

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Aptivus 250 mg capsule molli

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni capsula molle contiene 250 mg di tipranavir.

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

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Capsula molle.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Aptivus, somministrato insieme a ritonavir a basso dosaggio, è indicato per il trattamento antiretrovirale in associazione dell'infezione da HIV-1 in pazienti adulti e adolescenti di 12 anni o più con area di superficie corporea (*Body Surface Area*, BSA) $\geq 1,3 \text{ m}^2$ o di peso $\geq 36 \text{ kg}$ e precedentemente pluritrattati con virus resistente a più di un inibitore della proteasi. Aptivus deve essere utilizzato solo come componente di un regime antiretrovirale di associazione in pazienti per i quali non vi siano alternative terapeutiche.

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

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

Posologia

Adulti e adolescenti (da 12 – 18 anni di età con BSA $\geq 1,3 \text{ m}^2$ o peso $\geq 36 \text{ kg}$)

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

L'area di superficie corporea (BSA) può essere calcolata nel modo seguente:

$$\text{Formula di Mosteller: } BSA(m)^2 = \sqrt{\frac{\text{Altezza (cm)} \times \text{Peso (kg)}}{3.600}}$$

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

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

Omissione di una dose

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

Anziani

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

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

Compromissione epatica

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

Compromissione renale

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

Popolazione pediatrica

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

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

Inoltre con Aptivus capsule non è possibile ottenere un adeguato aggiustamento posologico per i bambini di età inferiore ai 12 anni.

Aptivus capsule non deve essere utilizzato in pazienti pediatrici di età inferiore a 12 anni, poiché non sono disponibili dati clinici a supporto dell'uso delle capsule in tale sottopopolazione pediatrica.

Modo di somministrazione

Uso orale.

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

Le capsule molli di Aptivus devono essere ingerite intere e non devono essere aperte o masticate.

4.3 Controindicazioni

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

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

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

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

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

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

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

Malattie epatiche

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

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

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

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

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

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

Monitoraggio epatico

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

Pazienti naïve al trattamento

In uno studio eseguito in pazienti adulti mai trattati con terapia antiretrovirale, tipranavir 500 mg con ritonavir 200 mg due volte al giorno ha mostrato, rispetto a lopinavir/ritonavir, un significativo aumento (grado 3 e 4) delle transaminasi senza vantaggio in termini di efficacia (tendenza verso una minor efficacia). Lo studio è stato interrotto prematuramente dopo 60 settimane. Pertanto, tipranavir con ritonavir non deve essere utilizzato in pazienti mai trattati con terapia antiretrovirale (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione renale

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

Emofilia

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

Sanguinamento

I partecipanti allo studio RESIST trattati con Aptivus e ritonavir tendevano a mostrare un maggior rischio di sanguinamento; alla settimana 24 il rischio relativo era 1,98 (95% CI= 1,03 - 3,80). Alla settimana 48 il rischio relativo era sceso a 1,27 (95% CI= 0,76 - 2,12). Non c'era una tendenza per gli

eventi di sanguinamento e non sono state riscontrate differenze dei parametri di coagulazione nei gruppi di trattamento. Il significato di questo risultato deve essere ulteriormente monitorato.

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

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

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

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

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

Peso e parametri metabolici

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

Sindrome da immuno riattivazione

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

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

Rash

Rash da lieve a moderato incluso rash orticarioide, rash maculopapulare e fotosensibilità sono stati riportati in soggetti trattati con Aptivus, somministrato in associazione a bassi dosaggi di ritonavir. Alla settimana 48 di uno studio di fase III, sono stati osservati vari tipi di rash nel 15,5% dei maschi e nel 20,5% delle femmine trattati con Aptivus, somministrato in associazione a bassi dosaggi di ritonavir. Inoltre in uno studio di interazione effettuato su volontarie sane a cui è stata somministrata una dose singola di etinilestradiolo seguita da Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a

basso dosaggio, il 33% dei soggetti ha sviluppato rash. Rash associato a dolore articolare o rigidità, senso di costrizione laringea della gola o prurito generalizzato è stato riportato sia negli uomini che nelle donne in trattamento con Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio. Negli studi clinici effettuati su pazienti pediatrici la frequenza dei rash (di tutti i gradi e causalità) nelle 48 settimane era maggiore rispetto ai pazienti adulti.

Osteonecrosi

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

Interazioni

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

Abacavir e zidovudina

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

Inibitori della proteasi

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

Contraccettivi orali ed estrogeni

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

Anticonvulsivanti

La prescrizione di carbamazepina, fenobarbital e fenitoina deve essere effettuata con cautela. Aptivus può essere meno efficace a causa delle ridotte concentrazioni di tipranavir nel plasma dei pazienti che assumono questi medicinali in concomitanza (vedere paragrafo 4.5).

Halofantrina, lumefantrina

A causa del loro profilo metabolico e dell'intrinseco rischio di indurre torsione di punta, la somministrazione di halofantrina e lumefantrina con Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, non è raccomandata (vedere paragrafo 4.5).

Disulfiram/metronidazolo

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

Fluticasone

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

Atorvastatina

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

Omeprazolo ed altri inibitori della pompa protonica

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

Colchicina

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

Salmeterolo

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

Bosentan

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

Avvertenze correlate ad alcuni eccipienti

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

Questo medicinale contiene 100 mg di alcol (etanolo) in ogni capsula. La quantità in 250 mg di questo medicinale (cioè in una capsula) è equivalente a meno di 3 ml di birra o 1 ml di vino. La piccola quantità di alcol in questo medicinale non produrrà effetti rilevanti.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

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

Sono stati effettuati studi d'interazione solo negli adulti.

Profilo metabolico di tipranavir

Tipranavir è un substrato, un induttore e un inibitore del CYP3A del citocromo P450. Quando somministrato in associazione a ritonavir alla dose raccomandata (vedere paragrafo 4.2), si verifica una netta inibizione del CYP3A del P450. La co-somministrazione di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con agenti metabolizzati principalmente dal CYP3A può determinare modifiche delle concentrazioni plasmatiche di tipranavir o degli altri agenti che potrebbero alterarne

gli effetti terapeutici ed indesiderati (vedere più sotto l'elenco ed i dettagli degli agenti considerati). Gli agenti controindicati in modo specifico a causa della importanza attesa delle interazioni e del potenziale di reazioni avverse, sono descritti in questo paragrafo ed elencati nel paragrafo 4.3.

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

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

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

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

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

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

Tabella delle interazioni

Le interazioni tra Aptivus e i medicinali co-somministrati sono elencate nella tabella seguente (aumento è indicato come “↑”, diminuzione è indicata come “↓”, nessun cambiamento è indicato come “↔”, una volta al giorno è indicato come “QD”, due volte al giorno è indicato come “BID”, concentrazione al termine dell'intervallo di somministrazione è indicata come “C_t”).

Se non diversamente riportato, gli studi elencati di seguito sono stati condotti con la dose raccomandata di Aptivus/r (cioè 500/200 mg BID). Alcuni studi farmacocinetici di interazione non sono stati condotti utilizzando la dose raccomandata, ciononostante, i risultati di molti di questi studi possono essere estrapolati per la dose raccomandata dal momento che le dosi utilizzate (ad esempio TPV/r 500/100 mg, TPV/r 750/200 mg) rappresentavano quelle estreme di induzione ed inibizione dell'enzima epatico e comprendevano la dose raccomandata di Aptivus/r.

Medicinali per area terapeutica	Interazione variazione geometrica media (%)	Raccomandazioni relative alla co-somministrazione
Antinfettivi		
Antiretrovirali		
Inibitori nucleosidici e nucleotidici della trascrittasi inversa (NRTI)		

<p>Poiché non esiste alcun impatto significativo degli analoghi nucleosidici e nucleotidici sul sistema enzimatico del citocromo P450, non è richiesto alcun aggiustamento della dose di Aptivus quando somministrato con questi agenti.</p>		
<p>Abacavir 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)</p>	<p>Abacavir C_{max} ↓ 46% Abacavir AUC ↓ 36%</p> <p>L'importanza clinica di questa riduzione non è stata stabilita, ma può diminuire l'efficacia di abacavir.</p> <p>Meccanismo non noto.</p>	<p>L'uso concomitante di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con abacavir non è raccomandato a meno che non siano disponibili altri NRTI per la cura del paziente. In questi casi non può essere raccomandato alcun aggiustamento della dose di abacavir (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Didanosina 200 mg BID, ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg BID) – 125 mg BID, < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)</p>	<p>Didanosina C_{max} ↓ 43% Didanosina AUC ↓ 33%</p> <p>Didanosina C_{max} ↓ 24% Didanosina AUC ↔</p> <p>L'importanza clinica di questa riduzione delle concentrazioni di didanosina non è stata stabilita.</p> <p>Meccanismo sconosciuto.</p>	<p>L'assunzione di didanosina in capsule molli gastro-resistenti deve essere effettuata ad almeno due ore di distanza dalla assunzione di Aptivus capsule molli, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, per evitare incompatibilità tra le formulazioni.</p>
<p>Emtricitabina Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>Interazioni potenziali con i trasportatori renali non possono essere completamente escluse.</p>	<p>Nei pazienti con funzione normale renale non è necessario alcun aggiustamento della dose. In caso di somministrazione concomitante di emtricitabina e Aptivus/ritonavir, la funzione renale deve essere valutata prima di iniziare la co-somministrazione.</p>
<p>Lamivudina 150 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)</p>	<p>Non è stata osservata alcuna interazione clinicamente rilevante.</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose.</p>
<p>Stavudina 40 mg BID ≥ 60 kg 30 mg BID < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)</p>	<p>Non è stata osservata alcuna interazione clinicamente rilevante.</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose.</p>
<p>Zidovudina 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)</p>	<p>Zidovudina C_{max} ↓ 49% Zidovudina AUC ↓ 36%</p> <p>L'importanza clinica di questa riduzione non è stata stabilita, ma può diminuire l'efficacia di zidovudina.</p> <p>Meccanismo non noto.</p>	<p>L'uso concomitante di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con zidovudina non è raccomandato a meno che non siano disponibili altri NRTI per la cura del paziente. In questi casi non può essere raccomandato alcun aggiustamento della dose di zidovudina (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Tenofovir 300 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)</p>	<p>Non è stata osservata alcuna interazione clinicamente rilevante.</p>	<p>Non è necessario alcun aggiustamento della dose.</p>
<p>Inibitori non-nucleosidici della trascrittasi inversa (NNRTI)</p>		

Efavirenz 600 mg QD	Non è stata osservata alcuna interazione clinicamente rilevante.	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Etravirina	Etravirina C_{max} ↓ 71% Etravirina AUC ↓ 76% Etravirina C_{min} ↓ 82% L'uso concomitante di Aptivus/ritonavir ha causato un calo dell'esposizione a etravirina che poteva pregiudicare in modo significativo la risposta virologica a etravirina.	La co-somministrazione di etravirina e Aptivus/ritonavir non è raccomandata.
Nevirapina Non sono stati effettuati studi d'interazione.	I dati limitati resi disponibili da uno studio di fase IIa condotto su pazienti HIV-positivi suggeriscono che non sia attesa un'interazione tra nevirapina e TPV/r. Inoltre uno studio condotto con TPV/r e un altro NNRTI (efavirenz) non ha mostrato alcuna interazione clinicamente rilevante (vedere sopra).	Non è necessario alcun aggiustamento della dose.
Rilpivirina Non sono stati effettuati studi d'interazione.	L'uso concomitante di rilpivirina con alcuni inibitori della proteasi potenziati da ritonavir ha dimostrato un aumento nel plasma delle concentrazioni di rilpivirina.	Quando rilpivirina è co-somministrata con Aptivus/ritonavir, si raccomanda uno stretto monitoraggio dei segni di tossicità di rilpivirina e possibilmente anche un aggiustamento della dose di rilpivirina.
Inibitori della proteasi (PI)		
Come da attuali linee guida sul trattamento, la terapia con due inibitori della proteasi non è generalmente raccomandata.		
Amprenavir/ritonavir 600/100 mg BID	Amprenavir C_{max} ↓ 39% Amprenavir AUC ↓ 44% Amprenavir C_{min} ↓ 55% L'importanza clinica di questa riduzione delle concentrazioni di amprenavir non è stata stabilita. Meccanismo non noto.	L'uso concomitante di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con amprenavir/ritonavir non è raccomandato. Tuttavia se si dovesse rendere necessaria l'associazione di tali medicinali, si raccomanda fortemente di monitorare i livelli plasmatici di amprenavir (vedere paragrafo 4.4).
Atazanavir/ritonavir 300/100 mg QD (TPV/r 500/100 mg BID)	Atazanavir C_{max} ↓ 57% Atazanavir AUC ↓ 68% Atazanavir C_{min} ↓ 81% Meccanismo non noto. Tipranavir C_{max} ↑ 8% Tipranavir AUC ↑ 20%	L'uso concomitante di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con atazanavir/ritonavir non è raccomandato. Tuttavia se si dovesse rendere necessaria l'associazione di tali medicinali, si raccomanda

	<p>Tipranavir C_{min} ↑ 75%</p> <p>Inibizione di CYP 3A4 da parte di atazanavir/ritonavir e induzione da parte di tipranavir/r.</p>	<p>fortemente di monitorare la sicurezza di tipranavir e le concentrazioni plasmatiche di atazanavir (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID</p>	<p>Lopinavir C_{max} ↓ 47%</p> <p>Lopinavir AUC ↓ 55%</p> <p>Lopinavir C_{min} ↓ 70%</p> <p>L'importanza clinica di questa riduzione delle concentrazioni di lopinavir non è stata stabilita.</p> <p>Meccanismo non noto.</p>	<p>L'uso concomitante di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con lopinavir/ritonavir non è raccomandato.</p> <p>Tuttavia se si dovesse rendere necessaria l'associazione di tali medicinali, si raccomanda fortemente di monitorare i livelli plasmatici di lopinavir (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Saquinavir/ritonavir 600/100 mg QD</p>	<p>Saquinavir C_{max} ↓ 70%</p> <p>Saquinavir AUC ↓ 76%</p> <p>Saquinavir C_{min} ↓ 82%</p> <p>L'importanza clinica di questa riduzione delle concentrazioni di saquinavir non è stata stabilita.</p> <p>Meccanismo non noto.</p>	<p>L'uso concomitante di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con saquinavir/ritonavir non è raccomandato.</p> <p>Tuttavia se si dovesse rendere necessaria l'associazione di tali medicinali, si raccomanda fortemente di monitorare i livelli plasmatici di saquinavir (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Inibitori della proteasi diversi da quelli precedentemente citati</p>	<p>Attualmente non sono disponibili dati sull'interazione tra tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, ed inibitori della proteasi oltre a quelli precedentemente citati.</p>	<p>La somministrazione concomitante di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).</p>
<p>Inibitori di fusione</p>		
<p>Enfuvirtide Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>In studi nei quali tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, veniva utilizzato con o senza enfuvirtide, è stato osservato che le concentrazioni plasmatiche di valle allo steady-state di tipranavir erano più elevate del 45% nei pazienti trattati con enfuvirtide rispetto a quelli non trattati con enfuvirtide. Non sono disponibili informazioni sui parametri AUC e C_{max}.</p> <p>Un'interazione farmacocinetica tra questi due medicinali non è attesa ed inoltre l'interazione non è stata confermata da nessuno studio d'interazione controllato.</p>	<p>L'impatto clinico proveniente dai dati osservati, riguardante in particolare il profilo di sicurezza di tipranavir con ritonavir, non è noto. Tuttavia, i dati clinici resi disponibili dagli studi RESIST non suggeriscono alcuna significativa alterazione del profilo di sicurezza di tipranavir con ritonavir associato ad enfuvirtide se confrontato con i pazienti trattati con tipranavir e ritonavir senza enfuvirtide.</p>
<p>Inibitori dell'attività di strand transfer dell'integrasi</p>		

Raltegravir 400 mg BID	<p>Raltegravir C_{max} ↔ Raltegravir AUC 0-12 ↔ Raltegravir C12: ↓ 45%</p> <p>Nonostante una riduzione di quasi della metà di C12, i precedenti studi clinici con questa associazione non hanno mostrato un risultato indebolito.</p> <p>Si pensa che il meccanismo d'azione sia l'induzione di glucuronosiltransferasi da parte di tipranavir/r.</p>	<p>Non si raccomanda alcun particolare aggiustamento della dose quando Aptivus/ritonavir è somministrato con Raltegravir 400 mg BID.</p> <p>Per altre dosi di raltegravir, fare riferimento al riassunto delle caratteristiche del prodotto di raltegravir.</p>
Dolutegravir 50 mg QD	<p>Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% Cmax ↓ 47% Cτ ↓ 76% (induzione degli enzimi UGT1A1 e CYP3A)</p>	<p>La dose raccomandata di dolutegravir negli adulti è di 50 mg due volte al giorno quando co-somministrato con tipranavir/ritonavir. In presenza di resistenza alla classe dell'integrasi, tale combinazione deve essere evitata (vedere il riassunto delle caratteristiche del prodotto di dolutegravir).</p>
Potenziatori farmacocinetici		
Cobicistat e prodotti contenenti cobicistat	<p>Quando tipranavir e cobicistat sono co-somministrati, l'esposizione è nettamente inferiore rispetto a quella di tipranavir potenziato da ritonavir a basso dosaggio.</p>	<p>Aptivus/ritonavir non deve essere somministrato in concomitanza a cobicistat o prodotti contenenti cobicistat.</p>
Antifungini		
Fluconazolo 200 mg QD (giorno 1) poi 100 mg QD	<p>Fluconazolo ↔</p> <p>Tipranavir C_{max} ↑ 32% Tipranavir AUC ↑ 50% Tipranavir C_{min} ↑ 69%</p> <p>Meccanismo non noto.</p>	<p>Non è raccomandato alcun aggiustamento della dose. Dosi di fluconazolo > 200 mg/die non sono raccomandate.</p>
Itraconazolo Ketoconazolo Non sono stati effettuati studi d'interazione.	<p>Sulla base di considerazioni teoriche si prevede che, tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, possa aumentare le concentrazioni di itraconazolo o ketoconazolo.</p> <p>Sulla base di considerazioni teoriche, le concentrazioni di tipranavir o ritonavir potrebbero aumentare in seguito alla co-somministrazione con itraconazolo o ketoconazolo.</p>	<p>Itraconazolo o ketoconazolo devono essere utilizzati con cautela (dosi > 200 mg/die non sono raccomandate).</p>
Voriconazolo Non sono stati effettuati studi d'interazione.	<p>Risulta difficile poter prevedere le interazioni con tipranavir, somministrato in associazione a</p>	<p>Sulla base dell'interazione nota tra voriconazolo e basse dosi di ritonavir (vedere il riassunto</p>

	ritonavir a basso dosaggio, dal momento che il metabolismo del voriconazolo coinvolge molteplici sistemi dell'isoenzima CYP.	delle caratteristiche del prodotto di voriconazolo), la co-somministrazione di tipranavir/r e voriconazolo deve essere evitata, a meno che la valutazione del rapporto rischio/beneficio per il paziente giustifichi l'uso di voriconazolo.
Antigottosi		
Colchicina Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Sulla base di considerazioni teoriche, le concentrazioni di colchicina possono aumentare a seguito della co-somministrazione di tipranavir e ritonavir a bassa dose, a causa dell'inibizione del CYP3A e della P-gp da parte di tipranavir/ritonavir. Tuttavia non può essere esclusa una riduzione delle concentrazioni di colchicina poiché sia tipranavir che ritonavir mostrano una potenziale induzione verso il CYP3A e la P-gp. La colchicina è un substrato del CYP3A4 e P-gp (un trasportatore intestinale di efflusso).	Si raccomanda una riduzione del dosaggio di colchicina o un'interruzione del trattamento con colchicina nei pazienti con funzione renale o epatica normale, se è richiesto il trattamento con Aptivus/ritonavir (vedere paragrafo 4.4). Nei pazienti con compromissione renale o epatica, la co-somministrazione di colchicina ai pazienti in trattamento con Aptivus/ritonavir è controindicata (vedere paragrafo 4.3).

Antibiotici		
Clarithromicina 500 mg BID	<p>Clarithromicina C_{max} ↔ Clarithromicina AUC ↑ 19% Clarithromicina C_{min} ↑ 68%</p> <p>14-OH-claritromicina C_{max} ↓ 97% 14-OH-claritromicina AUC ↓ 97% 14-OH-claritromicina C_{min} ↓ 95%</p> <p>Tipranavir C_{max} ↑ 40% Tipranavir AUC ↑ 66% Tipranavir C_{min} ↑ 100%</p> <p>Inibizione di CYP 3A4 da parte di tipranavir /r e P-gp (un trasportatore intestinale di efflusso) inibizione da parte della claritromicina.</p>	<p>Mentre le modifiche dei parametri della claritromicina non sono da considerarsi clinicamente rilevanti, la riduzione dell'AUC del metabolita 14-OH- deve essere considerata quando il medicinale viene utilizzato nella cura delle infezioni da <i>Haemophilus influenzae</i> per le quali il metabolita 14-OH risulta il più attivo. L'aumento della C_{min} di tipranavir può essere clinicamente rilevante. I pazienti che utilizzano claritromicina a dosi maggiori di 500 mg due volte al giorno devono essere attentamente monitorati per rilevare eventuali segni di tossicità della claritromicina e di tipranavir. Per pazienti affetti da disfunzione renale deve essere considerata una riduzione della dose di claritromicina (vedere i riassunti delle caratteristiche del prodotto di claritromicina e ritonavir).</p>
Rifabutina 150 mg QD	<p>Rifabutina C_{max} ↑ 70% Rifabutina AUC ↑ 190% Rifabutina C_{min} ↑ 114%</p> <p>25-O-desacetilrifabutina C_{max} ↑ 3,2 volte 25-O-desacetilrifabutina AUC ↑ 21 volte 25-O-desacetilrifabutina C_{min} ↑ 7,8 volte</p> <p>Inibizione di CYP 3A4 da parte di tipranavir /r</p> <p>Nessun cambiamento clinicamente significativo è stato osservato nei parametri farmacocinetici di tipranavir.</p>	<p>È raccomandata una riduzione della dose abituale di rifabutina di 300 mg/die almeno del 75% (cioè 150 mg a giorni alterni o tre volte a settimana). I pazienti che ricevono rifabutina con Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, devono essere costantemente monitorati a causa dell'insorgenza di eventi avversi associati alla terapia con rifabutina. Possono essere necessari ulteriori riduzioni della dose.</p>
Rifampicina	<p>La co-somministrazione di inibitori della proteasi con rifampicina diminuisce in modo rilevante le concentrazioni di questi inibitori. Nel caso di tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, l'uso concomitante con rifampicina può causare livelli inferiori ai livelli ottimali</p>	<p>L'uso contemporaneo di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e rifampicina è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Devono essere considerati agenti antimicobatterici alternativi come rifabutina</p>

	di tipranavir che possono portare ad una perdita nella risposta virologica ed alla possibile resistenza a tipranavir.	
Antimalarici		
Alofantrina Lumefantrina Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Sulla base di considerazioni teoriche si prevede che, tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, possa aumentare le concentrazioni di alofantrina e lumefantrina. Inibizione di CYP 3A4 da parte di tipranavir /r.	A causa del loro profilo metabolico e dell'intrinseco rischio di indurre la torsione di punta, la somministrazione di alofantrina e lumefantrina con Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Anticonvulsivanti		
Carbamazepina 200 mg BID	Carbamazepina totale* C _{max} ↑ 1%3 Carbamazepina totale* AUC ↑ 16% Carbamazepina totale* C _{min} ↑ 23% *Carbamazepina totale = totale di carbamazepina ed epossicarbamazepina (entrambe sono molecole farmacologicamente attive). L'incremento di tutti i parametri farmacocinetici di carbamazepina non comporta conseguenze cliniche di rilievo. Tipranavir C _{min} ↓ 61% (paragonato con i dati storici) La diminuzione delle concentrazioni di tipranavir può portare ad una diminuzione dell'efficacia. Carbamazepina induce CYP 3A4.	Carbamazepina deve essere utilizzata con cautela in associazione con Aptivus, somministrato insieme a ritonavir a basso dosaggio. Dosi maggiori di carbamazepina (> 200 mg) possono provocare diminuzioni ancora maggiori delle concentrazioni plasmatiche di tipranavir (vedere paragrafo 4.4).
Fenobarbitale Fenitoina Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Fenitoina e fenobarbitale inducono CYP 3A4	Fenitoina e fenobarbitale devono essere utilizzati con cautela in associazione a Aptivus, somministrato con ritonavir a basso dosaggio (vedere paragrafo 4.4).

Antispastici		
Tolterodina Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Sulla base di considerazioni teoriche si prevede che, tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, possa aumentare le concentrazioni di tolterodina. Inibizione di CYP 3A4 e di CYP 2D6 da parte di tipranavir /r.	La co-somministrazione non è raccomandata.
Antagonisti del recettore dell'endotelina		
Bosentan	Sulla base di considerazioni teoriche, le concentrazioni di bosentan possono aumentare a seguito della co-somministrazione di tipranavir e ritonavir a bassa dose. Inibizione di CYP3A4 da parte di tipranavir/r.	La co-somministrazione di bosentan ed Aptivus con ritonavir a bassa dose non è raccomandata (vedere paragrafo 4.4).
Inibitori dell'HMG-CoA reduttasi		
Atorvastatina 10 mg QD	Atorvastatina C_{max} ↑ 8,6 volte Atorvastatina AUC ↑ 9,4 volte Atorvastatina C_{min} ↑ 5,2 volte Tipranavir ↔ Inibizione di CYP 3A4 da parte di tipranavir /r	La co-somministrazione di atorvastatina ed Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, non è raccomandata. Deve essere considerato l'impiego di altri inibitori dell'HMG-CoA reduttasi quali pravastatina, fluvastatina o rosuvastatina (vedere anche paragrafo 4.4 e le avvertenze per rosuvastatina e pravastatina). Nei casi in cui la co-somministrazione sia necessaria, non deve essere superata la dose giornaliera di atorvastatina di 10 mg. Si raccomanda di iniziare con la dose più bassa ed è necessario effettuare un attento monitoraggio clinico (vedere paragrafo 4.4).
Rosuvastatina 10 mg QD	Rosuvastatina C_{max} ↑ 123% Rosuvastatina AUC ↑ 37% Rosuvastatina C_{min} ↑ 6% Tipranavir ↔ Meccanismo non noto.	La co-somministrazione di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e rosuvastatina deve essere iniziata con la dose più bassa (5 mg/die) di rosuvastatina, titolata sulla base della risposta terapeutica e affiancata da un attento monitoraggio clinico per osservare i sintomi associati a rosuvastatina che sono descritti nel relativo foglio illustrativo.

<p>Pravastatina Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>Sulla base delle similarità nel meccanismo di eliminazione di pravastatina e rosuvastatina, TPV/r potrebbe aumentare i livelli plasmatici di pravastatina.</p> <p>Meccanismo non noto.</p>	<p>La co-somministrazione di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e pravastatina deve essere iniziata con la dose più bassa (10 mg/die) di pravastatina, titolata sulla base della risposta terapeutica e affiancata da un attento monitoraggio clinico per osservare i sintomi da pravastatina che sono descritti nel relativo foglio illustrativo.</p>
<p>Simvastatina Lovastatina Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>Gli inibitori dell'HMG-CoA reductasi simvastatina e lovastatina sono fortemente dipendenti da CYP3A per il loro metabolismo.</p>	<p>L'uso contemporaneo di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e di simvastatina o lovastatina è controindicato per l'aumentato rischio di miopatia, inclusa rhabdmiolisi (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p>PREPARATI A BASE DI PIANTE MEDICINALI</p>		
<p>Erba di San Giovanni <i>(Hypericum perforatum)</i> Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>I livelli plasmatici di tipranavir possono essere ridotti dall'uso contemporaneo di preparati a base di piante medicinali che contengono l'erba di San Giovanni (<i>Hypericum perforatum</i>). Ciò è dovuto all'induzione da parte dell'erba di San Giovanni degli enzimi che metabolizzano tale farmaco.</p>	<p>Preparati a base di piante medicinali che contengono l'erba di San Giovanni non devono essere somministrati insieme ad Aptivus, somministrato con ritonavir a basso dosaggio.</p> <p>La co-somministrazione di Aptivus e ritonavir con l'erba di San Giovanni può diminuire in modo rilevante le concentrazioni di tipranavir e ritonavir, portare a livelli inferiori agli ottimali di tipranavir, perdita nella risposta virologica e possibile resistenza a tipranavir.</p>
<p>Agonisti selettivi dei recettori beta2-adrenergici per aerosol</p>		
<p>Salmeterolo</p>	<p>La somministrazione concomitante di tipranavir e ritonavir a bassa dose può comportare un aumentato rischio degli effetti indesiderati di tipo cardiovascolare associati a salmeterolo, incluso il prolungamento QT, palpitazioni e tachicardia del seno.</p> <p>Inibizione di CYP3A4 da parte di tipranavir/r.</p>	<p>La somministrazione concomitante di Aptivus, co-somministrato a ritonavir a bassa dose, non è raccomandata.</p>

Contraccettivi orali/Estrogeni		
<p>Etinilestradiolo 0,035 mg/ Noretindrone 1,0 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)</p>	<p>Etinilestradiolo C_{max} ↓ 52% Etinilestradiolo AUC ↓ 43%</p> <p>Meccanismo non noto.</p> <p>Noretindrone C_{max} ↔ Noretindrone AUC ↑ 27%</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>L'uso contemporaneo di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, non è raccomandata. Se vengono utilizzati contraccettivi orali a base di estrogeni contemporaneamente ad Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, si deve ricorrere a misure anticoncezionali alternative od aggiuntive. Le pazienti che utilizzano gli estrogeni come terapia ormonale sostitutiva devono essere clinicamente monitorate per rilevare i sintomi dovuti a carenza da estrogeni (vedere paragrafi 4.4 e 4.6).</p>
Inibitori della fosfodiesterasi 5 (PDE5)		
<p>Sildenafil Vardenafil Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>La co-somministrazione di tipranavir e basse dosi di ritonavir con inibitori della PDE5 può aumentare in modo significativo le concentrazioni di PDE5 ed è possibile che si verifichi un aumento degli eventi avversi correlati agli inibitori della PDE5 quali ipotensione, alterazioni della vista e priapismo.</p> <p>Inibizione di CYP3A4 da parte di tipranavir/r.</p>	<p>Si deve prestare particolare attenzione quando gli inibitori della fosfodiesterasi (PDE5) sildenafil e vardenafil vengono prescritti contemporaneamente ad Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio.</p> <p>Non è stata stabilita una dose sicura ed efficace quando usato con Aptivus, co-somministrato con ritonavir a bassa dose. C'è un aumentato potenziale per gli effetti indesiderati associati agli inibitori della PDE5 (che include disturbi visivi, ipotensione, erezione prolungata, sincope).</p> <p>La co-somministrazione di Aptivus/ritonavir con sildenafil, quando utilizzato per trattare l'ipertensione arteriosa polmonare, è controindicata.</p>

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

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

		Avvertenze circa la dose massima di omeprazolo od esomeprazolo da assumere sono descritte nel relativo riassunto delle caratteristiche del prodotto. Non è necessario un aggiustamento della dose di tipranavir con ritonavir.
Lansoprazolo Pantoprazolo Rabeprazolo Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Sulla base dei profili metabolici di tipranavir/r e degli inibitori della pompa protonica, si può immaginare un'interazione. A causa dell'inibizione di CYP3A4 e dell'induzione di CYP2C19 da parte di tipranavir/r, le concentrazioni plasmatiche di lansoprazolo e pantoprazolo sono difficili da prevedere. Le concentrazioni plasmatiche di rabeprazolo possono diminuire a causa dell'induzione di CYP2C19 da parte di tipranavir/r.	L'uso contemporaneo di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e di inibitori della pompa protonica non è raccomandato (vedere paragrafo 4.4). Se l'associazione è considerata inevitabile, deve essere effettuata sotto attento controllo medico.
Antagonisti del recettore-H2		
Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Non sono disponibili dati sull'uso contemporaneo degli antagonisti del recettore-H2 e tipranavir in associazione a ritonavir a basso dosaggio.	Un aumento del pH a livello gastrico, che può essere dovuto alla terapia con antagonisti del recettore-H2, non risulta avere alcun impatto sulle concentrazioni plasmatiche di tipranavir.
Antiarritmici		
Amiodarone Bepridil Chinidina Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Sulla base di considerazioni teoriche, si può prevedere che tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, aumenti le concentrazioni di amiodarone, bepridil e chinidina. Inibizione di CYP 3A4 da parte di Aptivus/r	L'uso contemporaneo di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con amiodarone, bepridil o chinidina è controindicato a causa di potenziali eventi gravi e/o pericolosi per la vita (vedere paragrafo 4.3).
Flecainide Propafenone Metoprololo (somministrato in caso di insufficienza cardiaca) Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Sulla base di considerazioni teoriche, si può prevedere che Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, aumenti le concentrazioni di flecainide, propafenone e metoprololo. Inibizione di CYP 3D6 da parte di tipranavir/r	L'uso contemporaneo di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con flecainide, propafenone o metoprololo è controindicato (vedere paragrafo 4.3).

Antistaminici		
Astemizolo Terfenadina Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Sulla base di considerazioni teoriche, si può prevedere che tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, aumenti le concentrazioni di astemizolo e terfenadina. Inibizione di CYP 3A4 da parte di tipranavir/r	L'uso contemporaneo di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con astemizolo o terfenadina è controindicato a causa di potenziali eventi gravi e/o pericolosi per la vita (vedere paragrafo 4.3).
Derivati dell'ergot		
Diidroergotamina Ergonovina Ergotamina Metilergonovina Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Sulla base di considerazioni teoriche, si può prevedere che tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, aumenti le concentrazioni di diidroergotamina, ergonovina, ergotamina e metilergonovina. Inibizione di CYP 3A4 da parte di tipranavir/r	L'uso contemporaneo di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con diidroergotamina, ergonovina, ergotamina o metilergonovina è controindicato a causa di potenziali eventi gravi e/o pericolosi per la vita (vedere paragrafo 4.3).
Agenti procinetici gastrointestinali		
Cisapride Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Sulla base di considerazioni teoriche, si può prevedere che Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, aumenti le concentrazioni di cisapride. Inibizione di CYP 3A4 da parte di Aptivus/r	L'uso contemporaneo di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con cisapride è controindicato a causa di potenziali eventi gravi e/o pericolosi per la vita (vedere paragrafo 4.3).
Antipsicotici		
Pimozide Sertindolo Quetiapina Lurasidone Non sono stati effettuati studi d'interazione.	Sulla base di considerazioni teoriche, si può prevedere che tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, aumenti le concentrazioni di pimozide, sertindolo, quetiapina e lurasidone. Inibizione di CYP 3A4 da parte di tipranavir/r	L'uso contemporaneo di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con antipsicotici come pimozide, sertindolo, quetiapina o lurasidone è controindicato a causa di potenziali eventi gravi e/o pericolosi per la vita incluso il coma (vedere paragrafo 4.3).
Sedativi/ipnotici		
Midazolam 2 mg QD (ev)	Prima dose tipranavir/r: Midazolam C_{max} ↔ Midazolam AUC ↑ 5,1 volte <i>Steady-state</i> tipranavir/r: Midazolam C_{max} ↓ 13% Midazolam AUC ↑ 181%	L'uso contemporaneo di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e sedativi/ipnotici come midazolam per via orale è controindicato (vedere paragrafo 4.3). Se Aptivus con ritonavir è somministrato con midazolam per via parenterale si deve effettuare un attento
Midazolam 5 mg QD (po)	Prima dose tipranavir/r: Midazolam C_{max} ↑ 5,0 volte Midazolam AUC ↑ 27 volte	

	<p><i>Steady-state</i> tipranavir/r: Midazolam C_{max} ↑ 37 volte Midazolam AUC ↑ 9,8 volte</p> <p>Ritonavir è un potente inibitore di CYP 3A4 e quindi può influenzare i medicinali metabolizzati da questo enzima.</p>	<p>monitoraggio clinico per l'insorgenza di depressione respiratoria e/o di sedazione prolungata ed eventualmente considerare un aggiustamento del dosaggio.</p>
<p>Triazolam Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>Sulla base di considerazioni teoriche, si può prevedere che tipranavir, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, aumenti le concentrazioni di triazolam.</p> <p>Inibizione di CYP 3A4 da parte di tipranavir/r</p>	<p>L'uso contemporaneo di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, con triazolam è controindicato a causa di potenziali eventi gravi e/o pericolosi per la vita (vedere paragrafo 4.3).</p>
<p>Analoghi nucleosidici inibitori della DNA polimerasi</p>		
<p>Valaciclovir 500 mg in dose singola</p>	<p>La co-somministrazione di valaciclovir, tipranavir e ritonavir a bassa dose non è associata ad effetti farmacocinetici clinicamente rilevanti.</p> <p>Tipranavir: ↔ Valaciclovir: ↔</p>	<p>Valaciclovir ed Aptivus con ritonavir a bassa dose possono essere co-somministrati senza aggiustamento della dose.</p>
<p>Antagonisti del recettore adrenergico alfa-1</p>		
<p>Alfuzosina</p>	<p>Sulla base di considerazioni teoriche, la co-somministrazione di tipranavir con ritonavir a bassa dose e alfuzosina risulta in aumentate concentrazioni di alfuzosina e può comportare ipotensione.</p> <p>Inibizione di CYP3A4 da parte di tipranavir/r.</p>	<p>L'uso concomitante di Aptivus, co-somministrato con ritonavir a bassa dose, con alfuzosina è controindicato.</p>
<p>Altri</p>		
<p>Teofillina Non sono stati effettuati studi d'interazione.</p>	<p>Sulla base dei dati ricavati dallo studio cocktail in cui l'AUC della caffeina (substrato del CYP1A2) era diminuita del 43%, si può prevedere che l'associazione tipranavir con ritonavir può diminuire le concentrazioni di teofillina.</p> <p>Induzione di CYP 1A2 da parte di tipranavir/r.</p>	<p>Le concentrazioni plasmatiche di teofillina devono essere monitorate durante le prime due settimane di co-somministrazione con Aptivus, somministrato con ritonavir a basso dosaggio, e, se necessario, la dose di teofillina deve essere incrementata.</p>

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

<p>Bupropione 150 mg BID</p>	<p>Bupropione C_{max} ↓ 51% Bupropione AUC ↓ 56%</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>La diminuzione dei livelli plasmatici di bupropione è dovuta probabilmente all'induzione dell'attività di CYP 2B6 e di quella di UGT da parte di RTV.</p>	<p>Qualora non fosse possibile evitare la co-somministrazione con bupropione, è necessario effettuare un attento monitoraggio clinico per verificare l'efficacia del bupropione, e non bisogna superare il dosaggio raccomandato, nonostante l'induzione osservata.</p>
<p>Loperamide 16 mg QD</p>	<p>Loperamide C_{max} ↓ 61% Loperamide AUC ↓ 51%</p> <p>Meccanismo sconosciuto.</p> <p>Tipranavir C_{max} ↔ Tipranavir AUC ↔ Tipranavir C_{min} ↓ 26%</p>	<p>Uno studio di interazione farmacodinamica condotto su volontari sani ha dimostrato che la somministrazione di loperamide ed Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, non causa alcun cambiamento clinicamente rilevante della risposta respiratoria al diossido di carbonio. La rilevanza clinica della diminuzione della concentrazione plasmatica di loperamide non è nota.</p>
<p>Fluticasone propionato Lo studio di interazione è stato condotto solo con ritonavir</p>	<p>In uno studio clinico in cui il ritonavir 100 mg capsule BID veniva somministrato in associazione a 50 µg di fluticasone propionato per via intranasale (4 volte al giorno) per 7 giorni in soggetti sani, i livelli plasmatici di fluticasone propionato sono significativamente aumentati mentre i livelli intrinseci di cortisolo sono diminuiti approssimativamente dell'86% (90% con un intervallo di confidenza di 82-89%). Si possono verificare effetti ancora più rilevanti quando il fluticasone propionato viene inalato. Sono stati riportati effetti sistemici da corticosteroidi incluso la sindrome di Cushing e la soppressione surrenalica nei pazienti trattati con ritonavir e fluticasone propionato somministrato per via intranasale o inalato; questo può accadere con altri corticosteroidi metabolizzati attraverso il sistema del P450 3A come ad esempio la budesonide.</p>	<p>La somministrazione contemporanea di Aptivus, somministrato in associazione a ritonavir a basso dosaggio, e questi corticosteroidi non è raccomandata a meno che il potenziale beneficio di questo trattamento non superi il rischio di effetti sistemici derivanti dall'utilizzo di corticosteroidi (vedere paragrafo 4.4). Si deve considerare una riduzione della dose di glucocorticoidi seguita da un attento monitoraggio per verificare gli effetti sistemici e locali o il passaggio ad un glucocorticoide che non sia un substrato del CYP3A4 (ad. es. beclometasone). Inoltre, nel caso in cui venga sospesa la somministrazione di glucocorticoidi, si deve effettuare una diminuzione graduale della dose per un periodo più lungo. Gli effetti di un'elevata esposizione sistemica a fluticasone sui livelli plasmatici del ritonavir non sono ancora noti.</p>

	Non è noto se l'associazione di tipranavir con ritonavir possa causare un maggiore aumento dell'esposizione a fluticasone.	
--	--	--

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Contracezione in entrambi i sessi

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

Gravidanza

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

Allattamento

Si raccomanda alle donne affette da HIV di non allattare al seno al fine di evitare la trasmissione dell'HIV.

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

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

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

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

Tabella riassuntiva delle reazioni avverse

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

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

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

Patologie del sistema emolinfopoietico	
non comune	neutropenia, anemia, trombocitopenia
Disturbi del sistema immunitario	
non comune	ipersensibilità
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
comune	ipertrigliceridemia, iperlipidemia
non comune	anoressia, appetito ridotto, peso diminuito, iperamilasemia, ipercolesterolemia, diabete mellito, iperglicemia
raro	disidratazione
Disturbi psichiatrici	
non comune	insonnia, disturbi del sonno
Patologie del sistema nervoso	
comune	cefalea
non comune	capogiro, neuropatia periferica, sonnolenza
raro	emorragia intracranica*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
non comune	dispnea
Patologie gastrointestinali	
molto comune	diarrea, nausea
comune	vomito, flatulenza, dolore addominale, distensione dell'addome, dispepsia
non comune	malattia da reflusso gastroesofageo, pancreatite
raro	lipasi aumentata
Patologie epatobiliari	
non comune	enzimi epatici aumentati (ALAT, ASAT), epatite citolitica, prova di funzionalità epatica anormale (ALAT, ASAT), epatite tossica
raro	insufficienza epatica (incluso esito fatale), epatite, steatosi epatica, iperbilirubinemia
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
comune	eruzione cutanea
non comune	prurito, esantema
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
non comune	mialgia, spasmi muscolari
Patologie renali e urinarie	
non comune	insufficienza renale

Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	
comune	stanchezza
non comune	piressia, malattia simil influenzale, malessere

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

Descrizione delle reazioni avverse selezionate

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

Epatotossicità

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

Parametri metabolici

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

Iperlipidemia

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

Sanguinamento

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

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

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

Rash

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

tipranavir non sono stati riportati casi di sindrome di Stevens-Johnson o di Necrolisi Tossica Epidermica.

Alterazioni dei risultati di laboratorio

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

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

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

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

Popolazione pediatrica

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

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

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

¹ Include dolore addominale (N=1) e dispepsia (N=1).

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

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

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

4.9 Sovradosaggio

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

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

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

Attività antivirale *in vitro*

Tipranavir inibisce la replicazione nei ceppi di laboratorio dell'HIV-1 e negli isolati clinici in modelli acuti di infezione delle cellule T, con un valore di concentrazione efficace al 50% e al 90% (EC₅₀ e EC₉₀) compresa rispettivamente tra 0,03 e 0,07 µM (18-42 ng/ml) e tra 0,07 e 0,18 µM (42-108 ng/ml). Tipranavir dimostra attività antivirale *in vitro* contro un ampio gruppo di HIV-1 appartenenti al sottotipo M non-clade B (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Gli isolati del gruppo O e dell'HIV-2 mostrano una ridotta suscettibilità a tipranavir *in vitro* con valori di EC₅₀ compresi tra 0,164-1 µM e 0,233-0,522 µM rispettivamente. Gli studi di legame proteico hanno dimostrato che l'attività antivirale di tipranavir diminuisce mediamente di 3,75 volte in presenza di siero umano.

Resistenza

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

Attraverso una serie di analisi di regressione a gradi multipli del genotipo basale e durante il trattamento in tutti gli studi clinici, 16 aminoacidi sono stati associati alla ridotta suscettibilità a tipranavir e/o ridotta risposta della carica virale dopo 48 settimane: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D e 84V. Gli isolati clinici che mostravano un calo della suscettibilità a tipranavir ≥ 10 volte contenevano otto o più mutazioni associate a tipranavir.

Negli studi clinici di fase II e III, 276 pazienti sottoposti a test del genotipo in corso di trattamento hanno dimostrato che le mutazioni predominanti che sorgono con il trattamento con tipranavir sono L33F/I/V, V82T/L, e I84V. La combinazione di tutti e tre è solitamente richiesta per la suscettibilità ridotta. Le mutazioni alla posizione 82 avvengono attraverso due percorsi: uno dalla mutazione pre-esistente 82A selettiva per 82T, l'altra dal tipo selvaggio 82V selettiva per 82L.

Resistenza crociata

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

Valutazione dell'elettrocardiogramma

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

Dati di farmacodinamica clinica

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

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

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

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

I 1.483 pazienti inclusi nell'analisi primaria avevano un'età mediana di 43 anni (intervallo 17-80), l'86% erano maschi, il 75% bianchi, il 13% neri e l'1% asiatici. Nel braccio di tipranavir e in quello del regime di confronto la conta di cellule CD4 mediana basale era rispettivamente di 158 e 166 cellule/mm³, (intervallo 1-1.893 e 1-1.184 cellule/mm³); l'HIV-1 RNA plasmatico mediano basale era rispettivamente di 4,79 e 4,80 log₁₀ copie/ml (intervallo 2,34-6,52 e 2,01-6,76 log₁₀ copie/ml).

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

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

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

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

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

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

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

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

Durante le 48 settimane di trattamento, la percentuale di pazienti nel braccio tipranavir con ritonavir rispetto al confronto PI/ritonavir con RNA dell'HIV-1 < 400 copie/ml era rispettivamente del 30% e del 14%, e con RNA dell'HIV-1 < 50 copie/ml era rispettivamente del 23% e del 10%. Tra tutti i pazienti randomizzati e trattati, la variazione mediana dai valori iniziali dell'RNA dell'HIV-1 all'ultima misurazione fino alla settimana 48 era -0,64 log₁₀ copie/ml nei pazienti in trattamento con tipranavir e ritonavir rispetto a -0,22 log₁₀ copie/ml nel gruppo di confronto trattato con PI/ritonavir.

Tra tutti i pazienti randomizzati e trattati, la variazione mediana dai valori iniziali della conta delle cellule CD4+ all'ultima misurazione fino alla settimana 48 era + 23 cellule/mm³ nei pazienti in trattamento con tipranavir e ritonavir (N=740) rispetto a + 4 cellule/mm³ nel gruppo confronto trattato con PI/ritonavir (N=727).

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

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

Popolazione pediatrica

I pazienti pediatrici, positivi all'HIV di età compresa tra 2 e 18 anni, sono stati valutati in uno studio randomizzato, in aperto, multicentrico (studio 1182.14). I pazienti che dovevano avere una carica virale di HIV-1 RNA al basale di almeno 1.500 copie/ml, erano stratificati per età (2 a < 6 anni, 6 a < 12 anni e 12 a 18 anni) e randomizzati a ricevere uno dei seguenti regimi posologici di tipranavir con ritonavir: la dose di 375 mg/m²/150 mg/m² era confrontata con la dose di 290 mg/m²/115 mg/m² in aggiunta ad una terapia ottimizzata con due medicinali non inibitori della proteasi selezionati in base ai risultati del test di resistenza genotipica basale. Tutti i pazienti hanno inizialmente assunto Aptivus soluzione orale. I pazienti pediatrici che avevano almeno 12 anni e ricevevano la dose massima di 500 mg/200 mg due volte al giorno potevano, dal giorno 28 dello studio, passare a Aptivus capsule. Lo studio ha valutato i dati di farmacocinetica, sicurezza e tollerabilità come anche le risposte viro-immunologiche nelle 48 settimane di trattamento.

Non sono disponibili dati di efficacia e sicurezza di Aptivus capsule in bambini con meno di 12 anni di età. Poiché Aptivus capsule e soluzione orale non sono bioequivalenti, i risultati ottenuti con la soluzione orale non possono essere trasferiti alle capsule (vedere anche paragrafo 5.2). Nei pazienti con una superficie corporea inferiore a 1,33 m² non si può ottenere un appropriato aggiustamento posologico con le capsule.

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

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

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

* AIDS che definisce la malattia

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

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

Analisi della resistenza a tipranavir in pazienti già sottoposti a trattamento

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

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

Sono state effettuate le seguenti osservazioni:

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

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

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

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

- *Mutazioni associate a resistenza a Tipranavir*

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

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

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

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

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

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

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

Evidenti riduzioni dell'HIV1-RNA fino alla settimana 48 erano maggiormente osservate nei pazienti che ricevevano tipranavir con ritonavir ed erano naïve all'enfuvirtide. Nei pazienti trattati con

tipranavir e ritonavir senza l'associazione con enfuvirtide è stata osservata una minore percentuale di risposta a 48 settimane, dovuta alla mancata associazione di enfuvirtide (vedere tabella sotto riportata).

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

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

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

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

- Resistenza fenotipica a Tipranavir

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

Assorbimento

L'assorbimento di tipranavir nell'uomo è limitato, sebbene non sia disponibile una quantificazione assoluta dell'assorbimento. Tipranavir è un substrato per la P-gp, un debole inibitore della P-gp e sembra essere anche un potente induttore della P-gp. I dati suggeriscono che, sebbene ritonavir sia un inibitore della P-gp, l'effetto netto di Aptivus, in associazione a ritonavir a basso dosaggio, allo steady-state del dosaggio proposto sia di induzione della P-gp. Le concentrazioni plasmatiche massime sono raggiunte entro 1 – 5 ore dopo la somministrazione in funzione del dosaggio utilizzato. Dopo somministrazioni ripetute, le concentrazioni plasmatiche di tipranavir sono più basse di quanto prevedibile dai dati di somministrazione singola, presumibilmente a causa dell'induzione dell'enzima epatico. Nella maggior parte dei soggetti lo steady-state è raggiunto dopo 7 giorni di trattamento.

Tipranavir in associazione a ritonavir a bassi dosaggi mostra una farmacocinetica lineare allo steady-state.

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

Effetti del cibo sull’assorbimento orale

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

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

Distribuzione

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

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

Biotrasformazione

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

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

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

Eliminazione

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

6,0 ore allo steady-state a seguito di una dose di 500 mg/200 mg due volte al giorno al giorno con un pasto leggero.

Popolazioni speciali

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

Compromissione renale

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

Compromissione epatica

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

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

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

Gli effetti predominanti delle somministrazioni ripetute di tipranavir in tutte le specie in cui sono stati eseguiti studi di tossicologia, erano a livello gastrointestinale (emesi, feci molli, diarrea) ed epatico (ipertrofia). Gli effetti erano reversibili con la sospensione del trattamento. Ulteriori alterazioni includevano sanguinamento nei ratti ad alte dosi (roditori specifico). Il sanguinamento osservato nei ratti era associato al tempo di protrombina (PT) prolungato, al tempo parziale di tromboplastina attivato (APTT) e a un calo di alcuni fattori dipendenti dalla vitamina K. La co-somministrazione di tipranavir con vitamina E nella forma di TPGS (d-alfatocoferolo polietilenglicol 1.000 succinato) da 2.322 UI/m² in su ha determinato nei ratti un significativo incremento degli effetti sui parametri della coagulazione, eventi di sanguinamento e morte. Nel cane gli studi preclinici di tipranavir non hanno evidenziato alcun effetto sui parametri della coagulazione. La co-somministrazione di tipranavir e vitamina E non è stata studiata nel cane.

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Contenuto della capsula

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

Capsula

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

Inchiostro nero

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

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

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

EU/1/05/315/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 ottobre 2005

Data del rinnovo più recente: 19 giugno 2015

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

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

A. PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

Boehringer Ingelheim France
100-104 avenue de France
75013 Parigi
Francia

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

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

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

• Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)

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

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

• Piano di gestione del rischio (RMP)

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

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

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