegenüber den Vergleichs-Protease-Hemmern empfindlich sind, konnte nicht gezeigt werden, dass Tipranavir diesen geboosterten Vergleichs-Protease-Hemmern überlegen ist. Die RESIST-Daten zeigen auch, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir in Woche 48 zu einem besseren Ansprechen auf die Therapie führt, wenn das OBR genotypisch wirksame antiretrovirale Wirkstoffe enthält (z. B. Enfuvirtid).

Gegenwärtig gibt es keine Daten aus kontrollierten klinischen Prüfungen zur Beurteilung der Wirksamkeit von Tipranavir gegen die klinische Progression von HIV.

Kinder und Jugendliche

Eine randomisierte, offene, multizentrische klinische Prüfung (Studie 1182.14) wurde bei HIV-positiven pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren durchgeführt, deren Ausgangswert der HIV-1-RNA bei mindestens 1.500 Kopien/ml lag. Die Patienten wurden nach Alter stratifiziert (2 bis < 6 Jahre, 6 bis < 12 Jahre, 12 bis 18 Jahre) und auf eines der folgenden Tipranavir mit Ritonavir-Behandlungsschemata randomisiert: eine Dosis von 375 mg/m² / 150 mg/m² oder eine Dosis von 290 mg/m² / 115 mg/m², plus Basis-Behandlung mit mindestens zwei antiretroviralen Arzneimitteln, die keine Proteasehemmer sind. Die Basis-Behandlung wurde entsprechend der initialen genotypischen Resistenztestung optimiert. Alle Patienten erhielten anfangs Aptivus Lösung zum Einnehmen. Patienten, die mindestens 12 Jahre alt waren und die Höchstdosis von 500 mg/200 mg zweimal täglich erhielten, konnten ab Studientag 28 auf Aptivus Kapseln umstellen. In der Studie wurde die Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit sowie das virologische und immunologische Ansprechen über 48 Wochen geprüft.

Die verfügbaren klinischen Daten sprechen nicht für die Anwendung von Aptivus Lösung zum Einnehmen bei Jugendlichen oder Erwachsenen. Im Vergleich zu Kapseln ist die Tipranavir-Exposition höher, wenn dieselbe Dosis als Lösung zum Einnehmen angewendet wird (siehe Abschnitt 5.2). Deswegen und wegen des hohen Vitamin-E-Gehaltes der Lösung zum Einnehmen kann das Risiko für Nebenwirkungen (Art, Häufigkeit und/oder Schweregrad) gegenüber den Kapseln erhöht sein. Jedoch ist bei Patienten unter 12 Jahren die Lösung zum Einnehmen die einzige verfügbare Option zur Tipranavir-Behandlung, da für Kinder unter 12 Jahren keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Aptivus Kapseln verfügbar sind. Da Aptivus Kapseln und Lösung zum Einnehmen nicht bioäquivalent sind, können Ergebnisse aus der Anwendung der Lösung zum Einnehmen nicht auf die Kapseln extrapoliert werden (siehe auch Abschnitt 5.2). Außerdem ist bei Patienten mit einer Körperoberfläche von weniger als 1,33 m² keine altersgemäße Dosisanpassung mit Aptivus Kapseln möglich. Daraus ist zu schließen, dass der Nutzen das Risiko von Aptivus Lösung zum Einnehmen nur bei Kindern zwischen 2 und 12 Jahren überwiegt, für die es keine andere therapeutische Option gibt (siehe Abschnitt 4.1).

In den folgenden Tabellen sind die Ausgangswerte zu Studienbeginn sowie die entscheidenden Ergebnisse der Wirksamkeit nach 48 Wochen für diejenigen pädiatrischen Patienten aufgelistet, die Aptivus Lösung zum Einnehmen erhielten.

Ausgangswerte zu Studienbeginn bei 2- bis unter 12-jährigen Patienten, die mit Aptivus Lösung zum Einnehmen behandelt wurden

Variable		Wert
Anzahl an Patienten		62
Mittleres Alter (Jahre)		8,1
Geschlecht	% männlich	59,7
Ethnische Zugehörigkeit	% weiß	71,0
	% schwarz	25,8
	% asiatisch	3,2
Ausgangswert der HIV-1-RNA (log ₁₀ Kopien/ml)	median (min-max)	4,8 (3,3-6,0)
	% mit Viruslast > 100.000 Kopien/ml	37,1
Ausgangswert der CD4-Zellen (Zellen/μl)	median (min-max)	600 (24-2578)
	% mit CD4-Zahl ≤ 200 Zellen/μl	15,5
Ausgangswert der CD4-Zellen (%)	median (min-max)	21,9 (1,5-44,0)
AIDS-definierende Erkrankung in der Anamnese	% mit Erkrankung der Kategorie C	48,4
Vorbehandlung	% mit antiretroviralen Arzneimitteln vorbehandelt	96,8
	mediane Anzahl vorheriger NRTIs	4
	mediane Anzahl vorheriger NNRTIs	1
	mediane Anzahl vorheriger PIs	1

Ergebnisse der Wirksamkeit nach 48 Wochen bei 2- bis unter 12-jährigen Patienten, die mit Aptivus Lösung zum Einnehmen behandelt wurden

Endpunkt	Ergebnis
Anzahl an Patienten	62
Primärer Endpunkt der Wirksamkeit: % mit Viruslast < 400 Kopien/ml	50,0
HIV-1-RNA: Mediane Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in log ₁₀ HIV-1-RNA (Kopien/ml)	-2,06
CD4-Zellen: Mediane Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (Zellen/μl)	167
CD4-Zellen: Mediane Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (%)	5

Analyse der Tipranavir-Resistenz bei vorbehandelten Patienten

Die Ansprechraten auf Tipranavir mit Ritonavir in den RESIST-Studien wurden im Hinblick auf den Tipranavir-Genotyp und -Phänotyp zu Studienbeginn untersucht. Beurteilt wurde der Zusammenhang zwischen der phänotypischen Empfindlichkeit gegenüber Tipranavir zu Studienbeginn, primären PI-Mutationen, Protease-Mutationen in den Codons 33, 82, 84 und 90 sowie mit Tipranavir-Resistenz einhergehenden Mutationen und dem Ansprechen auf die Tipranavir mit Ritonavir-Therapie.

Es ist zu beachten, dass die Teilnehmer an den RESIST-Studien ein spezifisches Mutationsmuster aufwiesen: Zu Studienbeginn war mindestens eine primäre Protease-Mutation aus den Codons 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V oder 90M vorhanden, und nicht mehr als zwei Mutationen in den Codons 33, 82, 84 oder 90.

Folgendes wurde beobachtet:

– *Primäre PI-Mutationen*

Das virologische Ansprechen wurde im Hinblick auf die Anzahl der zu Studienbeginn vorhandenen primären PI-Mutationen (d.h. jegliche Mutation in den Protease-Codons 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 und 90) untersucht. Sowohl bei Patienten, die neu auf Enfuvirtid eingestellt wurden als auch bei Patienten die kein Enfuvirtid erhielten, war die Ansprechrate auf Tipranavir mit Ritonavir höher gegenüber Vergleichs-Proteasehemmern in Kombination mit Ritonavir. Jedoch verringerte sich bei einigen Patienten, die kein Enfuvirtid erhielten, die antivirale Aktivität ab der 4.-8. Studienwoche.

– *Mutationen in den Protease-Codons 33, 82, 84 und 90*

Bei Patienten mit Virusstämmen, die mindestens zwei Mutationen in den HIV-Protease-Codons 33, 82, 84 oder 90 enthielten, und die nicht neu auf Enfuvirtid eingestellt waren, war das virologische Ansprechen verringert.

– *Mit Tipranavir-Resistenz assoziierte Mutationen*

Das virologische Ansprechen auf die Tipranavir mit Ritonavir-Therapie wurde bei Patienten, die an den klinischen Prüfungen RESIST-1 und RESIST-2 teilnahmen, mittels eines Tipranavir-assoziierten Mutations-Punktwertes in Abhängigkeit vom Genotyp zu Studienbeginn untersucht. Den viralen Proteasesequenzen wurde zu Studienbeginn ein Punktwert zugeordnet, unter Berücksichtigung derjenigen 16 Aminosäuren, die mit eingeschränkter Tipranavir-Empfindlichkeit und/oder mit verringertem viralen Ansprechen verbunden sind: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D und 84V. Es wurde eine Korrelation zwischen dem Punktwert der Tipranavir-assoziierten Mutationen und dem Ansprechen auf die Tipranavir mit Ritonavir-Therapie in Studienwoche 48 gefunden.

Dieser Punktwert wurde bei ausgewählten Teilnehmern der RESIST-Studien bestimmt, die hinsichtlich der Mutationen besondere Einschlusskriterien erfüllten. Die Ergebnisse sind daher nicht vorbehaltlos auf andere Patientengruppen übertragbar.

Nach 48 Wochen sprach ein höherer Prozentsatz der Patienten, die Tipranavir mit Ritonavir erhielten, auf die Behandlung an als von den Patienten unter Vergleichs-Protease-Hemmer/Ritonavir. Dies gilt für nahezu alle möglichen Kombinationen von Mutationen mit genotypischer Resistenz (siehe nachfolgende Tabelle).

Ansprechen auf die Behandlung in Woche 48 (bestätigter Rückgang der Viruslast um $\geq 1 \log_{10}$ Kopien/ml gegenüber dem Ausgangswert), in Abhängigkeit vom Punktwert der Tipranavir-assoziierten Mutationen zu Studienbeginn und von der Anwendung von Enfuvirtid bei RESIST-Patienten

	Neueinstellung auf ENF	Keine Neueinstellung auf ENF*
Anzahl TPV-assoziiierter Mutationen**	TPV/r	TPV/r
0, 1	73 %	53 %
2	61 %	33 %
3	75 %	27 %
4	59 %	23 %
≥ 5	47 %	13 %
Alle Patienten	61 %	29 %

* Patienten ohne ENF-Behandlung und mit ENF vorbehandelte Patienten, die mit ENF weiterbehandelt wurden

** Mutationen der HIV-Protease in den Codons L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D oder I84V
Abkürzungen: ENF: Enfuvirtid; TPV/r: Tipranavir in Kombination mit Ritonavir

Eine bis zu Studienwoche 48 anhaltende Verminderung der HIV-1-RNA wurde hauptsächlich bei denjenigen Patienten beobachtet, die Tipranavir mit Ritonavir erhielten und gleichzeitig neu auf Enfuvirtid eingestellt wurden. Wenn Patienten Tipranavir mit Ritonavir erhielten und nicht gleichzeitig neu auf Enfuvirtid eingestellt waren, wurde eine verminderte Ansprechrate in Woche 48 beobachtet (siehe nachfolgende Tabelle).

Mittlerer Rückgang der Viruslast von Studienbeginn bis Woche 48, in Abhängigkeit vom Punktwert der Tipranavir-assoziierten Mutationen zu Studienbeginn und von der Anwendung von Enfuvirtid bei RESIST-Patienten

	Neueinstellung auf ENF	Keine Neueinstellung auf ENF*
Anzahl TPV-assoziiierter Mutationen**	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 Patienten	- 2,0	- 1,0

* Patienten ohne ENF-Behandlung und mit ENF vorbehandelte Patienten, die mit ENF weiterbehandelt wurden

** Mutationen der HIV-Protease in den Codons L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D oder I84V
Abkürzungen: ENF: Enfuvirtid; TPV/r: Tipranavir in Kombination mit Ritonavir

– *Phänotypische Resistenz gegen Tipranavir*

Eine zu Studienbeginn erhöhte IC_{50} in phänotypischen Resistenztests korreliert mit einem verminderten virologischen Ansprechen auf Tipranavir. Isolate mit einer zu Studienbeginn um das 0 - 3fache erhöhten IC_{50} werden als empfindlich betrachtet; bei Isolaten mit einer 3 - 10fach erhöhten IC_{50} ist die Empfindlichkeit herabgesetzt; Isolate mit einer mehr als 10fach erhöhten IC_{50} sind resistent.

Schlussfolgerungen hinsichtlich der Relevanz bestimmter Mutationen oder Mutationsmuster sind vorläufig und können sich durch weitere erhobene Daten ändern. Es wird empfohlen, bei der Analyse von Resistenztest-Ergebnissen immer aktuelle Interpretations-Datenbanken heranzuziehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Um eine effektive Tipranavir-Plasmakonzentration mit einem zweimal täglichen Dosierungsschema zu erreichen, ist eine zweimal tägliche Anwendung von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir unabdingbar (siehe Abschnitt 4.2). Ritonavir bewirkt eine Hemmung des hepatischen Cytochroms P450 CYP3A, der intestinalen P-Glycoprotein(P-gp)-Effluxpumpe, und möglicherweise auch des intestinalen Cytochroms P450 CYP3A. In einer Dosisfindungsstudie mit 113 HIV-negativen gesunden männlichen und weiblichen Probanden zeigte sich, dass Ritonavir die AUC_{0-12h} , C_{max} und C_{min} von Tipranavir erhöht und die Tipranavir-Clearance senkt. Die Kombination von 500 mg Tipranavir mit niedrig dosiertem Ritonavir (200 mg; zweimal täglich) war mit einem Anstieg des geometrischen Mittels des morgendlichen Steady-state-Talspiegels von Tipranavir um das 29fache verbunden, verglichen mit Tipranavir 500 mg zweimal täglich ohne Ritonavir.

Resorption

Beim Menschen ist die Resorption von Tipranavir begrenzt, wenn auch absolute Resorptionswerte nicht verfügbar sind. Tipranavir ist ein Substrat, ein schwacher Hemmstoff und anscheinend auch ein starker Aktivator des P-Glycoproteins (P-gp). Obwohl Ritonavir ein P-gp-Hemmstoff ist, deuten die bisherigen Daten darauf hin, dass Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir in der empfohlenen Dosierung im Steady-state insgesamt zu einer P-gp-Aktivierung führt. Die Plasmaspitzenkonzentration wird in Abhängigkeit von der Dosis 1 - 5 Stunden nach der Einnahme erreicht. Bei wiederholter Einnahme ist die Tipranavir-Plasmakonzentration geringer als nach den Daten zur einmaligen Einnahme zu erwarten wäre, wahrscheinlich aufgrund einer Enzyminduktion in der Leber. Der Steady-state wird bei den meisten Patienten nach einer 7-tägigen Einnahme erreicht. Für Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir verhalten sich die pharmakokinetischen Parameter im Steady-state linear.

Eine Dosierung von Aptivus Kapseln 500 mg zweimal täglich in Kombination mit 200 mg Ritonavir zweimal täglich über 2 - 4 Wochen ohne Nahrungsrestriktion führte zu einer mittleren maximalen Tipranavir-Plasmakonzentration (C_{max}) von $94,8 \pm 22,8 \mu\text{M}$ bei Frauen ($n = 14$) und $77,6 \pm 16,6 \mu\text{M}$ bei Männern ($n = 106$). Diese Plasmaspitzenkonzentration wurde ungefähr 3 Stunden nach der Einnahme erreicht. Der mittlere Steady-state-Talspiegel vor der morgendlichen Dosis betrug $41,6 \pm 24,3 \mu\text{M}$ bei Frauen und $35,6 \pm 16,7 \mu\text{M}$ bei Männern. Die AUC von Tipranavir bei einem Dosierungsintervall von 12 Stunden betrug im Mittel $851 \pm 309 \mu\text{M} \cdot \text{h}$ ($CL = 1,15 \text{ l/h}$) bei Frauen und $710 \pm 207 \mu\text{M} \cdot \text{h}$ ($CL = 1,27 \text{ l/h}$) bei Männern. Die mittlere Halbwertszeit lag zwischen 5,5 h (Frauen) und 6,0 h (Männer).

Einfluss der Nahrung auf die Resorption bei oraler Anwendung

Nahrung erhöht die Verträglichkeit von Tipranavir mit Ritonavir. Daher sollte Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir mit dem Essen eingenommen werden.

In Gegenwart von Antazida ist die Resorption von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir vermindert (siehe Abschnitt 4.5).

Verteilung

Tipranavir wird hochgradig an Plasmaproteine gebunden ($> 99,9 \%$). In Blutproben von gesunden Probanden und von HIV-1-positiven Personen, die Tipranavir ohne Ritonavir erhielten, wurde für beide Gruppen ein vergleichbarer Anteil von ungebundenem Tipranavir im Plasma gefunden (gesunde Probanden $0,015 \pm 0,006 \%$; HIV-positiv Personen $0,019 \pm 0,076 \%$). Die Gesamt-Plasmakonzentration an Tipranavir in diesen Blutproben lag bei 9 - 82 μM . In diesem Konzentrationsbereich scheint der Anteil von ungebundenem Tipranavir unabhängig von der Gesamtkonzentration zu sein.

Die Verteilung von Tipranavir in der menschlichen Cerebrospinalflüssigkeit und im Sperma ist bisher nicht untersucht worden.

Biotransformation

In-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen zum Metabolismus weisen darauf hin, dass als vorherrschendes CYP-Isoenzym CYP3A4 an der Metabolisierung von Tipranavir beteiligt ist.

Die Clearance von Tipranavir sank nach der zusätzlichen Anwendung von Ritonavir. Dies könnte auf eine verminderte First-pass-clearance im Gastrointestinaltrakt und in der Leber hinweisen.

Der Umsatz von Tipranavir in Gegenwart von niedrig dosiertem Ritonavir ist minimal. In einer klinischen Prüfung mit ¹⁴C-Tipranavir (500 mg ¹⁴C-Tipranavir mit 200 mg Ritonavir zweimal täglich) war unverändertes Tipranavir vorherrschend und repräsentierte 3, 8 und 12 Stunden nach der Einnahme 98,4 % oder mehr der Gesamtradioaktivität im Plasma. Nur wenige Metaboliten wurden im Plasma gefunden, alle nur in Spuren (0,2 % oder weniger der Radioaktivität im Plasma). In den Faeces repräsentierte unverändertes Tipranavir den Hauptteil der fäkalen Radioaktivität (79,9 %). Das mengenmäßig größte Abbauprodukt in den Faeces war ein hydroxylierter Metabolit von Tipranavir mit 4,9 % der fäkalen Radioaktivität (3,2 % der eingenommenen Dosis). Im Urin wurde unverändertes Tipranavir nur in Spuren gefunden (0,5 % der Radioaktivität im Urin). Das mengenmäßig größte Abbauprodukt im Urin war mit 11,0 % der Radioaktivität im Urin (0,5 % der eingenommenen Dosis) ein Glucuronid-Konjugat von Tipranavir.

Elimination

¹⁴C-Tipranavir wurde an Probanden verabreicht (n = 8), die sich mit einer Dosierung von 500 mg Tipranavir mit 200 mg Ritonavir zweimal täglich im Steady-state befanden. Es zeigte sich, dass die meiste Radioaktivität (median 82,3 %) mit den Faeces ausgeschieden wurde, während nur median 4,4 % der eingesetzten Radioaktivität im Urin wiedergefunden wurde. Außerdem wurde der größte Teil der Radioaktivität (56 %) zwischen 24 und 96 Stunden nach der Verabreichung ausgeschieden. Die effektive mittlere Eliminations-Halbwertszeit von Tipranavir mit Ritonavir bei gesunden Probanden (n = 67) und HIV-infizierten erwachsenen Patienten (n = 120) lag bei etwa 4,8 bzw. 6,0 Stunden im Steady-state mit einer Dosis von 500 mg/200 mg zweimal täglich, mit einer leichten Mahlzeit eingenommen.

Besondere Bevölkerungsgruppen

Obwohl die gegenwärtig vorliegenden Daten nur begrenzt sind und keine definitive Aussage erlauben, deuten sie doch darauf hin, dass sich das pharmakokinetische Profil bei älteren Menschen nicht ändert und auch zwischen verschiedenen Ethnien vergleichbar ist.

In den klinischen Prüfungen RESIST-1 und RESIST-2 wurde der Plasma-Talspiegel von Tipranavir im Steady-state 10 - 14 Stunden nach der Einnahme gemessen. Bei Frauen wurden generell höhere Tipranavir-Konzentrationen gemessen als bei Männern. Nach 4-wöchiger Anwendung von Aptivus 500 mg mit 200 mg Ritonavir (zweimal täglich) betrug der mediane Plasma-Talspiegel von Tipranavir 43,9 µM bei Frauen und 31,1 µM bei Männern. Dieser Unterschied in den Plasmakonzentrationen erfordert jedoch keine Dosisanpassung.

Nierenfunktionsstörung

Die Pharmakokinetik von Tipranavir wurde nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung untersucht. Da jedoch die renale Clearance von Tipranavir unbedeutend ist, ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine Verringerung der Gesamt-Clearance nicht zu erwarten.

Leberfunktionsstörung

In einer klinischen Prüfung wurden 9 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) mit 9 Kontrollpersonen verglichen. Nach einmaliger und mehrfacher Einnahme von Tipranavir und Ritonavir war die Plasmakonzentration bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung erhöht, lag jedoch immer noch im Bereich, der in klinischen Prüfungen gefunden wurde. Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig, jedoch sollten die Patienten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).

Der Einfluss einer mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse B) oder schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) auf die Pharmakokinetik von Tipranavir und Ritonavir nach mehrfacher Einnahme ist bisher nicht untersucht worden. Aptivus ist bei mittelgradiger und schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

Kinder und Jugendliche

Es hat sich gezeigt, dass die Bioverfügbarkeit der Lösung zum Einnehmen höher ist als die der Weichkapseln.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien zur Toxikologie wurden mit Tipranavir allein an Mäusen, Ratten und Hunden sowie mit Tipranavir in Kombination mit Ritonavir (im Verhältnis 3,75:1 w/w) an Ratten und Hunden durchgeführt. Studien zur Anwendung von Tipranavir in Kombination mit Ritonavir ergaben keine zusätzlichen toxischen Effekte im Vergleich zu toxikologischen Studien mit Tipranavir allein.

Die vorherrschenden Auswirkungen einer wiederholten Verabreichung von Tipranavir betrafen bei allen toxikologisch getesteten Spezies den Gastrointestinaltrakt (Erbrechen, weicher Stuhl, Diarrhoe) und die Leber (Hypertrophie). Die Auswirkungen waren bei Behandlungsabbruch reversibel. Weitere Veränderungen umfassten Blutungen bei Ratten nach hoher Dosierung (spezifisch für Nagetiere). Die an Ratten beobachteten Blutungen waren mit verlängerter Prothrombin-Zeit (PT), aktivierter partieller Thromboplastin-Zeit (APTT) sowie Verringerung einiger Vitamin-K-abhängiger Faktoren assoziiert. Bei Ratten verursachte die gemeinsame Verabreichung von Tipranavir und Vitamin E in Form von TPGS (d-Alpha-Tocopherol Polyethylenglykol-1000-Succinat) bei Mengen von mehr als 2322 I.E./m² einen signifikanten Anstieg der Auswirkungen auf Gerinnungsparameter, Blutungen und Todesfälle. Bei Hunden wurden in präklinischen Studien mit Tipranavir allein keine Auswirkungen auf Gerinnungsparameter gefunden. Die gemeinsame Verabreichung von Tipranavir und Vitamin E wurde bei Hunden nicht untersucht.

Die Mehrzahl der Effekte in den Toxizitätsstudien mit Mehrfachgabe trat bei einem systemischen Expositionsniveau auf, das äquivalent dem oder sogar niedriger als der Humanexpositionsbereich in der empfohlenen Dosierung war.

Anhand von *in-vitro*-Studien wurde gezeigt, dass Tipranavir die Aggregation humaner Thrombozyten (siehe Abschnitt 4.4) und die Thromboxan-A₂-Bindung in Konzentrationen hemmt, wie sie bei Patienten unter einer Aptivus mit Ritonavir-Behandlung gemessen wurden. Die klinischen Auswirkungen dieser Befunde sind nicht bekannt.

In einer Untersuchung an Ratten mit Tipranavir in einem systemischen Expositionsbereich (AUC), der dem Humanexpositionsbereich in der empfohlenen klinischen Dosierung äquivalent ist, ergab sich kein Einfluss auf das Paarungsverhalten und die Fertilität. Bei den Muttertieren hatte Tipranavir auf einem systemischen Expositionsniveau, das äquivalent dem oder niedriger als der Humanexpositionsbereich in der empfohlenen klinischen Dosierung war, keinen teratogenen Effekt. Bei Ratten wurde bei einer Tipranavir-Exposition, die dem 0,8fachen der Humanexposition in der klinischen Dosierung entspricht, eine fetale Toxizität (verminderte sternale Knochenbildung und verringertes Körpergewicht) festgestellt. In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten traten in maternaltoxischer Dosierung mit dem annähernd 0,8fachen der Humanexposition bei den Nachkommen Wachstumshemmungen auf.

Studien zur Karzinogenität von Tipranavir an Mäusen und Ratten ergaben ein für diese Tierarten spezifisches tumorigenes Potenzial, das jedoch als klinisch nicht relevant angesehen wird. Verschiedene *in-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungsreihen erbrachten keine Hinweise auf eine Genotoxizität von Tipranavir.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Macrogol
Vitamin-E-Polyethylenglycolsuccinat
gereinigtes Wasser
Propylenglycol
Mono- und Diglyceride der Octan-/Decansäure
Sucralose
Butterminze (Aromastoff)
Buttertoffee (Aromastoff)
Ascorbinsäure

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

30 Monate

Verwendbarkeit nach Anbruch: 60 Tage nach dem ersten Öffnen der Flasche. Es wird empfohlen, dass der Patient das Datum des Anbruchs der Flasche auf das Etikett und/oder auf den Umkarton schreibt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Nicht unter 15 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Braunglasflasche mit einem zweilagigen kindergesicherten Deckel aus Plastik (äußere Schicht aus Polyethylen hoher Dichte [HDPE], innere Schicht aus Polypropylenharz, Füllstück aus geschäumtem beschichteten Polyethylen). Jede Packung enthält eine Flasche mit 95 ml Lösung zum Einnehmen sowie eine 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen aus durchsichtigem Polypropylen, HDPE Schutzkappe und durchsichtigen LDPE Adapter.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Vor der Einnahme von Aptivus ist zu prüfen, ob die Lösung zum Einnehmen klar ist und ob sich Kristalle oder andere Partikel auf dem Flaschenboden befinden. Eine geringe Anzahl an Kristallen in der Flasche beeinträchtigt die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht. Solche Kristalle könnten sich typischerweise als papierdünne Schicht am Flaschenboden absetzen, wenn die Flasche aufrecht stehend gelagert wird. Eine korrekte Dosierung mit der Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen ist auch beim Auftreten von Kristallen gewährleistet. Falls die Kristallschicht am Boden dicker sein oder Unsicherheit über Menge an Kristallen herrschen sollte, sollte die Flasche umgehend in der Apotheke durch eine neue ersetzt werden. Bis zum Austausch der Flasche sollte der Patient die Einnahme unverändert fortsetzen. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, dass der Flascheninhalt regelmäßig auf Kristalle zu überprüfen ist.

Die exakte Dosis ist mit der mitgelieferten Applikationsspritze mit Adapter folgendermaßen abzumessen:

1. Öffnen der Flasche durch Druck auf die Verschlusskappe und Drehen der Kappe gegen den Uhrzeigersinn.
2. Die Schutzkappe von der Spitze der Dosierspritze abziehen (vor dem ersten Gebrauch befindet sich die Schutzkappe noch nicht auf der Applikationsspritze) und die Applikationsspritze in den Adapter auf dem Flaschenhals einführen. Applikationsspritze auf dichten Sitz im Adapter prüfen.
3. Die Flasche auf den Kopf drehen und vorsichtig die benötigte Menge an Aptivus Lösung zum Einnehmen in die Applikationsspritze aufziehen.
4. Die Aptivus Lösung sofort verabreichen. Maximal können 5 ml Lösung (entspricht 500 mg Tipranavir) in die Applikationsspritze aufgezogen werden; dies ist die höchste Einzeldosis für ein Kind mit einer Körperoberfläche von mehr als 1,33 m².
5. Nach dem Gebrauch der Applikationsspritze die Schutzkappe wieder aufsetzen.

Keine besonderen Anforderungen an die Entsorgung des Arzneimittels.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/05/315/002

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Oktober 2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Juni 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

ANHANG II

- A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE
VERANTWORTLICH IST**
- B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
ABGABE UND DEN GEBRAUCH**
- C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER
GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN**
- D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE
SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES
ARZNEIMITTELS**

A. HERSTELLER, DER FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST

Name und Anschrift des Herstellers, der für die Chargenfreigabe verantwortlich ist

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

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

• Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

• Risikomanagement-Plan (RMP)

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen:

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

ANHANG III
ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL / ÄUSSERE UMHÜLLUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aptivus 250 mg Weichkapseln
Tipranavir

2. WIRKSTOFF

Jede Weichkapsel enthält 250 mg Tipranavir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Macrogolglycerolricinoleat, Sorbitol und Ethanol (für weitere Informationen Packungsbeilage beachten).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

120 Weichkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Verwendbarkeit nach Anbruch: 60 Tage (nicht über 25 °C) nach dem ersten Öffnen der Flasche.
Datum des ersten Öffnens der Flasche:

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/05/315/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Aptivus 250 mg

ANGABEN AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHE / BEHÄLTNIS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aptivus 250 mg Weichkapseln
Tipranavir

2. WIRKSTOFF

Jede Weichkapsel enthält 250 mg Tipranavir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Enthält Macrogolglycerolricinoleat, Sorbitol und Ethanol (für weitere Informationen Packungsbeilage beachten).

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

120 Weichkapseln

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Verwendbarkeit nach Anbruch: 60 Tage (nicht über 25 °C) nach dem ersten Öffnen der Flasche.
Datum des ersten Öffnens der Flasche:

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/05/315/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

FALTSCHACHTEL / ÄUSSERE UMHÜLLUNG

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aptivus 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Tipranavir

2. WIRKSTOFF

1 ml Lösung enthält 100 mg Tipranavir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

95 ml Lösung zum Einnehmen (1 Flasche)
Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht unter 15 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
Nach dem ersten Öffnen der Flasche kann das Arzneimittel 60 Tage verwendet werden.
Datum des ersten Öffnens der Flasche:

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

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

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/05/315/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Aptivus 100 mg/ml

ANGABEN UND AUF DEM BEHÄLTNIS

FLASCHE / BEHÄLTNIS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aptivus 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen
Tipranavir

2. WIRKSTOFF

1 ml Lösung enthält 100 mg Tipranavir.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

95 ml

5. HINWEISE ZUR UND ART DER ANWENDUNG

Packungsbeilage beachten.
Zum Einnehmen.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNERREICHBAR UND NICHT SICHTBAR AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Nicht unter 15 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren.
Nach dem ersten Öffnen der Flasche kann das Arzneimittel 60 Tage verwendet werden.
Datum des ersten Öffnens:

10. GEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

12. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/05/315/002

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch.-B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Aptivus 250 mg Weichkapseln Tipranavir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihnen persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Sie.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Aptivus und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Aptivus beachten?
3. Wie ist Aptivus einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Aptivus aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Wenn Aptivus Ihrem Kind verschrieben worden ist, beziehen sich alle Informationen in dieser Gebrauchsinformation auf Ihr Kind.

1. Was ist Aptivus und wofür wird es angewendet?

Aptivus enthält den Wirkstoff Tipranavir. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Protease-Hemmer genannt werden, und wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immunschwäche-Virus (HIV) angewendet. Es hemmt ein Enzym, genannt Protease, welches zur Vermehrung von HIV dient. Wenn das Enzym gehemmt wird, kann sich das Virus nicht normal vermehren und die Infektion ist verlangsamt. Sie müssen Aptivus zusammen mit folgenden Arzneimitteln einnehmen:

- niedrig dosiertes Ritonavir (damit ein ausreichend hoher Aptivus-Spiegel im Blut erreicht wird)
- andere Arzneimittel gegen HIV. Ihr Arzt wird mit Ihnen entscheiden, welche anderen Arzneimittel Sie nehmen sollen. Dies hängt unter anderem davon ab,
 - welche anderen Arzneimittel gegen HIV Sie bereits genommen haben
 - gegen welche Arzneimittel Ihr HI-Virus resistent ist. Resistent bedeutet, dass die Arzneimittel nicht so gut oder gar nicht gegen HIV wirken.

Aptivus wird speziell gegen HI-Viren angewendet, die gegen die meisten anderen Protease-Hemmer resistent sind. Vor Behandlungsbeginn hat Ihr Arzt bei Ihnen eine Blutprobe genommen, um die Resistenz Ihres HI-Virus zu testen. Die Tests haben bestätigt, dass das HIV in Ihrem Blut gegen die meisten anderen Protease-Hemmer resistent ist. Daher ist eine Behandlung mit Aptivus für Sie geeignet. Sie dürfen Aptivus nicht einnehmen, wenn Sie noch nie eine antiretrovirale Therapie erhalten haben oder wenn eine Behandlung mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln möglich ist.

Aptivus Weichkapseln werden angewendet bei

- Jugendlichen, die 12 Jahre oder älter sind
- Erwachsenen

2. Was sollten Sie vor der Einnahme von Aptivus beachten?

Sie müssen Aptivus zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und anderen antiretroviralen Arzneimitteln einnehmen. Es ist wichtig, dass Sie auch über diese Arzneimittel Bescheid wissen. Lesen Sie deshalb bitte auch die Packungsbeilagen für Ritonavir und für Ihre anderen antiretroviralen Arzneimittel sorgfältig. Wenden Sie sich bitte an Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie weitere Fragen zu Ritonavir oder zu den anderen Ihnen verschriebenen Arzneimitteln haben.

Aptivus darf nicht eingenommen werden,

- wenn Sie allergisch gegen Tipranavir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind
- wenn Sie eine mittelgradige bis schwere Leberfunktionsstörung haben. Ihr Arzt wird eine Blutprobe nehmen, um zu prüfen wie gut Ihre Leber arbeitet (Leberfunktionstest). Abhängig von Ihrer Leberfunktion müssen Sie möglicherweise den Behandlungsbeginn verschieben oder die Behandlung mit Aptivus beenden
- wenn Sie gegenwärtig Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen einnehmen:
 - Rifampicin (zur Behandlung von Tuberkulose)
 - Cisaprid (zur Behandlung von Magenproblemen)
 - Pimozid oder Sertindol (zur Behandlung von Schizophrenie)
 - Quetiapin (zur Behandlung von Schizophrenie, bipolarer Störung [manisch-depressiver Krankheit] und depressiven Episoden)
 - Triazolam oder Midazolam zum Einnehmen (zur Behandlung von Angst- oder Schlafstörungen)
 - Mutterkorn-artige Mittel (zur Behandlung von Kopfschmerzen)
 - Astemizol oder Terfenadin (zur Behandlung von Allergien und Heuschnupfen)
 - Simvastatin oder Lovastatin (zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut)
 - Amiodaron, Bepidil, Flecainid, Propafenon oder Chinidin (zur Behandlung von Störungen der Herzfunktion)
 - Metoprolol (zur Behandlung einer Herzleistungsschwäche)
 - Alfuzosin oder Sildenafil (zur Behandlung einer seltenen Blutgefäßerkrankung, die durch einen erhöhten Blutdruck in den Lungenarterien gekennzeichnet ist)
 - Colchicin (zur Behandlung von Gichtanfällen bei Patienten mit Nieren- oder Lebererkrankung).

Nehmen Sie keine Mittel ein, die Johanniskraut enthalten (ein pflanzliches Mittel gegen Depressionen), weil dies die Wirksamkeit von Aptivus beeinträchtigen kann.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit Ihrem Arzt oder Apotheker, bevor Sie Aptivus einnehmen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie an einer der folgenden Erkrankungen leiden:

- Hämophilie A oder B
- Diabetes mellitus
- Lebererkrankungen

Wenn Sie

- erhöhte Leberwerte
- Hepatitis B oder C

haben, besteht allgemein ein erhöhtes Risiko für schwere und möglicherweise tödliche Leberschäden bei einer Behandlung mit Aptivus. Bevor und während Sie mit Aptivus behandelt werden, wird Ihr Arzt Ihre Leberfunktion mit Hilfe von Blutuntersuchungen überwachen. Wenn Sie an einer Lebererkrankung oder Hepatitis leiden, wird Ihr Arzt entscheiden, ob zusätzliche Untersuchungen notwendig sind. Bitte verständigen Sie so schnell wie möglich Ihren Arzt, falls Sie Anzeichen oder Symptome einer Hepatitis feststellen, wie:

- Fieber
- allgemeines Unwohlsein
- Übelkeit (Magenverstimmung)
- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Erschöpfung
- Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut oder der Augäpfel).

Aptivus kann die HIV-Infektion nicht heilen:

Beachten Sie bitte, dass Sie auch weiterhin Infektionen und andere Erkrankungen entwickeln können, die im Rahmen der HIV-Erkrankung auftreten. Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels können Sie HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit Ihrem Arzt über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

Hautausschlag:

Leichter bis mäßiger Hautausschlag, z. B.

- Nesselsucht
- Ausschlag mit flachen oder erhabenen kleinen roten Flecken
- Sonnenallergie

ist bei ungefähr 1 von 10 Patienten aufgetreten, die Aptivus eingenommen haben. Einige Patienten mit Hautausschlag litten außerdem an

- Gelenkschmerzen oder Gelenksteifigkeit
- Engegefühl im Rachen
- Juckreiz am ganzen Körper.

Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und bereits früher aufgetretenen Begleitinfektionen können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome vorhanden waren. Wenn Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion bemerken (z. B. Fieber oder vergrößerte Lymphknoten), informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt.

Zusätzlich zu Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung Ihrer HIV-Infektion auch Autoimmunerkrankungen (dabei greift das Immunsystem gesundes Körpergewebe an) auftreten. Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Sollten Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich Ihren Arzt, um sich entsprechend behandeln zu lassen.

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie ohnmächtig werden oder abnorme Herzschläge wahrnehmen. Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir kann Änderungen Ihres Herzrhythmus sowie der elektrischen Aktivität Ihres Herzens verursachen. Diese Änderungen können mit einem EKG (Elektrokardiogramm) nachgewiesen werden.

Knochenerkrankungen: Bei einigen Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung erhalten, kann sich eine als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können unter anderem die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine starke Unterdrückung des Immunsystems oder ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) gehören. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Falls Sie eines dieser Anzeichen bei sich bemerken, informieren Sie bitte Ihren Arzt.

Kinder

Aptivus Weichkapseln sollten nicht bei Kindern unter 12 Jahren angewendet werden.

Ältere Patienten

Wenn Sie älter als 65 Jahre sind, wird Ihr Arzt vorsichtig sein, wenn er Ihnen Aptivus Weichkapseln verschreibt, und Ihre Therapie engmaschig überwachen. Tipranavir wurde bislang von einer begrenzten Anzahl Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter eingenommen.

Einnahme von Aptivus zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt oder Apotheker, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen/anwenden, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet haben oder beabsichtigen andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Dies ist **sehr wichtig**, wenn Sie andere Arzneimittel zusammen mit Aptivus und Ritonavir einnehmen, weil sich die Wirkung der Arzneimittel verstärken oder abschwächen kann. Diese sogenannten Wechselwirkungen können zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen oder die angemessene Behandlung anderer Gesundheitsbeschwerden verhindern.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln gegen HIV:

- Etravirin gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln gegen HIV, die als nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) bezeichnet werden. Die gleichzeitige Einnahme von Aptivus und Etravirin wird nicht empfohlen.
- Abacavir und Zidovudin: Diese Wirkstoffe gehören zu einer Gruppe von Arzneimitteln gegen HIV namens nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI). Ihr Arzt wird Ihnen Abacavir oder Zidovudin nur verschreiben, wenn Sie keine anderen NRTI nehmen können.
- Didanosin: Didanosin magensaftresistente Tabletten müssen Sie in einem Abstand von mindestens 2 Stunden vor oder nach Aptivus einnehmen
- Emtricitabin: Wenn Sie Emtricitabin einnehmen, sollte Ihre Nierenfunktion vor dem Behandlungsbeginn mit Aptivus überprüft werden.
- Rilpivirin: Wenn Sie Rilpivirin einnehmen, wird Ihr Arzt Sie besonders sorgfältig beobachten.
- Protease-Hemmer: Die Einnahme von Aptivus kann einen starken Abfall des Blutspiegels anderer HIV-Protease-Hemmer zur Folge haben. Dies gilt z. B. für die Protease-Hemmer Amprenavir, Atazanavir, Lopinavir und Saquinavir. Die gleichzeitige Einnahme von Aptivus und Atazanavir kann den Blutspiegel von Aptivus und Ritonavir stark erhöhen. Ihr Arzt wird sorgfältig abwägen, ob Sie mit Aptivus in Kombination mit Protease-Hemmern behandelt werden können.

Andere Arzneimittel, mit denen Aptivus in Wechselwirkung treten kann:

- Verhütungsmittel zum Einnehmen/Hormonersatztherapie: Wenn Sie zur Schwangerschaftsverhütung die „Pille“ einnehmen, sollten Sie eine zusätzliche oder eine andere Verhütungsmethode (z. B. Barrieremethoden wie Kondome) anwenden. Im Allgemeinen wird nicht empfohlen, Aptivus in Kombination mit Ritonavir zusammen mit Verhütungsmitteln zum Einnehmen oder mit einer Hormonersatztherapie anzuwenden. Bitte fragen Sie Ihren Arzt um Rat, wenn Sie weiterhin Verhütungsmittel zum Einnehmen oder eine Hormonersatztherapie erhalten möchten. Bei Verhütungsmitteln zum Einnehmen oder einer Hormonersatztherapie und gleichzeitiger Behandlung mit Aptivus besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hautausschlag. Ein solcher Hautausschlag ist normalerweise leicht bis mäßig. Sprechen Sie dennoch mit Ihrem Arzt, weil eventuell Aptivus oder das Verhütungsmittel zum Einnehmen oder die Hormonersatztherapie vorübergehend abgesetzt werden müssen.
- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin (zur Behandlung von Epilepsie): Diese Wirkstoffe können die Wirksamkeit von Aptivus vermindern.
- Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil (Wirkstoffe gegen Erektionsstörungen): Die Wirkung von Sildenafil und Vardenafil wird wahrscheinlich verstärkt, wenn Sie sie zusammen mit Aptivus einnehmen. Tadalafil darf Ihnen erst verschrieben werden, wenn Sie Aptivus mindestens 7 Tage lang eingenommen haben.
- Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol (Protonenpumpen-Hemmer zur Verminderung der Magensäureproduktion)
- Metronidazol (gegen Infektionen)
- Disulfiram (zur Behandlung einer Alkoholabhängigkeit)
- Buprenorphin/Naloxon (Arzneimittel zur Behandlung von starken Schmerzen)
- Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus (zur Vermeidung von Organabstoßung [um das Immunsystem zu unterdrücken])
- Warfarin (zur Behandlung und Vorbeugung von Blutgerinnseln [Thrombosen])
- Digoxin (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen und Herzversagen)
- Arzneimittel zur Behandlung von Pilzkrankungen einschließlich Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol oder Voriconazol

Die folgenden Arzneimittel werden nicht empfohlen:

- Fluticason (gegen Asthma)
- Atorvastatin (zur Cholesterinsenkung)
- Salmeterol (zur langfristigen Behandlung von Asthma oder zur Vorbeugung von Krämpfen der Bronchialmuskulatur bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung [COPD])
- Bosentan (zur Behandlung von arteriellem Lungenhochdruck)
- Halofantrin oder Lumefantrin (zur Behandlung von Malaria)
- Tolterodin (zur Behandlung einer überaktiven Blase mit Anzeichen von ständigen Blasenentleerungen, Harndrang oder Dranginkontinenz [nicht beherrschbarem Harndrang])
- Boceprevir und Telaprevir (zur Behandlung von Hepatitis C)
- Cobicistat und cobicistathaltige Präparate (zur Verstärkung der Wirksamkeit von HIV-Arzneimitteln).

Aptivus kann die Wirksamkeit weiterer Arzneimittel beeinträchtigen, z. B.:

- Methadon, Meperidin (Pethidin) zur Heroinsubstitution.

Möglicherweise muss Ihr Arzt die Dosierung anderer Arzneimittel, die Sie zusammen mit Aptivus einnehmen, erhöhen oder verringern. Dazu gehören unter anderem:

- Rifabutin und Clarithromycin (Antibiotika)
- Theophyllin (gegen Asthma)
- Desipramin, Trazodon und Bupropion (gegen Depressionen; Bupropion auch zur Raucherentwöhnung)
- Midazolam (als Injektion verabreicht): Midazolam ist ein Beruhigungsmittel gegen Angststörungen und Schlafstörungen
- Rosuvastatin oder Pravastatin (zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut)
- Colchicin (zur Behandlung von Gichtanfällen bei Patienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion).

Wenn Sie Aluminium- und Magnesium-haltige Antazida (zur Behandlung von Verdauungsstörungen/Refluxkrankheit [d.h. Rückfluss von saurem Mageninhalt in die Speiseröhre]) einnehmen, sollte zwischen der Einnahme von Aptivus und den Antazida ein Zeitintervall von zumindest 2 Stunden liegen.

Sprechen Sie mit Ihrem Arzt, wenn Sie blutverdünnende Arzneimittel oder Vitamin E einnehmen. Unter diesen Umständen wird Ihr Arzt gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen in Erwägung ziehen.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Wenn Sie schwanger sind oder stillen, oder wenn Sie vermuten, schwanger zu sein oder beabsichtigen schwanger zu werden, fragen Sie vor der Einnahme dieses Arzneimittels Ihren Arzt oder Apotheker um Rat. Über die Sicherheit einer Anwendung von Aptivus in der Schwangerschaft ist nichts bekannt. Sie dürfen Ihr Kind nicht stillen, weil die HIV-Infektion möglicherweise mit der Muttermilch auf den Säugling übertragen werden kann. Siehe auch Abschnitt 2, unter „Verhütungsmittel zum Einnehmen/Hormonersatztherapie“.

Aptivus enthält sehr geringe Mengen Alkohol (siehe „Aptivus Kapseln enthalten Ethanol“).

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Einige Nebenwirkungen von Aptivus können Ihre Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (z. B. Benommenheit, Schläfrigkeit). In diesem Fall dürfen Sie nicht fahren oder Maschinen bedienen.

Aptivus Kapseln enthalten Ethanol, Macroglycerolricinoleat und Sorbitol (E420)

Aptivus enthält 7 % Ethanol (Alkohol), d.h. bis zu 400 mg je täglicher Dosis. Dies entspricht 8 ml Bier oder weniger als 4 ml Wein. Dies kann schädlich für Alkoholranke sein und ist bei Schwangeren, Stillenden und Kindern sowie bei Personen mit erhöhtem Risiko (z. B. Patienten mit Lebererkrankungen oder Epilepsie) zu berücksichtigen.

Aptivus enthält außerdem Macroglycerolricinoleat, das Magenbeschwerden und Durchfall verursachen kann.

Dieses Arzneimittel enthält Sorbitol. Bitte nehmen Sie dieses Arzneimittel erst nach Rücksprache mit Ihrem Arzt ein, wenn Ihnen bekannt ist, dass Sie an einer Unverträglichkeit gegenüber bestimmten Zuckern leiden.

3. Wie ist Aptivus einzunehmen?

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer genau nach Absprache mit Ihrem Arzt ein. Fragen Sie bei Ihrem Arzt oder Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Sie müssen Aptivus zusammen mit Ritonavir einnehmen.

Die empfohlene Dosis für Erwachsene und Jugendliche ab 12 Jahren beträgt:

- 500 mg (2 Kapseln mit je 250 mg) Aptivus, zusammen mit
- 200 mg (2 Kapseln mit je 100 mg) Ritonavir, zweimal täglich mit dem Essen.

Zum Einnehmen.

Aptivus Kapseln sollen mit dem Essen eingenommen werden.

Nehmen Sie dieses Arzneimittel immer zusammen mit weiteren antiretroviralen Arzneimitteln. Für diese Arzneimittel sind die Angaben in den jeweiligen Packungsbeilagen zu beachten.

Aptivus soll so lange eingenommen werden wie vom Arzt angeordnet.

Wenn Sie eine größere Menge von Aptivus eingenommen haben, als Sie sollten

Setzen Sie sich so schnell wie möglich mit Ihrem Arzt in Verbindung, wenn Sie mehr als die verschriebene Menge an Aptivus eingenommen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Aptivus vergessen haben

Wenn Sie die Einnahme Ihrer Aptivus-Dosis vergessen haben und der reguläre Zeitpunkt für die tägliche Einnahme von Aptivus oder Ritonavir bereits um mehr als 5 Stunden überschritten ist, warten Sie bis zum nächsten regulären Einnahmezeitpunkt und nehmen Sie dann die nächste Dosis von Aptivus und Ritonavir ein. Wenn der reguläre Zeitpunkt für die tägliche Einnahme von Aptivus und/oder Ritonavir um weniger als 5 Stunden überschritten ist, nehmen Sie die vergessene Dosis sofort nachträglich ein. Nehmen Sie dann zum nächsten regulären Einnahmezeitpunkt die nächste Dosis von Aptivus und Ritonavir ein.

Nehmen Sie nicht die doppelte Menge ein, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Sie die Einnahme von Aptivus abbrechen

Es hat sich gezeigt, dass die Einnahme aller Arzneimittel zu den empfohlenen Zeitpunkten:

- die Wirksamkeit Ihrer antiretroviralen Kombinationsbehandlung sehr stark erhöht
- das Risiko vermindert, dass Ihr HI-Virus gegen die antiretroviralen Mittel resistent wird.

Daher ist es wichtig, dass Sie Aptivus streng nach Vorschrift einnehmen wie oben beschrieben. Brechen Sie die Behandlung mit Aptivus nicht ab, solange Ihr Arzt dies nicht ausdrücklich anordnet.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt oder Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Sie auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Es kann jedoch schwierig sein, durch Aptivus verursachte Nebenwirkungen von den Nebenwirkungen anderer Arzneimittel, die Sie ebenfalls einnehmen, und von den Komplikationen der HIV-Infektion zu unterscheiden. Daher ist es sehr wichtig, dass Sie Ihren Arzt über jede Änderung Ihres Gesundheitszustandes informieren.

Schwerwiegende Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Aptivus

- Störungen der Leberfunktion
 - Hepatitis und Fettleber
 - Leberversagen, auch mit tödlichem Verlauf
 - erhöhte Bilirubin-Blutwerte (ein Abbauprodukt von Hämoglobin)Bitte informieren Sie Ihren Arzt, wenn bei Ihnen eine der folgenden Beschwerden auftritt, die Anzeichen einer Leberfunktionsstörung sein können:
 - Appetitlosigkeit
 - Übelkeit (Magenverstimmung)
 - Erbrechen und/oder Gelbsucht
- Blutungen
 - *Blutungen im Gehirn, die zu einer dauerhaften Behinderung oder zum Tod führen können, traten bei einigen Patienten auf, die in klinischen Studien mit Aptivus behandelt wurden. Bei der Mehrzahl der Patienten hatte dies möglicherweise andere Ursachen. So lagen bei diesen Patienten z. B. andere medizinische Umstände vor, oder sie erhielten andere Arzneimittel, die die Blutungen verursacht haben könnten.

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Sehr häufig: können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Durchfall
- Übelkeit (Magenverstimmung)

Häufig: können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Blähungen
- Müdigkeit
- Kopfschmerzen
- leichter Hautausschlag, z. B. mit Nesselsucht oder mit flachen oder erhabenen kleinen roten Flecken
- erhöhte Blutfettwerte
- Verdauungsstörung

Gelegentlich: können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- verringerte Anzahl der roten und weißen Blutkörperchen
- verringerte Anzahl der Blutplättchen
- allergische Reaktionen
- verminderter Appetit
- Diabetes mellitus
- erhöhte Blutzuckerwerte
- erhöhte Cholesterinwerte im Blut
- Schlaflosigkeit und andere Schlafstörungen
- Schläfrigkeit
- Schwindel
- Taubheit und/oder Kribbeln und/oder Schmerzen in den Füßen oder Händen
- Atembeschwerden
- Sodbrennen
- Bauchspeicheldrüsenentzündung
- Hautentzündung
- Juckreiz
- Muskelkrämpfe
- Muskelschmerzen

- Nierenfunktionsstörungen
- grippeähnliche Symptome (Krankheitsgefühl)
- Fieber
- Gewichtsverlust
- erhöhte Blutwerte des Bauchspeicheldrüsen-Enzyms Amylase
- gesteigerte Aktivität der Leberenzyme
- Hepatitis mit Schädigung der Leberzellen durch den Einfluss eines Toxins

Selten: können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- Lebersversagen (auch mit tödlichem Verlauf)
- Hepatitis
- Fettleber
- erhöhte Bilirubin-Blutwerte (ein Abbauprodukt von Hämoglobin)
- Wasserverlust (Dehydrierung)
- Schmälerwerden im Gesicht
- Blutungen im Gehirn* (siehe oben)
- erhöhte Blutwerte des Bauchspeicheldrüsen-Enzyms Lipase

Weitere Angaben zu möglichen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung

- Blutungen
 - Vermehrte Blutungen. Wenn Sie an Hämophilie A oder B leiden, könnte es bei Ihnen vermehrt zu Blutungen in der Haut oder in den Gelenken kommen. Wenn dies bei Ihnen auftreten sollte, so suchen Sie unverzüglich Ihren Arzt auf.

Störungen an der Muskulatur

Es gibt Berichte über Muskelschmerzen, Empfindlichkeit der Muskeln oder Muskelschwäche, insbesondere wenn Aptivus oder andere Protease-Hemmer zusammen mit Nukleosidanaloga eingenommen wurden. In seltenen Fällen waren diese Muskelerkrankungen schwerwiegend und führten auch zum Zerfall von Muskelzellen (Rhabdomyolyse).

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Die häufigsten Nebenwirkungen waren im Allgemeinen denen bei Erwachsenen vergleichbar. Erbrechen, Hautausschlag und Fieber wurden bei Kindern häufiger beobachtet als bei Erwachsenen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Aptivus aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C). Nach dem Öffnen der Flasche muss der Inhalt innerhalb von 60 Tagen verbraucht werden (während dieser Zeit nicht über 25 °C lagern). Sie sollten das Datum, an dem Sie die Flasche geöffnet haben, auf das Etikett und/oder auf den Umkarton schreiben.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie Ihren Apotheker, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Aptivus enthält

- Der Wirkstoff ist Tipranavir. Jede Kapsel enthält 250 mg Tipranavir.
- Die sonstigen Bestandteile sind Macrogolglycerolricinoleat, Ethanol (Alkohol), Mono- und Diglyceride der Octan-/Decansäure, Propylenglycol, gereinigtes Wasser, Trometamol und Propylgallat. Die Kapselhülle enthält Gelatine, rotes Eisenoxid, Propylenglycol, gereinigtes Wasser, „Sorbitol spezial - Glycerol Mischung“ (d-Sorbitol, 1,4-Sorbitan, Mannitol und Glycerol) und Titandioxid. Die schwarze Drucktinte enthält Propylenglycol, schwarzes Eisenoxid, Polyvinylacetat-Phthalat, Macrogol und Ammoniumhydroxid.

Wie Aptivus aussieht und Inhalt der Packung

Aptivus Kapseln sind pinkfarbene, längliche Weichgelatine-kapseln mit einem schwarzen Aufdruck „TPV 250“. Jede Aptivus Kapsel enthält 250 mg des Wirkstoffes Tipranavir. Aptivus ist in Flaschen mit 120 Kapseln erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.

Gebrauchsinformation: Information für Anwender

Aptivus 100 mg/ml Lösung zum Einnehmen Tipranavir

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Ihr Kind mit der Einnahme dieses Arzneimittels beginnt, denn sie enthält wichtige Informationen.

- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder an Ihren Apotheker.
- Dieses Arzneimittel wurde Ihrem Kind persönlich verschrieben. Geben Sie es nicht an Dritte weiter. Es kann anderen Menschen schaden, auch wenn diese die gleichen Beschwerden haben wie Ihr Kind.
- Wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Aptivus und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind mit der Einnahme von Aptivus beginnt?
3. Wie ist Aptivus einzunehmen?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Aptivus aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Aptivus und wofür wird es angewendet?

Aptivus enthält den Wirkstoff Tipranavir. Es gehört zu einer Gruppe von Arzneimitteln, die Protease-Hemmer genannt werden, und wird zur Behandlung der Infektion mit dem Humanen Immunschwäche-Virus (HIV) angewendet. Es hemmt ein Enzym, genannt Protease, welches zur Vermehrung von HIV dient. Wenn das Enzym gehemmt wird, kann sich das Virus nicht normal vermehren und die Infektion ist verlangsamt. Ihr Kind muss Aptivus zusammen mit folgenden Arzneimitteln einnehmen:

- niedrig dosiertes Ritonavir (damit ein ausreichend hoher Aptivus-Spiegel im Blut erreicht wird)
- andere Arzneimittel gegen HIV. Der Arzt Ihres Kindes wird mit Ihnen entscheiden, welche anderen Arzneimittel Ihr Kind nehmen soll. Dies hängt unter anderem davon ab,
 - welche anderen Arzneimittel gegen HIV Ihr Kind bereits genommen hat
 - gegen welche Arzneimittel das HI-Virus Ihres Kindes resistent ist. Resistent bedeutet, dass die Arzneimittel nicht so gut oder gar nicht gegen HIV wirken.

Aptivus wird speziell gegen HI-Viren angewendet, die gegen die meisten anderen Protease-Hemmer resistent sind. Vor Behandlungsbeginn hat der Arzt bei Ihrem Kind eine Blutprobe genommen, um die Resistenz des HI-Virus Ihres Kindes zu testen. Die Tests haben bestätigt, dass das HIV im Blut Ihres Kindes gegen die meisten anderen Protease-Hemmer resistent ist. Daher ist eine Behandlung mit Aptivus für Ihr Kind geeignet. Ihr Kind darf Aptivus nicht einnehmen, wenn es noch nie eine antiretrovirale Therapie erhalten hat oder wenn eine Behandlung mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln möglich ist.

Aptivus Lösung zum Einnehmen wird angewendet bei

- Kindern im Alter von 2 bis 12 Jahren

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihr Kind mit der Einnahme von Aptivus beginnt?

Ihr Kind muss Aptivus zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir und anderen antiretroviralen Arzneimitteln einnehmen. Es ist wichtig, dass Sie auch über diese Arzneimittel Bescheid wissen. Lesen Sie deshalb bitte auch die Packungsbeilagen für Ritonavir und für die anderen antiretroviralen Arzneimittel Ihres Kindes sorgfältig. Wenden Sie sich bitte an den Arzt Ihres Kindes oder an Ihren Apotheker, wenn Sie weitere Fragen zu Ritonavir oder zu den anderen Ihrem Kind verschriebenen Arzneimitteln haben.

Ihr Kind darf Aptivus nicht einnehmen,

- wenn Ihr Kind allergisch gegen Tipranavir oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels ist
- wenn Ihr Kind eine mittelgradige bis schwere Leberfunktionsstörung hat. Der Arzt wird bei Ihrem Kind eine Blutprobe nehmen, um zu prüfen wie gut seine Leber arbeitet (Leberfunktionstest). Abhängig von seiner Leberfunktion muss Ihr Kind möglicherweise den Behandlungsbeginn verschieben oder die Behandlung mit Aptivus beenden
- wenn Ihr Kind gegenwärtig Arzneimittel mit folgenden Wirkstoffen einnimmt:
 - Rifampicin (zur Behandlung von Tuberkulose)
 - Cisaprid (zur Behandlung von Magenproblemen)
 - Pimozid oder Sertindol (zur Behandlung von Schizophrenie)
 - Quetiapin (zur Behandlung von Schizophrenie, bipolarer Störung [manisch-depressiver Krankheit] und depressiven Episoden)
 - Triazolam oder Midazolam zum Einnehmen (zur Behandlung von Angst- oder Schlafstörungen)
 - Mutterkorn-artige Mittel (zur Behandlung von Kopfschmerzen)
 - Astemizol oder Terfenadin (zur Behandlung von Allergien und Heuschnupfen)
 - Simvastatin oder Lovastatin (zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut)
 - Amiodaron, Bepridil, Flecainid, Propafenon oder Chinidin (zur Behandlung von Störungen der Herzfunktion)
 - Metoprolol (zur Behandlung einer Herzleistungsschwäche)
 - Alfuzosin oder Sildenafil (zur Behandlung einer seltenen Blutgefäßerkrankung, die durch einen erhöhten Blutdruck in den Lungenarterien gekennzeichnet ist)
 - Colchicin (zur Behandlung von Gichtanfällen bei Patienten mit Nieren- oder Lebererkrankung).

Ihr Kind darf keine Mittel einnehmen, die Johanniskraut enthalten (ein pflanzliches Mittel gegen Depressionen), weil dies die Wirksamkeit von Aptivus beeinträchtigen kann.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Bitte sprechen Sie mit dem Arzt Ihres Kindes oder Apotheker, bevor Sie Ihrem Kind Aptivus geben.

Informieren Sie den Arzt Ihres Kindes, wenn Ihr Kind an einer der folgenden Erkrankungen leidet:

- Hämophilie A oder B
- Diabetes mellitus
- Lebererkrankungen.

Wenn Ihr Kind

- erhöhte Leberwerte
- Hepatitis B oder C

hat, besteht allgemein ein erhöhtes Risiko für schwere und möglicherweise tödliche Leberschäden bei einer Behandlung mit Aptivus. Bevor und während Ihr Kind mit Aptivus behandelt wird, wird der Arzt seine Leberfunktion mit Hilfe von Blutuntersuchungen überwachen. Wenn Ihr Kind an einer Lebererkrankung oder Hepatitis leidet, wird der Arzt Ihres Kindes entscheiden, ob zusätzliche Untersuchungen notwendig sind. Bitte verständigen Sie so schnell wie möglich den Arzt Ihres Kindes, falls Sie bei Ihrem Kind Anzeichen oder Symptome einer Hepatitis feststellen, wie:

- Fieber
- allgemeines Unwohlsein
- Übelkeit (Magenverstimmung)
- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Erschöpfung
- Gelbsucht (Gelbfärbung der Haut oder der Augäpfel).

Aptivus kann die HIV-Infektion nicht heilen:

Beachten Sie bitte, dass Ihr Kind auch weiterhin Infektionen und andere Erkrankungen entwickeln kann, die im Rahmen der HIV-Erkrankung auftreten. Auch während der Einnahme dieses Arzneimittels kann Ihr Kind HIV auf andere übertragen, obwohl das Risiko durch eine effektive antiretrovirale Therapie verringert ist. Sprechen Sie mit dem Arzt Ihres Kindes über die Vorsichtsmaßnahmen, die notwendig sind, um die Infizierung anderer Menschen zu verhindern.

Hautausschlag:

Leichter bis mäßiger Hautausschlag, z. B.

- Nesselsucht
- Ausschlag mit flachen oder erhabenen kleinen roten Flecken
- Sonnenallergie

ist bei ungefähr 1 von 10 Patienten aufgetreten, die Aptivus eingenommen haben. Einige Patienten mit Hautausschlag litten außerdem an

- Gelenkschmerzen oder Gelenksteifigkeit
- Engegefühl im Rachen
- Juckreiz am ganzen Körper.

Bei einigen Patienten mit fortgeschrittener HIV-Infektion (AIDS) und bereits früher aufgetretenen Begleitinfektionen können kurz nach Beginn der antiretroviralen Behandlung Anzeichen und Symptome einer Entzündung von zurückliegenden Infektionen auftreten. Es wird angenommen, dass diese Symptome auf eine Verbesserung der körpereigenen Immunantwort zurückzuführen sind, die es dem Körper ermöglicht Infektionen zu bekämpfen, die möglicherweise ohne erkennbare Symptome vorhanden waren. Wenn Sie bei Ihrem Kind irgendwelche Anzeichen einer Infektion bemerken (z. B. Fieber oder vergrößerte Lymphknoten), informieren Sie bitte unverzüglich den Arzt Ihres Kindes.

Zusätzlich zu Begleitinfektionen können nach Beginn der Einnahme von Arzneimitteln zur Behandlung der HIV-Infektion Ihres Kindes auch Autoimmunerkrankungen (dabei greift das Immunsystem gesundes Körpergewebe an) auftreten. Autoimmunerkrankungen können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten. Sollten Sie irgendwelche Anzeichen einer Infektion oder andere Symptome, wie z. B. Muskelschwäche, eine Schwäche, die in den Händen und Füßen beginnt und sich in Richtung Rumpf fortsetzt, Herzklopfen, Zittern oder Hyperaktivität bemerken, informieren Sie bitte unverzüglich den Arzt Ihres Kindes, um es entsprechend behandeln zu lassen.

Informieren Sie den Arzt Ihres Kindes, wenn Ihr Kind ohnmächtig wird oder abnorme Herzschläge wahrnimmt. Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir kann Änderungen des Herzrhythmus Ihres Kindes sowie der elektrischen Aktivität des Herzens Ihres Kindes verursachen. Diese Änderungen können mit einem EKG (Elektrokardiogramm) nachgewiesen werden.

Knochenerkrankungen:

Bei einigen Patienten, die eine antiretrovirale Kombinationsbehandlung erhalten, kann sich eine als Osteonekrose (Absterben von Knochengewebe infolge unzureichender Blutversorgung des Knochens) bezeichnete Knochenerkrankung entwickeln. Zu den vielen Risikofaktoren für die Entwicklung dieser Erkrankung können unter anderem die Dauer der antiretroviralen Kombinationsbehandlung, die Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, eine starke Unterdrückung des Immunsystems oder ein höherer Body-Mass-Index (Maßzahl zur Beurteilung des Körpergewichts im Verhältnis zur Körpergröße) gehören. Anzeichen einer Osteonekrose sind Gelenksteife, -beschwerden und -schmerzen (insbesondere in Hüfte, Knie und Schulter) sowie Schwierigkeiten bei Bewegungen. Falls Sie bei Ihrem Kind eines dieser Anzeichen bemerken, informieren Sie bitte den Arzt Ihres Kindes.

Kinder und Jugendliche:

Aptivus Lösung zum Einnehmen sollte weder bei Kindern unter 2 Jahren noch bei Jugendlichen über 12 Jahren angewendet werden.

Aptivus Lösung zum Einnehmen enthält Vitamin E. Ihr Kind darf keine Vitamin-E-haltigen Präparate zusätzlich einnehmen.

Einnahme von Aptivus zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie den Arzt Ihres Kindes oder Ihren Apotheker, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel einnimmt/angewendet, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen/angewendet hat oder beabsichtigt, andere Arzneimittel einzunehmen/anzuwenden, auch wenn es sich um nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Dies ist **sehr wichtig**, wenn Ihr Kind andere Arzneimittel zusammen mit Aptivus und Ritonavir einnimmt, weil sich die Wirkung der Arzneimittel verstärken oder abschwächen kann. Diese sogenannten Wechselwirkungen können zu schwerwiegenden Nebenwirkungen führen oder die angemessene Behandlung anderer Gesundheitsbeschwerden verhindern.

Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln gegen HIV:

- Etravirin gehört zu einer Klasse von Arzneimitteln gegen HIV, die als nichtnukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI) bezeichnet werden. Die gleichzeitige Einnahme von Aptivus und Etravirin wird nicht empfohlen.
- Abacavir und Zidovudin: Diese Wirkstoffe gehören zu einer Gruppe von Arzneimitteln gegen HIV namens nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI). Der Arzt wird Ihrem Kind Abacavir oder Zidovudin nur verschreiben, wenn es keine anderen NRTI nehmen kann.
- Didanosin: Didanosin magensaftresistente Tabletten muss Ihr Kind in einem Abstand von mindestens 2 Stunden vor oder nach Aptivus einnehmen.
- Emtricitabin: Wenn Ihr Kind Emtricitabin einnimmt, sollte seine Nierenfunktion vor dem Behandlungsbeginn mit Aptivus überprüft werden.
- Rilpivirin: Wenn Ihr Kind Rilpivirin einnimmt, wird der Arzt Ihr Kind besonders sorgfältig beobachten.

- Protease-Hemmer: Die Einnahme von Aptivus kann einen starken Abfall des Blutspiegels anderer HIV-Protease-Hemmer zur Folge haben. Dies gilt z. B. für die Protease-Hemmer Amprenavir, Atazanavir, Lopinavir und Saquinavir. Die gleichzeitige Einnahme von Aptivus und Atazanavir kann den Blutspiegel von Aptivus und Ritonavir stark erhöhen. Der Arzt wird sorgfältig abwägen, ob Ihr Kind mit Aptivus in Kombination mit Protease-Hemmern behandelt werden kann.

Andere Arzneimittel, mit denen Aptivus in Wechselwirkung treten kann:

- Verhütungsmittel zum Einnehmen/Hormonersatztherapie: Wenn Ihr Kind zur Schwangerschaftsverhütung die „Pille“ einnimmt, sollte es eine zusätzliche oder eine andere Verhütungsmethode (z. B. Barrieremethoden wie Kondome) anwenden. Im Allgemeinen wird nicht empfohlen, Aptivus in Kombination mit Ritonavir zusammen mit Verhütungsmitteln zum Einnehmen oder mit einer Hormonersatztherapie anzuwenden. Bitte fragen Sie den Arzt Ihres Kindes um Rat, wenn Ihr Kind weiterhin Verhütungsmittel zum Einnehmen oder eine Hormonersatztherapie erhalten möchte. Bei Verhütungsmitteln zum Einnehmen oder einer Hormonersatztherapie und gleichzeitiger Behandlung mit Aptivus besteht ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Hautausschlag. Ein solcher Hautausschlag ist normalerweise leicht bis mäßig. Sprechen Sie dennoch mit dem Arzt Ihres Kindes, weil eventuell Aptivus oder das Verhütungsmittel zum Einnehmen oder die Hormonersatztherapie vorübergehend abgesetzt werden müssen.
- Carbamazepin, Phenobarbital, Phenytoin (zur Behandlung von Epilepsie): Diese Wirkstoffe können die Wirksamkeit von Aptivus vermindern.
- Sildenafil, Vardenafil, Tadalafil (Wirkstoffe gegen Erektionsstörungen): Die Wirkung von Sildenafil und Vardenafil wird wahrscheinlich verstärkt, wenn diese Mittel zusammen mit Aptivus eingenommen werden. Tadalafil darf erst verschrieben werden, wenn Aptivus mindestens 7 Tage lang eingenommen wurde.
- Omeprazol, Esomeprazol, Lansoprazol, Pantoprazol, Rabeprazol (Protonenpumpen-Hemmer zur Verminderung der Magensäureproduktion)
- Metronidazol (gegen Infektionen)
- Disulfiram (zur Behandlung einer Alkoholabhängigkeit)
- Buprenorphin/Naloxon (Arzneimittel zur Behandlung von starken Schmerzen)
- Cyclosporin, Tacrolimus, Sirolimus (zur Vermeidung von Organabstoßung [um das Immunsystem zu unterdrücken])
- Warfarin (zur Behandlung und Vorbeugung von Blutgerinnseln [Thrombosen])
- Digoxin (zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen und Herzversagen)
- Arzneimittel zur Behandlung von Pilzkrankungen einschließlich Fluconazol, Itraconazol, Ketoconazol oder Voriconazol

Die folgenden Arzneimittel werden nicht empfohlen:

- Fluticason (gegen Asthma)
- Atorvastatin (zur Cholesterinsenkung)
- Salmeterol (zur langfristigen Behandlung von Asthma oder zur Vorbeugung von Krämpfen der Bronchialmuskulatur bei chronisch obstruktiver Lungenerkrankung [COPD])
- Bosentan (zur Behandlung von arteriellem Lungenhochdruck)
- Halofantrin oder Lumefantrin (zur Behandlung von Malaria)
- Tolterodin (zur Behandlung einer überaktiven Blase mit Anzeichen von ständigen Blasenentleerungen, Harndrang oder Dranginkontinenz [nicht beherrschbarem Harndrang])
- Boceprevir und Telaprevir (zur Behandlung von Hepatitis C)
- Cobicistat und cobicistathaltige Präparate (zur Verstärkung der Wirksamkeit von HIV-Arzneimitteln).

Aptivus kann die Wirksamkeit weiterer Arzneimittel beeinträchtigen, z. B.:

- Methadon, Meperidin (Pethidin) zur Heroinsubstitution.

Möglicherweise muss der Arzt die Dosierung anderer Arzneimittel, die Ihr Kind zusammen mit Aptivus einnimmt, erhöhen oder verringern. Dazu gehören unter anderem:

- Rifabutin und Clarithromycin (Antibiotika)
- Theophyllin (gegen Asthma)
- Desipramin, Trazodon und Bupropion (gegen Depressionen; Bupropion auch zur Raucherentwöhnung)
- Midazolam (als Injektion verabreicht): Midazolam ist ein Beruhigungsmittel gegen Angststörungen und Schlafstörungen
- Rosuvastatin oder Pravastatin (zur Senkung des Cholesterinspiegels im Blut)
- Colchicin (zur Behandlung von Gichtanfällen bei Patienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion).

Wenn Ihr Kind Aluminium- und Magnesium-haltige Antazida (zur Behandlung von Verdauungsstörungen/Refluxkrankheit [d.h. Rückfluss von saurem Mageninhalt in die Speiseröhre]) einnimmt, sollte zwischen der Einnahme von Aptivus und den Antazida ein Zeitintervall von zumindest 2 Stunden liegen.

Sprechen Sie mit dem Arzt Ihres Kindes, wenn Ihr Kind blutverdünnende Arzneimittel oder Vitamin E einnimmt. Unter diesen Umständen wird der Arzt Ihres Kindes gegebenenfalls besondere Vorsichtsmaßnahmen in Erwägung ziehen.

Einnahme von Aptivus zusammen mit Nahrungsmitteln

Aptivus soll mit dem Essen eingenommen werden.

Schwangerschaft, Stillzeit und Zeugungs-/Gebärfähigkeit

Wenn Ihr Kind schwanger ist oder stillt, oder wenn Sie glauben, dass Ihr Kind schwanger werden möchte, fragen Sie vor der Anwendung dieses Arzneimittels den Arzt Ihres Kindes oder Apotheker um Rat. Über die Sicherheit einer Anwendung von Aptivus in der Schwangerschaft ist nichts bekannt. Ihr Kind darf nicht stillen, weil die HIV-Infektion möglicherweise mit der Muttermilch auf den Säugling übertragen werden kann. Siehe auch Abschnitt 2, unter „Verhütungsmittel zum Einnehmen/Hormonersatztherapie“.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Einige Nebenwirkungen von Aptivus können die Verkehrstüchtigkeit oder die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen (z. B. Benommenheit, Schläfrigkeit). In diesem Fall darf Ihr Kind nicht fahren oder Maschinen bedienen.

3. Wie ist Aptivus einzunehmen?

Geben Sie Ihrem Kind dieses Arzneimittel immer genau nach Anweisung des Arztes. Fragen Sie beim Arzt Ihres Kindes oder bei Ihrem Apotheker nach, wenn Sie sich nicht sicher sind. Ihr Kind muss Aptivus zusammen mit Ritonavir einnehmen.

Aptivus Lösung soll mit dem Essen eingenommen werden.

Die Dosis für Kinder im Alter von 2 bis 12 Jahren wird vom Arzt anhand der Körperoberfläche des Kindes (in m²) festgelegt. Die Dosis für Kinder soll 5 ml (500 mg) zweimal täglich nicht überschreiten. Lassen Sie sich die korrekte Dosis für Ihr Kind vom Arzt bestätigen. Die exakte Dosis wird mit der beiliegenden Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit Adapter folgendermaßen abgemessen:

1. Vergewissern Sie sich, dass die Lösung zum Einnehmen klar ist (siehe unten).
2. Öffnen Sie die Flasche durch Druck auf die Verschlusskappe und Drehen der Kappe gegen den Uhrzeigersinn.

3. Ziehen Sie die Schutzkappe von der Spitze der Applikationsspritze ab (vor dem ersten Gebrauch befindet sich die Schutzkappe noch nicht auf der Spritze)
4. Führen Sie die Applikationsspritze in den Adapter auf dem Flaschenhals ein. Prüfen Sie die Applikationsspritze auf dichten Sitz im Adapter. Maximal können 5 ml Lösung (entspricht 500 mg Tipranavir) in die Applikationsspritze aufgezogen werden; dies ist die höchste Einzeldosis für ein Kind mit einer Körperoberfläche von mehr als 1,33 m².
5. Drehen Sie die Flasche auf den Kopf und ziehen Sie vorsichtig die benötigte Menge an Aptivus Lösung zum Einnehmen in die Spritze auf.
6. Träufeln Sie Ihrem Kind die Aptivus Lösung zum Einnehmen vorsichtig aus der Spritze in den Mund.
7. Setzen Sie nach dem Gebrauch der Applikationsspritze die Schutzkappe wieder auf.

Vergewissern Sie sich, dass die Lösung klar ist, ehe Sie Ihrem Kind Aptivus geben. Auf dem Flaschenboden kann sich eine papierdünne Kristallschicht absetzen, wenn die Flasche aufrecht stehend gelagert wird. Auf dem Flaschenboden können sich auch andere kleine Teilchen befinden. Eine geringe Anzahl an Kristallen beeinträchtigt die Wirksamkeit und die Unbedenklichkeit des Arzneimittels nicht.

Bringen Sie die Flasche umgehend zu Ihrem Apotheker oder zum Arzt Ihres Kindes zurück und lassen Sie sie austauschen,

- wenn die Kristallschicht auf dem Flaschenboden dicker sein sollte oder
- wenn Sie unsicher über die sichtbare Menge an Kristallen sind oder
- wenn andere kleine Teilchen sichtbar sind.

Bis zum Austausch der Flasche soll Ihr Kind die Einnahme von Aptivus Lösung zum Einnehmen unverändert fortsetzen.

Ihr Kind muss Aptivus immer zusammen mit weiteren antiretroviralen Arzneimitteln einnehmen. Für diese Arzneimittel sind die Angaben in den jeweiligen Packungsbeilagen zu beachten.

Aptivus soll so lange eingenommen werden wie vom Arzt angeordnet. Im Alter von 12 Jahren sollen Kinder von Aptivus Lösung zum Einnehmen auf Aptivus Kapseln umgestellt werden.

Wenn Ihr Kind eine größere Menge von Aptivus eingenommen hat, als es sollte

Setzen Sie sich so schnell wie möglich mit dem Arzt Ihres Kindes in Verbindung, wenn es mehr als die verschriebene Menge an Aptivus eingenommen hat.

Wenn Ihr Kind die Einnahme von Aptivus vergessen hat

Wenn Ihr Kind die Einnahme seiner Aptivus-Dosis vergessen hat und der reguläre Zeitpunkt für die tägliche Einnahme von Aptivus oder Ritonavir bereits um mehr als 5 Stunden überschritten ist, warten Sie bis zum nächsten regulären Einnahmezeitpunkt und geben Sie dann Ihrem Kind die nächste Dosis von Aptivus und Ritonavir. Wenn der reguläre Zeitpunkt für die tägliche Einnahme von Aptivus und/oder Ritonavir um weniger als 5 Stunden überschritten ist, geben Sie Ihrem Kind die vergessene Dosis sofort nachträglich. Geben Sie dann Ihrem Kind zum nächsten regulären Einnahmezeitpunkt die nächste Dosis von Aptivus und Ritonavir.

Geben Sie nicht die doppelte Menge, wenn Sie die vorherige Einnahme vergessen haben.

Wenn Ihr Kind die Einnahme von Aptivus abbricht

Es hat sich gezeigt, dass die Einnahme aller Arzneimittel zu den empfohlenen Zeitpunkten:

- die Wirksamkeit der antiretroviralen Kombinationsbehandlung sehr stark erhöht
- das Risiko vermindert, dass das HI-Virus Ihres Kindes gegen die antiretroviralen Mittel resistent wird.

Daher ist es wichtig, dass Ihr Kind Aptivus streng nach Vorschrift einnimmt wie oben beschrieben. Ihr Kind soll die Behandlung mit Aptivus nicht abbrechen, solange der Arzt dies nicht ausdrücklich anordnet.

Wenn Sie weitere Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie den Arzt Ihres Kindes oder Ihren Apotheker.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Während einer HIV-Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutfett- und Blutzuckerwerte auftreten. Dies hängt teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammen; bei den Blutfetten manchmal mit den HIV-Arzneimitteln selbst. Ihr Arzt wird Ihr Kind auf diese Veränderungen hin untersuchen.

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen. Es kann jedoch schwierig sein, durch Aptivus verursachte Nebenwirkungen von den Nebenwirkungen anderer Arzneimittel, die Ihr Kind ebenfalls einnimmt, und von den Komplikationen der HIV-Infektion zu unterscheiden. Daher ist es sehr wichtig, dass Sie den Arzt Ihres Kindes über jede Änderung des Gesundheitszustandes Ihres Kindes informieren.

Schwerwiegende Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Aptivus:

- Störungen der Leberfunktion
 - Hepatitis und Fettleber
 - Leberversagen, auch mit tödlichem Verlauf
 - erhöhte Bilirubin-Blutwerte (ein Abbauprodukt von Hämoglobin)Bitte informieren Sie den Arzt Ihres Kindes, wenn bei Ihrem Kind eine der folgenden Beschwerden auftritt, die Anzeichen einer Leberfunktionsstörung sein können:
 - Appetitlosigkeit
 - Übelkeit (Magenverstimmung)
 - Erbrechen und/oder Gelbsucht
- Blutungen
 - *Blutungen im Gehirn, die zu einer dauerhaften Behinderung oder zum Tod führen können, traten bei einigen Patienten auf, die in klinischen Studien mit Aptivus behandelt wurden. Bei der Mehrzahl der Patienten hatte dies möglicherweise andere Ursachen. So lagen bei diesen Patienten z. B. andere medizinische Umstände vor, oder sie erhielten andere Arzneimittel, die die Blutungen verursacht haben könnten.

Weitere mögliche Nebenwirkungen

Sehr häufig: können mehr als 1 von 10 Behandelten betreffen

- Durchfall
- Übelkeit (Magenverstimmung)

Häufig: können bis zu 1 von 10 Behandelten betreffen

- Erbrechen
- Bauchschmerzen
- Blähungen
- Müdigkeit
- Kopfschmerzen
- leichter Hautausschlag, z. B. mit Nesselsucht oder mit flachen oder erhabenen kleinen roten Flecken
- erhöhte Blutfettwerte
- Verdauungsstörung

Gelegentlich: können bis zu 1 von 100 Behandelten betreffen

- verringerte Anzahl der roten und weißen Blutkörperchen
- verringerte Anzahl der Blutplättchen
- allergische Reaktionen
- verminderter Appetit
- Diabetes mellitus
- erhöhte Blutzuckerwerte
- erhöhte Cholesterinwerte im Blut
- Schlaflosigkeit und andere Schlafstörungen
- Schläfrigkeit
- Schwindel
- Taubheit und/oder Kribbeln und/oder Schmerzen in den Füßen oder Händen
- Atembeschwerden
- Sodbrennen
- Bauchspeicheldrüsenentzündung
- Hautentzündung
- Juckreiz
- Muskelkrämpfe
- Muskelschmerzen
- Nierenfunktionsstörungen
- grippeähnliche Symptome (Krankheitsgefühl)
- Fieber
- Gewichtsverlust
- erhöhte Blutwerte des Bauchspeicheldrüsen-Enzyms Amylase
- gesteigerte Aktivität der Leberenzyme
- Hepatitis mit Schädigung der Leberzellen durch den Einfluss eines Toxins

Selten: können bis zu 1 von 1.000 Behandelten betreffen

- Lebersversagen (auch mit tödlichem Verlauf)
- Hepatitis
- Fettleber
- erhöhte Bilirubin-Blutwerte (ein Abbauprodukt von Hämoglobin)
- Wasserverlust (Dehydrierung)
- Schmälerwerden im Gesicht
- Blutungen im Gehirn* (siehe oben)
- erhöhte Blutwerte des Bauchspeicheldrüsen-Enzyms Lipase

Weitere Angaben zu möglichen Nebenwirkungen im Zusammenhang mit einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung

- Blutungen
 - Vermehrte Blutungen. Wenn Ihr Kind an Hämophilie A oder B leidet, könnte es bei ihm vermehrt zu Blutungen in der Haut oder in den Gelenken kommen. Wenn dies bei Ihrem Kind auftreten sollte, so suchen Sie unverzüglich den Arzt Ihres Kindes auf.

Störungen an der Muskulatur

Es gibt Berichte über Muskelschmerzen, Empfindlichkeit der Muskeln oder Muskelschwäche, insbesondere wenn Aptivus oder andere Protease-Hemmer zusammen mit Nukleosidanaloga eingenommen wurden. In seltenen Fällen waren diese Muskelerkrankungen schwerwiegend und führten auch zum Zerfall von Muskelzellen (Rhabdomyolyse).

Zusätzliche Nebenwirkungen bei Kindern und Jugendlichen

Die häufigsten Nebenwirkungen waren im Allgemeinen denen bei Erwachsenen vergleichbar. Erbrechen, Hautausschlag und Fieber wurden bei Kindern häufiger beobachtet als bei Erwachsenen.

Meldung von Nebenwirkungen

Wenn Sie bei Ihrem Kind Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an den Arzt Ihres Kindes oder Apotheker. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über [das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem](#) anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Aptivus aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf der Flasche nach „Verwendbar bis:“ angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Nicht unter 15 °C lagern. Nicht im Kühlschrank lagern oder einfrieren. Nach dem Öffnen der Flasche sollte das Arzneimittel innerhalb von 60 Tagen verbraucht werden. Sie sollten das Datum, an dem Sie die Flasche geöffnet haben, auf das Etikett und/oder auf den Umkarton schreiben. Bewahren Sie die Flasche im Umkarton auf.

Wenn Sie eine dickere Kristallschicht auf dem Flaschenboden bemerken, sollten Sie

- Ihrem Kind die nächste Dosis geben und anschließend
- die Flasche umgehend zu Ihrem Apotheker oder zum Arzt Ihres Kindes zurückbringen und austauschen lassen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Fragen Sie den Apotheker Ihres Kindes, wie das Arzneimittel zu entsorgen ist, wenn Sie es nicht mehr verwenden. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Aptivus enthält

- Der Wirkstoff ist Tipranavir. 1 ml Lösung enthält 100 mg Tipranavir.
- Die sonstigen Bestandteile sind Macrogol, Vitamin-E-Polyethylenglycolsuccinat, gereinigtes Wasser, Propylenglycol, Mono- und Diglyceride der Octan-/Decansäure, Sucralose, Ascorbinsäure, Aromastoffe Butterminze und Buttersüßholz.

Wie Aptivus aussieht und Inhalt der Packung

Aptivus Lösung zum Einnehmen ist eine klare gelbe Flüssigkeit.

Aptivus Lösung zum Einnehmen ist in braunen Glasflaschen mit 95 ml Lösung zum Einnehmen sowie einer beiliegenden 5-ml-Applikationsspritze für Zubereitungen zum Einnehmen mit Adapter erhältlich.

Pharmazeutischer Unternehmer

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

Hersteller

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

Falls Sie weitere Informationen über das Arzneimittel wünschen, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Deutschland

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Slovenija

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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Boehringer Ingelheim AB
Tel: +46 8 721 21 00

United Kingdom

Boehringer Ingelheim Ltd.
Tel: +44 1344 424 600

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im {MM.JJJJ}.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu> verfügbar.