

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Aptivus 250 mg cápsulas blandas

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada cápsula blanda contiene 250 mg de tipranavir.

Excipiente(s) con efecto conocido: Cada cápsula blanda contiene 100,0 mg de etanol, 455,0 mg de aceite de ricino polioxietilenado y 12,6 mg de sorbitol.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Cápsula blanda.

Cápsulas de gelatina blanda oblongas de color rosa con el código “TPV 250” impreso en negro.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, está indicado para el tratamiento antirretroviral combinado de la infección por VIH-1 en adultos y adolescentes de 12 años en adelante con una superficie corporal (SC) $\geq 1,3 \text{ m}^2$ o un peso $\geq 36 \text{ kg}$ y con virus resistente a múltiples inhibidores de la proteasa ampliamente pretratados. Aptivus sólo debe utilizarse como parte de una pauta activa de combinación de antirretrovirales en pacientes sin otras opciones terapéuticas.

Al decidir iniciar el tratamiento con Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, hay que prestar atención especial al historial de tratamiento de cada paciente individualmente y a los patrones de mutaciones asociadas a los distintos medicamentos. El análisis genotípico o fenotípico (cuando estén disponibles) y el historial de tratamiento deben guiar el uso de Aptivus. Al iniciarse el tratamiento deben considerarse las combinaciones de mutaciones que pueden impactar de forma negativa en la respuesta virológica a Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir (ver sección 5.1).

4.2 Posología y forma de administración

Siempre debe administrarse Aptivus con dosis bajas de ritonavir como potenciador farmacocinético y en asociación con otros medicamentos antirretrovirales. Por tanto, debe consultarse la Ficha Técnica de ritonavir antes de iniciar el tratamiento con Aptivus (especialmente en relación con las secciones de contraindicaciones, advertencias y reacciones adversas).

Aptivus debe ser prescrito por médicos con experiencia en el tratamiento de la infección por VIH-1.

Posología

Adultos y adolescentes (de 12-18 años de edad con una SC $\geq 1,3 \text{ m}^2$ o un peso $\geq 36 \text{ kg}$)

La dosis recomendada de Aptivus es de 500 mg, coadministrada con 200 mg de ritonavir (dosis baja de ritonavir), dos veces al día (ver sección 4.4 para medidas de precaución en adolescentes).

La superficie corporal (SC) se puede calcular tal como se indica a continuación:

$$\text{Fórmula de Mosteller: } SC(m)^2 = \sqrt{\frac{\text{Estatura (cm)} \times \text{Peso (kg)}}{3.600}}$$

No se deben utilizar dosis de ritonavir inferiores a 200 mg dos veces al día, ya que pueden alterar el perfil de eficacia de la asociación.

Debido a que actualmente los datos disponibles sobre seguridad y eficacia en adolescentes son escasos (ver sección 5.1) se debe garantizar la estrecha monitorización de la respuesta virológica y de la tolerancia en este grupo de pacientes.

Dosis olvidada

Se debe informar al paciente de la necesidad de tomar Aptivus y ritonavir cada día tal y como le ha sido prescrito. Si se omite una dosis durante más de 5 horas, se debe instruir al paciente para que espere y tome la siguiente dosis de tipranavir y ritonavir a la hora habitual. Si se omite una dosis durante menos de 5 horas, se debe instruir al paciente para que tome la dosis inmediatamente y que después tome la siguiente dosis de tipranavir y ritonavir a la hora habitual.

Pacientes de edad avanzada

Los ensayos clínicos de Aptivus no incluyeron un número suficiente de sujetos de edad igual o superior a 65 años para determinar si respondían de forma diferente a los sujetos más jóvenes (ver sección 5.2).

En general, deben tomarse precauciones para la administración y monitorización de Aptivus en pacientes de edad avanzada con una frecuencia mayor de función hepática, renal o cardíaca reducida, y con enfermedades concomitantes u otros tratamientos (ver sección 4.4).

Insuficiencia hepática

Tipranavir es metabolizado por el sistema hepático. Por tanto, la insuficiencia hepática podría llevar a un incremento de la exposición a tipranavir y a un empeoramiento de su perfil de seguridad. Por tanto, Aptivus se debe utilizar con precaución, y con una frecuencia de monitorización incrementada, en pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A). Aptivus está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh clase B o C) (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Insuficiencia renal

No se requiere ajustar la dosis en pacientes con insuficiencia renal (ver las secciones 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de Aptivus cápsulas en niños de 2 a 12 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Además, la dosis no se puede ajustar de manera adecuada con Aptivus cápsulas en niños menores de 12 años.

Aptivus cápsulas no se debe usar en pacientes pediátricos menores de 12 años de edad debido a que no existen datos clínicos que respalden el uso de cápsulas en esta subpoblación pediátrica.

Forma de administración

Vía oral.

Aptivus cápsulas blandas coadministrado con dosis bajas de ritonavir se debe tomar con alimentos (ver sección 5.2).

Las cápsulas blandas de Aptivus se deben tragar enteras y no se deben abrir ni masticar.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B o C).

Está contraindicada la combinación de rifampicina y Aptivus junto con dosis bajas de ritonavir (ver sección 4.5).

Preparados a base de plantas medicinales que contienen hipérico (*Hypericum perforatum*) debido al riesgo de disminución de las concentraciones plasmáticas y del efecto clínico de tipranavir (ver sección 4.5).

Coadministración de Aptivus y dosis bajas de ritonavir con principios activos muy dependientes de CYP3A en relación con el aclaramiento y para los que las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con acontecimientos graves y/o con amenaza para la vida. Estos principios activos incluyen a antiarrítmicos (como amiodarona, bepridil, quinidina), antihistamínicos (como astemizol, terfenadina), derivados ergóticos (como dihidroergotamina, ergometrina, ergotamina, metilergometrina), agentes que actúan sobre la motilidad gastrointestinal (como cisaprida), antipsicóticos (como pimozida, sertindol, quetiapina, lurasidona), sedantes/hipnóticos (como midazolam y triazolam administrados vía oral) e inhibidores de la HMG-CoA reductasa (como simvastatina y lovastatina) (ver sección 4.5). También el uso del antagonista de los receptores alfa₁-adrenérgicos alfuzosina y de sildenafil cuando se utilicen para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar. Además, la coadministración de Aptivus y dosis bajas de ritonavir y medicamentos cuyo aclaramiento sea muy dependiente de CYP2D6, como los antiarrítmicos flecainida, propafenona y metoprolol administrado en caso de insuficiencia cardíaca (ver sección 4.5).

Administración conjunta de colchicina y Aptivus/ritonavir en pacientes con insuficiencia renal o hepática (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Debe administrarse Aptivus con dosis bajas de ritonavir para asegurar su efecto terapéutico (ver sección 4.2). El incumplimiento de la correcta coadministración de tipranavir con ritonavir llevará a la reducción de los niveles plasmáticos de tipranavir, los cuales pueden ser insuficientes para alcanzar el efecto antiviral deseado. Debe instruirse a los pacientes en este sentido.

Aptivus no cura la infección por VIH-1 o el SIDA. Los pacientes que reciben Aptivus o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de la infección por VIH-1.

A pesar de que se ha probado que la supresión viral con tratamiento antirretroviral eficaz reduce sustancialmente el riesgo de transmisión sexual, no se puede excluir un riesgo residual. Se deben tomar precauciones, conforme a las directrices nacionales, para prevenir la transmisión.

Hepatopatía

Aptivus está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh clase B o C). Actualmente se dispone de datos limitados para el uso de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, en pacientes coinfectados con hepatitis B o C. El riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales es mayor en pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con un tratamiento antirretroviral combinado. Sólo debe utilizarse Aptivus en esta población de pacientes si el beneficio potencial supera el riesgo potencial y con mayor monitorización clínica y de laboratorio. En el caso de tratamiento antiviral concomitante para hepatitis B o C, ver la Ficha Técnica de estos medicamentos.

Los pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A) deben ser estrechamente monitorizados.

Los pacientes con disfunción hepática preexistente, incluyendo hepatitis activa crónica, presentan mayor frecuencia de anomalías de la función hepática durante el tratamiento combinado y deben ser monitorizados según la práctica estándar. Debe interrumpirse el tratamiento con Aptivus con ritonavir cuando se presenten signos de empeoramiento de la función hepática en pacientes con enfermedad hepática preexistente.

Se ha asociado Aptivus coadministrado con dosis bajas de ritonavir con notificaciones de hepatitis clínica y descompensación hepática, incluyendo algunos casos mortales. Estos casos se han producido generalmente en pacientes con la enfermedad por VIH avanzada que tomaban múltiples medicamentos concomitantes. Debe procederse con precaución cuando se administre Aptivus a pacientes con anomalías en las enzimas hepáticas o con antecedentes de hepatitis. En estos pacientes debe considerarse incrementar la monitorización de los niveles de ALAT/ASAT.

El tratamiento con Aptivus no debe iniciarse en pacientes con niveles de ASAT o ALAT previos al tratamiento superiores a 5 veces el límite superior normal (ULN – *Upper Limit Normal*) hasta que los niveles basales de ASAT/ALAT se establezcan por debajo de 5x ULN, a menos que el beneficio potencial justifique el riesgo potencial.

El tratamiento con Aptivus debe interrumpirse en pacientes que experimenten incrementos en los niveles de ASAT o ALAT superiores a 10x ULN, o que desarrollen signos o síntomas de hepatitis clínica durante el tratamiento. Si se identifica otra causa (por ejemplo, hepatitis A, B o C aguda, colestasi, otros medicamentos), el tratamiento con Aptivus puede reconsiderarse cuando los niveles ASAT/ALAT hayan vuelto a los niveles basales del paciente.

Monitorización hepática

La monitorización de las pruebas hepáticas debe realizarse antes del inicio del tratamiento, a las dos y cuatro semanas tras el inicio, y posteriormente cada cuatro semanas hasta las 24 semanas, y a partir de entonces, cada ocho-doce semanas. El incremento en la monitorización (es decir, antes del inicio del tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses del tratamiento, mensualmente después hasta las 48 semanas y cada ocho-doce semanas a partir de entonces) está justificado cuando se administra Aptivus y dosis bajas de ritonavir a pacientes con niveles de ASAT y ALAT elevados, con insuficiencia hepática leve, con hepatitis B o C crónica o con otras enfermedades hepáticas subyacentes.

Pacientes naïve (pacientes sin tratamiento previo)

En un ensayo realizado en pacientes adultos sin tratamiento antirretroviral previo (pacientes naïve), la administración de 500 mg de tipranavir con 200 mg de ritonavir dos veces al día, en comparación con la administración de lopinavir/ritonavir, se asoció con la mayor presencia de elevaciones significativas (grado 3 y 4) de transaminasas, sin ninguna ventaja en términos de eficacia (tendencia a una menor eficacia). Este ensayo se finalizó prematuramente tras 60 semanas.

Por lo tanto, tipranavir con ritonavir no debe utilizarse en pacientes sin tratamiento antirretroviral previo (pacientes naïve) (ver sección 4.2).

Insuficiencia renal

Puesto que el aclaramiento renal de tipranavir es despreciable, no se esperan concentraciones plasmáticas incrementadas en pacientes con insuficiencia renal.

Hemofilia

Ha habido notificaciones de incremento de hemorragias, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes con hemofilia del tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se administró Factor VIII adicionalmente. En más de la mitad de los casos notificados, el tratamiento con inhibidores de la proteasa continuó o se reintrodujo en el caso que se hubiera interrumpido. Se ha supuesto una relación causal, aunque no se ha explicado el mecanismo de acción. Por tanto, los pacientes hemofílicos deben ser informados de la posibilidad de presentar incremento de hemorragias.

Hemorragia

El riesgo de hemorragia tendió a ser mayor en los participantes del ensayo RESIST que recibían Aptivus con ritonavir; a las 24 semanas el riesgo relativo era de 1,98 (IC 95%=1,03, 3,80). A las 48 semanas, el riesgo relativo disminuyó a 1,27 (95% CI=0,76, 2,12). No hubo ningún patrón de acontecimientos hemorrágicos ni ninguna diferencia en los parámetros de coagulación entre los grupos en tratamiento. El significado de este hallazgo se está monitorizando.

Se han descrito hemorragias intracraneales (HICs) fatales y no fatales en pacientes que recibían Aptivus, muchos de los cuales presentaban otras situaciones clínicas o estaban recibiendo medicamentos concomitantes que pueden haber provocado o contribuido a estos acontecimientos. Sin embargo, en algunos casos no puede excluirse el papel de Aptivus en relación con la aparición de HICs. No se ha observado un patrón anormal de parámetros hematológicos o de la coagulación en los pacientes en general o que precediese al desarrollo de HICs. Por lo tanto, actualmente no está indicada la medición rutinaria de los parámetros de la coagulación en el manejo de pacientes en tratamiento con Aptivus.

Se ha observado previamente un riesgo aumentado de HICs en pacientes con enfermedad por VIH avanzada/SIDA, tales como los tratados en los ensayos clínicos con Aptivus.

Se ha observado en estudios *in vitro*, que tipranavir inhibe la agregación plaquetaria humana a niveles acordes con la exposición observada en pacientes que reciben Aptivus con ritonavir.

La administración conjunta de vitamina E en ratas aumentó los efectos hemorrágicos de tipranavir (ver sección 5.3).

Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, debe ser utilizado con precaución en pacientes que puedan presentar un riesgo aumentado de hemorragias por traumatismo, cirugía u otras situaciones clínicas, o que estén recibiendo medicamentos de los cuales se conozca que aumentan el riesgo de hemorragia, tal como antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes, o que estén utilizando suplementos de vitamina E. En base a los límites de exposición resultantes de la evaluación de los ensayos clínicos, no se recomienda la administración conjunta en pacientes de más de 1.200 UI de vitamina E al día.

Peso y parámetros metabólicos

Durante el tratamiento antirretroviral se puede producir un aumento en el peso y en los niveles de glucosa y lípidos en la sangre. Tales cambios podrían estar relacionados en parte con el control de la enfermedad y en parte con el estilo de vida. Para los lípidos, hay en algunos casos evidencia de un efecto del tratamiento, mientras que para la ganancia de peso no hay una evidencia sólida que relacione esto con un tratamiento en particular. En los ensayos clínicos se observó un incremento mayor de los lípidos en sangre con tipranavir/ritonavir que con los comparadores (otros inhibidores de la proteasa). Para monitorizar los niveles de lípidos y de glucosa en la sangre, se hace referencia a pautas establecidas en las guías de tratamiento del VIH. Los trastornos lipídicos se deben tratar como se considere clínicamente apropiado.

Síndrome de reconstitución inmune

Cuando se instaura un tratamiento antirretroviral combinado en pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a patógenos oportunistas latentes o asintomáticos y provocar situaciones clínicas graves, o un empeoramiento de los síntomas. Normalmente estas reacciones se han observado en las primeras semanas o meses después del inicio del tratamiento antirretroviral combinado. Algunos ejemplos relevantes de estas reacciones son: retinitis por citomegalovirus, infecciones micobacterianas generalizadas y/o localizadas y neumonía por *Pneumocystis*. Se debe evaluar cualquier síntoma inflamatorio y establecer un tratamiento cuando sea necesario. Además, en ensayos clínicos con Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, se ha observado la reconstitución de herpes simplex y herpes zoster.

También se ha notificado la aparición de trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune) durante la reconstitución inmune; sin embargo, el

tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento.

Exantema

En sujetos que recibían Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, se han notificado casos de exantema de leve a moderado incluyendo exantema con urticaria, exantema maculopapular y fotosensibilidad. En los ensayos de fase III se observó, a las 48 semanas, exantema de varios tipos en el 15,5% de los hombres y el 20,5% de las mujeres que recibían Aptivus coadministrado con dosis bajas de ritonavir. Además, en un ensayo de interacciones en mujeres voluntarias sanas a las que se administró una dosis única de etinilestradiol seguido de Aptivus coadministrado con dosis bajas de ritonavir, un 33% de los sujetos desarrollaron un exantema. Tanto en hombres como en mujeres tratados con Aptivus coadministrado con dosis bajas de ritonavir se han notificado casos de exantema acompañado de dolor o rigidez de las articulaciones, rigidez de la garganta o prurito generalizado. En el ensayo clínico pediátrico, la frecuencia de exantema (todos los grados, todas las causas) durante las 48 semanas de tratamiento fue mayor que en pacientes adultos.

Osteonecrosis

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con infección avanzada por VIH y/o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC), aunque se considera que la etiología es multifactorial (incluyendo uso de corticosteroides, consumo de alcohol, inmunodepresión grave, índice de masa corporal elevado). Se debe aconsejar a los pacientes que consulten al médico si experimentan molestias o dolor articular, rigidez articular o dificultad para moverse.

Interacciones

El perfil de interacciones de tipranavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, es complejo. Se describen los mecanismos y los potenciales mecanismos que contribuyen al perfil de interacciones de tipranavir (ver sección 4.5).

Abacavir y zidovudina

El uso concomitante de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, con zidovudina o abacavir, lleva a un descenso significativo de las concentraciones plasmáticas de estos inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs). Por tanto, no se recomienda el uso concomitante de zidovudina o abacavir con Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, a menos que no haya disponibles otros INTIs adecuados para el manejo del paciente (ver sección 4.5).

Inhibidores de la proteasa

El uso concomitante de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, con los inhibidores de la proteasa amprenavir, lopinavir o saquinavir (cada uno coadministrado con dosis bajas de ritonavir) en un régimen doblemente potenciado, lleva a descensos significativos de las concentraciones plasmáticas de estos inhibidores de la proteasa. Se observó un descenso significativo de las concentraciones plasmáticas de atazanavir y un notable aumento de las concentraciones de tipranavir y ritonavir cuando se administró Aptivus, asociado con dosis bajas de ritonavir, conjuntamente con atazanavir (ver sección 4.5). Actualmente no se dispone de datos sobre las interacciones de tipranavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, con inhibidores de la proteasa distintos a los previamente mencionados. Por tanto, no se recomienda la coadministración de tipranavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, con inhibidores de la proteasa.

Anticonceptivos orales y estrógenos

Puesto que los niveles de etinilestradiol se disminuyen, no se recomienda la coadministración con Aptivus coadministrado con dosis bajas de ritonavir. Cuando se coadministran anticonceptivos orales basados en estrógenos con Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, deben utilizarse medidas anticonceptivas alternativas o adicionales (ver sección 4.5). En las pacientes que utilicen estrógenos como tratamiento hormonal sustitutivo deben monitorizarse clínicamente los signos de deficiencia de estrógenos. El riesgo de presentar exantema no grave puede ser mayor en mujeres que utilizan estrógenos.

Antiepilépticos

La prescripción de carbamazepina, fenobarbital y fenitoína debe realizarse con precaución. Las concentraciones plasmáticas de Aptivus, y por lo tanto su efecto, pueden verse disminuidas en pacientes que tomen estos fármacos conjuntamente (ver sección 4.5).

Halofantrina, lumefantrina

Debido a su perfil metabólico y al riesgo inherente de inducir *torsades de pointes*, no se recomienda la administración de halofantrina y lumefantrina con Aptivus coadministrado con dosis bajas de ritonavir (ver sección 4.5).

Disulfiram/metronidazol

Aptivus cápsulas blandas contiene alcohol (7% de etanol, es decir 100 mg por cápsula o hasta 200 mg por dosis), el cual puede producir reacciones parecidas al disulfiram cuando se coadministra con disulfiram u otros medicamentos que producen esta reacción (p.ej. metronidazol).

Fluticasona

No se recomienda el uso concomitante de tipranavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, y fluticasona u otros glucocorticoides metabolizados por CYP3A4 a menos que el beneficio potencial del tratamiento supere el riesgo de efectos corticosteroides sistémicos, incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal (ver sección 4.5).

Atorvastatina

Tipranavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, incrementa las concentraciones plasmáticas de atorvastatina (ver sección 4.5). No se recomienda la asociación. Deben considerarse otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como pravastatina, fluvastatina o rosuvastatina (ver sección 4.5). Sin embargo, si específicamente se requiere atorvastatina para el manejo del paciente se debe empezar con la dosis más baja y es necesaria una monitorización especial.

Omeprazol y otros inhibidores de la bomba de protones

No se recomienda la coadministración de Aptivus con ritonavir con omeprazol, esomeprazol u otros inhibidores de la bomba de protones (ver sección 4.5).

Colchicina

En coadministración, en pacientes con función renal y hepática normal, se recomienda reducir la dosis de colchicina o interrumpir el tratamiento con colchicina (ver sección 4.5).

Salmeterol

No se recomienda el uso concomitante de salmeterol y Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir (ver sección 4.5).

Bosentán

Debido a la marcada hepatotoxicidad de bosentán y al potencial para aumentar la toxicidad hepática asociado a Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, no se recomienda esta combinación.

Advertencias debidas a determinados excipientes

Aptivus contiene aceite de ricino polioxietilenado, el cual puede producir molestias de estómago y diarrea.

Este medicamento contiene 100 mg de alcohol (etanol) en cada cápsula. La cantidad en 250 mg de este medicamento (es decir, una cápsula) es equivalente a menos de 3 ml de cerveza o 1 ml de vino. La pequeña cantidad de alcohol que contiene este medicamento no produce ningún efecto perceptible.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

El perfil de interacciones de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, es complejo y requiere una atención especial, en particular en la asociación con otros agentes antirretrovirales.

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

Perfil metabólico de tipranavir

Tipranavir es un sustrato, un inductor y un inhibidor del citocromo P450 CYP3A. Cuando se coadministra con ritonavir a la dosis recomendada (ver sección 4.2) hay una inhibición neta de P450 CYP3A. La coadministración de Aptivus y dosis bajas de ritonavir con agentes principalmente metabolizados por CYP3A puede cambiar las concentraciones plasmáticas de tipranavir o de los otros agentes, lo cual puede alterar sus efectos terapéuticos y adversos (ver la relación y los detalles de los agentes considerados más adelante). Los agentes que están específicamente contraindicados debido a la esperada magnitud de la interacción y al potencial de reacciones adversas graves se detallan en esta sección y se relacionan en la sección 4.3.

Se realizó un ensayo con combinaciones de medicamentos en 16 voluntarios sanos a los que se administraban cápsulas de 500 mg de tipranavir con 200 mg de ritonavir dos veces al día durante 10 días, para evaluar el efecto neto de la actividad de los enzimas hepáticos CYP 1A2 (cafeína), 2C9 (warfarina), 2D6 (dextrometorfano), CYP 3A4 intestinal y hepático (midazolam) y glicoproteína P (gp-P) (digoxina). En el estado estacionario se produjo inducción significativa de CYP 1A2 y ligera de CYP 2C9. Se observó una potente inhibición de CYP 2D6 y de CYP 3A4 hepático e intestinal. La actividad de gp-P se inhibió significativamente después de la primera dosis, pero hubo una ligera inducción en el estado estacionario. A continuación se muestran las recomendaciones prácticas derivadas de este ensayo.

Los estudios en microsomas hepáticos humanos indicaron que tipranavir es un inhibidor de CYP 1A2, CYP 2C9, CYP 2C19 y CYP 2D6. El efecto neto potencial de tipranavir con ritonavir en CYP 2D6 es la inhibición, porque ritonavir es también un inhibidor de CYP 2D6. El efecto neto *in vivo* de tipranavir con ritonavir en CYP 1A2, CYP 2C9 y CYP 2C19 indica, a partir de un estudio preliminar, una posible capacidad inductora de tipranavir con ritonavir sobre CYP1A2 y en menor grado de CYP2C9 y P-gp después de varios días de tratamiento. No se dispone de datos que indiquen si tipranavir inhibe o induce las glucuronosil transferasas.

Los estudios *in vitro* muestran que tipranavir es un sustrato y también un inhibidor de gp-P.

Es difícil predecir el efecto neto de Aptivus coadministrado con dosis bajas de ritonavir en la biodisponibilidad oral y las concentraciones plasmáticas de agentes que son sustratos duales de CYP3A y gp-P. El efecto neto variará dependiendo de la afinidad relativa a CYP3A y gp-P de los fármacos coadministrados y del grado de metabolismo de primer paso/flujo de salida intestinal.

La coadministración de Aptivus y agentes inductores de CYP3A y/o gp-P puede disminuir las concentraciones de tipranavir y reducir su efecto terapéutico (ver la relación y los detalles de los agentes considerados más adelante). La coadministración de Aptivus y medicamentos inhibidores de gp-P puede incrementar las concentraciones plasmáticas de tipranavir.

En la tabla siguiente se detallan las interacciones conocidas y teóricas con determinados medicamentos antiretrovirales y no antiretrovirales.

Tabla de interacciones

En la tabla siguiente se detallan las interacciones entre Aptivus y medicamentos administrados conjuntamente (el aumento se indica como “↑”, el descenso como “↓”, sin cambio como “↔”, una vez al día como “QD”, dos veces al día como “BID” y la concentración al final del intervalo de dosificación como “C_τ”).

A menos que se indique lo contrario, los estudios detallados a continuación se han realizado con la dosis recomendada de Aptivus /r (es decir, 500/200 mg BID). Sin embargo, algunos estudios de interacciones farmacocinéticas no se han realizado con esta dosis recomendada. A pesar de ello, los resultados de muchos de estos estudios de interacciones pueden extrapolarse a la dosis recomendada, ya que las dosis utilizadas (p. ej. TPV/r 500/100 mg, TPV/r 750/200 mg) representan inducciones e inhibiciones extremas de las enzimas hepáticas e incluyen la dosis recomendada de Aptivus /r.

Medicamentos por área terapéutica	Cambio de la media geométrica de la interacción (%)	Recomendaciones en referencia a la coadministración
Antifécciosos		
Antiretrovirales		
Inhibidores nucleósidos/nucleótidos de la transcriptasa inversa (INTIs)		
Debido a que los análogos de nucleósidos y nucleótidos no tienen un impacto significativo en el sistema enzimático P450, no se requiere ajustar la dosis de Aptivus cuando se coadministra con estos fármacos.		
Abacavir 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Abacavir C _{max} ↓ 46% Abacavir AUC ↓ 36% No se ha establecido la importancia clínica de esta disminución, pero podría reducir la eficacia de abacavir. Mecanismo desconocido.	No se recomienda el uso de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, con abacavir a menos que no haya disponibles otros INTIs adecuados para el tratamiento del paciente. En estos casos no puede recomendarse ningún ajuste de la dosis de abacavir (ver sección 4.4).
Didanosina 200 mg BID, ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg BID) - 125 mg BID, < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	Didanosina C _{max} ↓ 43% Didanosina AUC ↓ 33% Didanosina C _{max} ↓ 24% Didanosina AUC ↔ No se ha establecido la importancia clínica de esta disminución de las concentraciones de didanosina. Mecanismo desconocido.	La administración de didanosina con cubierta entérica y la de Aptivus cápsulas blandas, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, debe estar separada por al menos 2 horas para evitar incompatibilidades entre las formulaciones.
Emtricitabina No se ha realizado ningún estudio de interacción	No se pueden descartar totalmente interacciones potenciales con transportadores renales.	No es necesario ajustar la dosis en pacientes con función renal normal. En caso de administración concomitante de emtricitabina y Aptivus/ritonavir, la función renal se debe evaluar antes de iniciar la administración conjunta.
Lamivudina 150 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	No se observa ninguna interacción clínicamente significativa.	No es necesario ajustar la dosis.
Stavudina 40 mg BID ≥ 60 kg 30 mg BID < 60 kg (TPV/r 750/100 mg BID)	No se observa ninguna interacción clínicamente significativa.	No es necesario ajustar la dosis.
Zidovudina 300 mg BID (TPV/r 750/100 mg BID)	Zidovudina C _{max} ↓ 49% Zidovudina AUC ↓ 36% No se ha establecido la importancia clínica de esta disminución, pero podría disminuir la eficacia de zidovudina. Mecanismo desconocido.	No se recomienda el uso concomitante de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, con zidovudina, a menos que no haya disponibles otros INTIs adecuados para el tratamiento del paciente. En estos casos, no puede recomendarse ajustar la dosis de zidovudina (ver sección 4.4).
Tenofovir 300 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	No se observa ninguna interacción clínicamente significativa.	No es necesario ajustar la dosis.
Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa (INNTIs)		

Efavirenz 600 mg QD	No se observa ninguna interacción clínicamente significativa.	No es necesario ajustar la dosis.
Etravirina	Etravirina C_{\max} ↓ 71% Etravirina AUC ↓ 76% Etravirina C_{\min} ↓ 82% El uso concomitante de Aptivus/ritonavir causó una disminución de la exposición de etravirina que pudo perjudicar significativamente la respuesta virológica a etravirina.	No se recomienda la administración conjunta de etravirina y Aptivus/ritonavir.
Nevirapina No se ha realizado ningún estudio de interacción	Los limitados datos disponibles de un estudio de fase IIa en pacientes infectados por VIH sugieren que no es de esperar una interacción significativa entre nevirapina y TPV/r. Además, un ensayo con TPV/r y otro INNTI (efavirenz) no mostró ninguna interacción clínicamente relevante (ver arriba).	No es necesario ajustar la dosis.
Rilpivirina No se ha realizado ningún estudio de interacción	El uso concomitante de rilpivirina con algunos inhibidores de la proteasa potenciados con ritonavir ha demostrado un incremento en la concentración plasmática de rilpivirina.	Se recomienda una estrecha monitorización en busca de signos de toxicidad de rilpivirina y posiblemente también un ajuste de dosis de rilpivirina al administrarse de forma conjunta con Aptivus/ritonavir.
Inhibidores de la proteasa (IP)		
<u>Según las guías de tratamiento vigentes, en general no se recomienda la terapia dual con inhibidores de la proteasa.</u>		
Amprenavir/ritonavir 600/100 mg BID	Amprenavir C_{\max} ↓ 39% Amprenavir AUC ↓ 44% Amprenavir C_{\min} ↓ 55% No se ha establecido la importancia clínica de esta disminución de las concentraciones de amprenavir. Mecanismo desconocido.	No se recomienda el uso concomitante de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, con amprenavir/ritonavir. Si a pesar de esto la asociación se considera necesaria, se recomienda encarecidamente monitorizar los niveles plasmáticos de amprenavir (ver sección 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% Mecanismo desconocido. Tipranavir C_{\max} ↑ 8% Tipranavir AUC ↑ 20% Tipranavir C_{\min} ↑ 75% Inhibición de CYP 3A4 por atazanavir/ritonavir e inducción por tipranavir/r.	No se recomienda el uso concomitante de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, con atazanavir/ritonavir. Si a pesar de esto la asociación se considera necesaria, se recomienda encarecidamente monitorizar la seguridad de tipranavir y las concentraciones plasmáticas de atazanavir (ver sección 4.4).
Lopinavir/ritonavir 400/100 mg BID	Lopinavir C_{\max} ↓ 47% Lopinavir AUC ↓ 55% Lopinavir C_{\min} ↓ 70%	No se recomienda el uso concomitante de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de

	<p>No se ha establecido la importancia clínica de esta disminución de las concentraciones de lopinavir.</p> <p>Mecanismo desconocido.</p>	<p>ritonavir, con lopinavir/ritonavir. Si a pesar de esto la asociación se considera necesaria, se recomienda encarecidamente monitorizar las concentraciones plasmáticas de lopinavir (ver sección 4.4).</p>
<p>Saquinavir/ritonavir 600/100 mg QD</p>	<p>Saquinavir C_{max} ↓ 70% Saquinavir AUC ↓ 76% Saquinavir C_{min} ↓ 82%</p> <p>No se ha establecido la importancia clínica de esta disminución de las concentraciones de saquinavir.</p> <p>Mecanismo desconocido.</p>	<p>No se recomienda el uso concomitante de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, con saquinavir/ritonavir. Si a pesar de esto la asociación se considera necesaria, se recomienda encarecidamente monitorizar los niveles plasmáticos de saquinavir (ver sección 4.4).</p>
<p>Inhibidores de la proteasa distintos de los listados anteriormente</p>	<p>En la actualidad no hay datos disponibles de interacciones de tipranavir, administrado conjuntamente con dosis bajas de ritonavir, con inhibidores de la proteasa distintos de los listados anteriormente.</p>	<p>No se recomienda la combinación con Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir (ver sección 4.4).</p>
<p>Inhibidores de la fusión</p>		
<p>Enfuvirtida No se ha realizado ningún estudio de interacción.</p>	<p>En estudios en los que tipranavir coadministrado con ritonavir a dosis bajas se utilizó con o sin enfuvirtida, se observó que la concentración plasmática de tipranavir en el estado estacionario de los pacientes que recibían enfuvirtida fue un 45% superior en comparación con los pacientes que no recibían enfuvirtida. No hay información disponible en cuanto a los parámetros AUC y C_{max}. No es previsible una interacción farmacocinética en base al mecanismo y no se ha confirmado la interacción en un estudio controlado de interacciones.</p>	<p>Se desconoce la importancia clínica de los datos hallados, especialmente en referencia al perfil de seguridad de tipranavir con ritonavir. Sin embargo, los datos clínicos disponibles de los estudios RESIST no mostraron alteraciones significativas del perfil de seguridad de tipranavir con ritonavir al combinarse con enfuvirtida en comparación con pacientes tratados con tipranavir con ritonavir sin enfuvirtida.</p>
<p>Inhibidores de la transferencia de las hebras de la integrasa</p>		
<p>Raltegravir 400 mg BID</p>	<p>Raltegravir C_{max} ↔ Raltegravir AUC 0-12 ↔ Raltegravir C12: ↓ 45%</p> <p>A pesar de una reducción de C12 de casi la mitad, ensayos clínicos previos con esta combinación no evidenciaron una alteración en la respuesta.</p> <p>Se piensa que el mecanismo de acción consiste en una inducción de la glucuronosil transferasa por tipranavir/r.</p>	<p>No se recomienda ningún ajuste de dosis en particular cuando Aptivus/ritonavir se administra con raltegravir 400 mg BID. Para otras dosis de raltegravir, ver la correspondiente información del producto de raltegravir.</p>

Dolutegravir 50 mg QD	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59% C _{max} ↓ 47% C _τ ↓ 76% (inducción de las enzimas UGT1A1 y CYP3A)	La dosis recomendada en adultos de dolutegravir es de 50 mg dos veces al día cuando se administra de forma concomitante con tipranavir/ritonavir. En presencia de resistencia a los inhibidores de la integrasa se debe evitar esta combinación (ver la Ficha Técnica del dolutegravir).
Potenciador farmacocinético		
Cobicistat y productos que contienen cobicistat	Cuando se administran de forma conjunta, la exposición de tipranavir y cobicistat es notablemente más baja comparada con la de tipranavir potenciado con dosis bajas de ritonavir.	Aptivus/ritonavir no se debe administrar de forma concomitante con cobicistat o con productos que contienen cobicistat.
Antifúngicos		
Fluconazol 200 mg QD (Día 1) después, 100 mg QD	Fluconazol ↔ Tipranavir C _{max} ↑ 32% Tipranavir AUC ↑ 50% Tipranavir C _{min} ↑ 69% Mecanismo desconocido.	No se recomiendan ajustes de dosis. No se recomiendan dosis de fluconazol >200 mg/día.
Itraconazol Ketoconazol No se ha realizado ningún estudio de interacción.	En base a las consideraciones teóricas, se espera que tipranavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, incremente las concentraciones de itraconazol o ketoconazol. En base a las consideraciones teóricas, las concentraciones de tipranavir o ritonavir pueden aumentar si se coadministran con itraconazol o ketoconazol.	Itraconazol o ketoconazol deben utilizarse con precaución (no se recomiendan dosis >200 mg/día).
Voriconazol No se ha realizado ningún estudio de interacción.	Debido a que hay múltiples sistemas enzimáticos CYP involucrados en el metabolismo de voriconazol, es difícil predecir la interacción con tipranavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir.	En base a las interacciones conocidas de voriconazol con dosis bajas de ritonavir (ver Ficha Técnica de voriconazol), debe evitarse la coadministración de tipranavir/r y voriconazol a menos que una evaluación del riesgo/beneficio para el paciente justifique el uso de voriconazol.

Antigotosos		
Colchicina No se ha realizado ningún estudio de interacción.	<p>De acuerdo con consideraciones teóricas, las concentraciones de colchicina pueden aumentar en la coadministración con tipranavir y dosis bajas de ritonavir, debido a una inhibición de CYP3A y gp-P por tipranavir/ritonavir. Sin embargo, no se puede descartar una disminución de la concentración de colchicina ya que ambos, tipranavir y ritonavir muestran un potencial inductor de CYP3A y gp-P.</p> <p>La colchicina es un sustrato de la CYP3A4 y de la glicoproteína-P (un transportador de eflujo intestinal)</p>	<p>Se recomienda reducir la dosis de colchicina o interrumpir el tratamiento con colchicina en pacientes con función renal o hepática normal, en caso de requerirse tratamiento con Aptivus/ritonavir (ver sección 4.4). En pacientes con insuficiencia renal o hepática, la administración conjunta de colchicina en pacientes tratados con Aptivus/ritonavir está contraindicada (ver sección 4.3).</p>
Antibióticos		
Claritromicina 500 mg BID	<p>Claritromicina C_{max} ↔ Claritromicina AUC ↑ 19% Claritromicina C_{min} ↑ 68%</p> <p>14-OH-claritromicina C_{max} ↓ 97% 14-OH- claritromicina AUC ↓ 97% 14-OH- claritromicina C_{min} ↓ 95%</p> <p>Tipranavir C_{max} ↑ 40% Tipranavir AUC ↑ 66% Tipranavir C_{min} ↑ 100%</p> <p>Inhibición de CYP 3A4 por tipranavir/r y P-gp (un transportador intestinal) inhibición por claritromicina.</p>	<p>Mientras que los cambios en los parámetros de claritromicina no se consideran clínicamente relevantes, debe considerarse la reducción en el AUC del metabolito 14-OH en el tratamiento de infecciones causadas por <i>Haemophilus influenzae</i> en las cuales el metabolito 14-OH es el más activo. El aumento en la C_{min} de tipranavir puede ser clínicamente relevante. En los pacientes que utilizan claritromicina a dosis superiores a 500 mg dos veces al día deben monitorizarse especialmente los signos de toxicidad de claritromicina y tipranavir. En pacientes con insuficiencia renal se debe considerar una reducción de la dosis de claritromicina (ver información de producto de claritromicina y 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 veces 25-O-desacetilrifabutina AUC ↑ 21 veces 25-O-desacetilrifabutina C_{min} ↑ 7,8 veces</p> <p>Inhibición de CYP 3A4 por tipranavir/r</p>	<p>Se recomienda reducir la dosis de rifabutina al menos un 75% de la dosis habitual de 300 mg/día (es decir, 150 mg en días alternos, o tres veces por semana). En los pacientes que reciben rifabutina con Aptivus /coadministrado con dosis bajas de ritonavir debe monitorizarse estrechamente la aparición de acontecimientos adversos asociados al tratamiento con rifabutina. Pueden ser</p>

	No se observan cambios clínicamente relevantes en los parámetros farmacocinéticos de tipranavir.	necesarias más reducciones de la dosis.
Rifampicina	La coadministración de inhibidores de la proteasa con rifampicina disminuyó sustancialmente la concentración de inhibidores de la proteasa. En el caso de tipranavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir, se espera que el uso concomitante con rifampicina resulte en niveles de tipranavir subóptimos que pueden conducir a una pérdida de repuesta virológica y posible resistencia a tipranavir.	El uso concomitante de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, y rifampicina está contraindicado (ver sección 4.3). Deben considerarse agentes antimicóticos alternativos tales como la rifabutina.
Antipalúdicos		
Halofantrina Lumefantrina No se ha realizado ningún estudio de interacción.	En base a consideraciones teóricas, se espera que tipranavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir aumente las concentraciones de halofantrina y lumefantrina. Inhibición del CYP 3A4 por tipranavir/r	Debido a su perfil metabólico y el riesgo inherente de inducir <i>torsades de pointes</i> , no se recomienda administrar halofantrina y lumefantrina con Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir (ver sección 4.4).
Antiepilépticos		
Carbamazepina 200 mg BID	Carbamazepina total* C_{max} ↑ 13% Carbamazepina total* AUC ↑ 16% Carbamazepina total* C_{min} ↑ 23% *Carbamazepina total = total de carbamazepina y epoxi-carbamazepina (ambas son fracciones farmacológicamente activas). No se espera que el aumento en los parámetros farmacocinéticos de la carbamazepina total tenga consecuencias clínicas. Tipranavir C_{min} ↓ 61 % (comparado con datos históricos) La disminución en la concentración de tipranavir puede resultar en una reducción de la eficacia. Carbamazepina induce el CYP3A4.	Carbamazepina debe utilizarse con precaución en combinación con Aptivus, coadministrado con concentraciones bajas de ritonavir. Las dosis más altas de carbamazepina (> 200 mg) pueden resultar en una disminución de las concentraciones plasmáticas de tipranavir aun mayor (ver sección 4.4).

Fenobarbital Fentoína No se ha realizado ningún estudio de interacción	Fenobarbital y fentoína inducen el CYP3A4.	Fenobarbital y fentoína deben utilizarse con precaución en combinación con Aptivus, coadministrado con concentraciones bajas de ritonavir (ver sección 4.4).
Espasmolíticos		
Tolterodina No se ha realizado ningún estudio de interacción	En base a consideraciones teóricas, se espera que tipranavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, produzca un aumento de las concentraciones de tolterodina. Inhibición del CYP 3A4 y CYP 2D6 por tipranavir/r	No se recomienda la coadministración.
Antagonistas de los receptores de la endotelina		
Bosentán	De acuerdo con consideraciones teóricas, las concentraciones de bosentán pueden aumentar en la coadministración con tipranavir y dosis bajas de ritonavir. Inhibición del CYP 3A4 por tipranavir/r	No se recomienda la coadministración de bosentán y Aptivus con dosis bajas de ritonavir (ver sección 4.4).
Inhibidores de la HMG-CoA reductasa		
Atorvastatina 10 mg QD	Atorvastatina C_{\max} ↑ 8,6 veces Atorvastatina AUC ↑ 9,4 veces Atorvastatina C_{\min} ↑ 5,2 veces Tipranavir ↔ Inhibición de CYP 3A4 por tipranavir/r	No se recomienda el uso concomitante de atorvastatina con Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir. Deben considerarse otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como pravastatina, fluvastatina o rosuvastatina (ver también la sección 4.4 y las recomendaciones para rosuvastatina y pravastatina). En los casos en que la administración conjunta es necesaria, no se debe superar la dosis de atorvastatina de 10 mg una vez al día. Se recomienda empezar con la dosis más baja y realizar una monitorización clínica especial (ver sección 4.4).
Rosuvastatina 10 mg QD	Rosuvastatina C_{\max} ↑ 123% Rosuvastatina AUC ↑ 37% Rosuvastatina C_{\min} ↑ 6% Tipranavir ↔ Mecanismo desconocido.	El uso concomitante de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, y rosuvastatina debe iniciarse con la dosis más baja (5 mg/kg) de rosuvastatina, titulada a la respuesta del tratamiento, y acompañado de una monitorización clínica cuidadosa de los síntomas asociados a la rosuvastatina tal como se describe en el etiquetado de rosuvastatina.

Pravastatina No se ha realizado ningún estudio de interacción.	En base a las similitudes en la eliminación de pravastatina y rosuvastatina, TPV/r puede aumentar los niveles plasmáticos de pravastatina. Mecanismo desconocido.	El uso concomitante de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, y pravastatina debe iniciarse con la dosis más baja (10 mg/día), de pravastatina, titulada a la respuesta del tratamiento, y acompañado de una monitorización clínica cuidadosa de los síntomas asociados a la pravastatina tal como se describe en el etiquetado de pravastatina.
Simvastatina Lovastatina No se ha realizado ningún estudio de interacción.	Los inhibidores de la HMG-CoA reductasa simvastatina y lovastatina son altamente dependientes de CYP3A para su metabolismo.	El uso concomitante de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, con simvastatina o lovastatina está contraindicado debido al aumento del riesgo de miopatía incluyendo rabdomiólisis (ver sección 4.3).
PLANTAS MEDICINALES		
Hipérico (<i>Hypericum perforatum</i>) No se ha realizado ningún estudio de interacción.	El uso concomitante con preparados a base de Hipérico (<i>Hypericum perforatum</i>) puede reducir las concentraciones de tipranavir. Esto es debido a que el Hipérico induce las enzimas que metabolizan fármacos.	Los preparados a base de plantas medicinales que contienen Hipérico no deben utilizarse concomitantemente con Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir. Se espera que la coadministración de Aptivus con ritonavir, con Hipérico pueda resultar en niveles de tipranavir subóptimos y conducir a una pérdida de respuesta virológica y posible resistencia a tipranavir.
Agonistas beta por inhalación		
Salmeterol	La administración simultánea de tipranavir con dosis bajas de ritonavir puede dar lugar a un aumento del riesgo de efectos adversos cardiovasculares asociados a salmeterol, incluyendo una prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal. Inhibición del CYP 3A4 por tipranavir/r.	No se recomienda la administración simultánea de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir.
Anticonceptivos orales / estrógenos		
Etinil estradiol 0,035 mg / Noretindrona 1,0 mg QD (TPV/r 750/200 mg BID)	Etinil estradiol C_{max} ↓ 52% Etinil estradiol AUC ↓ 43% Mecanismo desconocido. Noretindrona C_{max} ↔ Noretindrona AUC ↑ 27% Tipranavir ↔	No se recomienda el uso concomitante con Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir. Cuando se coadministran anticonceptivos orales basados en estrógenos con Aptivus y dosis bajas de ritonavir deben utilizarse medidas anticonceptivas alternativas o adicionales. En las pacientes que utilicen estrógenos como tratamiento hormonal sustitutivo deben monitorizarse

		clínicamente los signos de deficiencia de estrógenos (ver las secciones 4.4 y 4.6).
Inhibidores de la fosfodiesterasa 5 (PDE5)		
Sildenafil Vardenafilo No se ha realizado ningún estudio de interacción.	<p>Se espera que la coadministración de tipranavir y dosis bajas de ritonavir con inhibidores de la PDE5 incremente sustancialmente las concentraciones de la PDE5 y lleve a un incremento de los acontecimientos adversos asociados al inhibidor de la PDE5, incluyendo hipotensión, cambios en la visión y priapismo.</p> <p>Inhibición del CYP 3A4 por tipranavir/r.</p>	<p>Debe procederse con especial precaución cuando se prescriban los inhibidores de la fosfodiesterasa (PDE5) sildenafil o vardenafilo a pacientes que reciben Aptivus coadministrado con dosis bajas de ritonavir.</p> <p>No se ha establecido una dosis segura y eficaz cuando se utiliza con Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir. Hay un aumento potencial de los efectos adversos asociados al inhibidor de la PDE5 (que incluye trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope). La administración conjunta de Aptivus/ritonavir con sildenafil, en el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar, está contraindicada.</p>
Tadalafilo 10 mg QD	<p>Tadalafilo primera dosis C_{max} ↓ 22%</p> <p>Tadalafilo primera dosis AUC ↑ 133%</p> <p>Inhibición e inducción del CYP 3A4 por tipranavir/r</p> <p>Tadalafilo estado estacionario C_{max} ↓ 30%</p> <p>Tadalafilo estado estacionario AUC ↔</p> <p>No se observan cambios clínicamente significativos en los parámetros farmacocinéticos de tipranavir.</p>	<p>Se recomienda la administración de tadalafilo como mínimo 7 días después de la administración de Aptivus con ritonavir.</p> <p>No se ha establecido una dosis segura y eficaz cuando se utiliza con Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir. Hay un aumento potencial de los efectos adversos asociados al inhibidor de la PDE5 (que incluye trastornos visuales, hipotensión, erección prolongada y síncope).</p>

Analgésicos narcóticos		
Metadona 5 mg QD	<p>Metadona C_{max} ↓ 55%</p> <p>Metadona AUC ↓ 53%</p> <p>Metadona C_{min} ↓ 50%</p> <p>R-metadona C_{max} ↓ 46%</p> <p>R-metadona AUC ↓ 48%</p> <p>S-metadona C_{max} ↓ 62%</p> <p>S-metadona AUC ↓ 63%</p> <p>Mecanismo desconocido.</p>	Debe monitorizarse en los pacientes la aparición del síndrome de abstinencia de opiáceos. Puede ser necesario un incremento de la dosis de metadona.
Meperidina No se ha realizado ningún estudio de interacción.	Se espera que tipranavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, disminuya las concentraciones de meperidina e incremente las concentraciones del metabolito normeperidina.	No se recomienda el incremento de la dosis ni el uso a largo plazo de meperidina con Aptivus coadministrado con dosis bajas de ritonavir, debido al incremento de las concentraciones del metabolito normeperidina, el cual tiene tanta actividad analgésica como actividad estimulante del SNC (p.ej. convulsiones).
Buprenorfina/naloxona	<p>Buprenorfina ↔</p> <p>Norbuprenorfina AUC ↓ 79%</p> <p>Norbuprenorfina C_{max} ↓ 80%</p> <p>Norbuprenorfina C_{min} ↓ 80%</p>	Debido a la reducción de los niveles de metabolito activo norbuprenorfina, la coadministración de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, y buprenorfina/naloxona puede dar lugar a una reducción de la eficacia clínica de buprenorfina. Por lo tanto, los pacientes deben ser monitorizados para el síndrome de abstinencia a opiáceos.
Inmunosupresores		
Ciclosporina Tacrolimus Sirolimus No se ha realizado ningún estudio de interacción.	No pueden predecirse las concentraciones de ciclosporina, tacrolimus o sirolimus cuando se coadministran con tipranavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir, debido a un efecto contradictorio de tipranavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, en CYP 3A y gp-P.	Se recomienda una monitorización más frecuente de la concentración de estos medicamentos hasta que se estabilicen los niveles sanguíneos.
Antitrombóticos		
Warfarina 10 mg QD	<p>Primera dosis de tipranavir/r:</p> <p>S-warfarina C_{max} ↔</p> <p>S-warfarina AUC ↑ 18%</p> <p>Estado estacionario de tipranavir/r:</p> <p>S-warfarina C_{max} ↓ 17%</p> <p>S-warfarina AUC ↓ 12%</p> <p>Inhibición del CYP 2C9 con la primera dosis de tipranavir/r, seguido de una inducción del CYP 2C9 con el estado estacionario de tipranavir/r</p>	El uso concomitante de warfarina con Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir puede asociarse a cambios en los valores INR (<i>International Normalised Ratio</i>) y puede afectar la anticoagulación (efecto trombogénico) o incrementar el riesgo de hemorragias. Se recomienda realizar una monitorización clínica y biológica (determinación de INR) estrecha

		cuando se asocie warfarina y tipranavir.
Antiácidos		
Antiácido con base de aluminio y magnesio QD	Tipranavir C_{\max} ↓ 25% Tipranavir AUC ↓ 27% Mecanismo desconocido.	La administración de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, y antiácidos debe estar separada por un intervalo de tiempo de al menos dos horas.

Inhibidores de la bomba de protones (IBPs)		
Omeprazol 40 mg QD	Omeprazol C_{\max} ↓ 73% Omeprazol AUC ↓ 70% Se observan efectos similares para el S-enantiómero, esomeprazol. Inducción del CYP 2C19 por tipranavir/r Tipranavir ↔	No se recomienda el uso concomitante de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir con omeprazol ni con esomeprazol (ver sección 4.4). Si esta asociación fuera imprescindible, debe considerarse el ajuste ascendente de la dosis de omeprazol o esomeprazol en base a la respuesta clínica al tratamiento. No hay datos disponibles que indiquen que los ajustes de las dosis de omeprazol o esomeprazol compensen la interacción farmacocinética observada. Las dosis máximas recomendadas de omeprazol o esomeprazol pueden consultarse en las fichas técnicas correspondientes. No es necesario ajustar la dosis de tipranavir con ritonavir.
Lansoprazol Pantoprazol Rabeprazol No se ha realizado ningún estudio de interacción.	En base a los perfiles metabólicos de tipranavir/r y los inhibidores de la bomba de protones, puede esperarse una interacción. Como resultado de la inhibición del CYP3A4 y de la inducción del CYP2C19 por tipranavir/r, las concentraciones plasmáticas de lansoprazol y pantoprazol son difíciles de predecir. Las concentraciones plasmáticas de rabeprazol podrían disminuir como consecuencia de la inducción del CYP2C19 por tipranavir/r.	No se recomienda el uso concomitante de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, con inhibidores de la bomba de protones (ver sección 4.4). Si la coadministración no puede evitarse se debe realizar una monitorización exhaustiva.
Antagonistas de los receptores H2		
No se ha realizado ningún estudio de interacción.	No se dispone de datos sobre la combinación entre antagonistas de los receptores H2 y tipranavir y dosis bajas de ritonavir.	No se prevé que el aumento del pH gástrico que puede producirse a consecuencia del tratamiento con antagonistas de los receptores H2 afecte a las concentraciones plasmáticas de tipranavir.

Antiarrítmicos		
Amiodarona Bepridilo Quinidina No se ha realizado ningún estudio de interacción.	En base a consideraciones teóricas, se espera que tipranavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, aumente las concentraciones de amiodarona, bepridilo y quinidina. Inhibición del CYP 3A4 por tipranavir/r	El uso concomitante de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, con amiodarona, bepridilo o quinidina está contraindicado debido a posibles reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (ver sección 4.3).
Flecainida Propafenona Metoprolol (administrado para fallo cardíaco) No se ha realizado ningún estudio de interacción.	En base a consideraciones teóricas, se espera que tipranavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, aumente las concentraciones de flecainida, propafenona y metoprolol. Inhibición del CYP 2D6 por tipranavir/r	El uso concomitante de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, con flecainida, propafenona o metoprolol está contraindicado (ver sección 4.3).
Antihistamínicos		
Astemizol Terfenadina No se ha realizado ningún estudio de interacción.	En base a consideraciones teóricas, se espera que tipranavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, aumente las concentraciones de astemizol y terfenadina. Inhibición del CYP 3A4 por tipranavir/r	El uso concomitante de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, con astemizol o terfenadina está contraindicado debido a posibles reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (ver sección 4.3).
Derivados del cornezuelo del centeno		
Dihidroergotamina Ergonovina Ergotamina Metilergonovina No se ha realizado ningún estudio de interacción.	En base a consideraciones teóricas, se espera que tipranavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, aumente las concentraciones de dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina y metilergonovina. Inhibición del CYP 3A4 por tipranavir/r	El uso concomitante de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, con dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina o metilergonovina está contraindicado debido a posibles reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (ver sección 4.3).
Agentes gastrointestinales procinéticos		
Cisaprida No se ha realizado ningún estudio de interacción.	En base a consideraciones teóricas, se espera que tipranavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, aumente las concentraciones de cisaprida. Inhibición del CYP 3A4 por tipranavir/r	El uso concomitante de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, con cisaprida está contraindicado debido a posibles reacciones adversas graves y/o potencialmente mortales (ver sección 4.3).

Antagonistas de los receptores alfa₁-adrenérgicos		
Alfuzosina	De acuerdo con consideraciones teóricas, la coadministración de tipranavir con dosis bajas de ritonavir y alfuzosina puede dar lugar a un aumento de las concentraciones de alfuzosina y puede provocar hipotensión Inhibición del CYP 3A4 por tipranavir/r	El uso concomitante de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, y alfuzosina está contraindicado.
Otros		
Teofilina No se ha realizado ningún estudio de interacción.	En base a los datos del ensayo con combinaciones de medicamentos en el que el AUC de cafeína (sustrato de CYP1A2) disminuyó en un 43%, se espera que tipranavir con ritonavir, disminuya las concentraciones de teofilina. Inducción del CYP 1A2 por tipranavir/r	Las concentraciones plasmáticas de teofilina deben monitorizarse durante las dos primeras semanas de administración conjunta con Aptivus coadministrado con dosis bajas de ritonavir, y la dosis de teofilina debe incrementarse según se requiera.
Desipramina No se ha realizado ningún estudio de interacción.	Se espera que tipranavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, incremente las concentraciones de desipramina. Inhibición del CYP 2D6 por tipranavir/r	Se recomienda reducir la dosis y monitorizar la concentración de desipramina.
Digoxina 0,25 mg QD iv Digoxina 0,25 mg QD po	Primera dosis tipranavir/r Digoxina C _{max} ↔ Digoxina AUC ↔ Estado estacionario tipranavir/r Digoxina C _{max} ↓ 20% Digoxina AUC ↔ Primera dosis tipranavir/r Digoxina C _{max} ↑ 93% Digoxina AUC ↑ 91% Inhibición transitoria de P-gp por tipranavir/r, seguida de inducción de P-gp por tipranavir/r en el estado estacionario. Estado estacionario tipranavir/r Digoxina C _{max} ↓ 38% Digoxina AUC ↔	Se recomienda la monitorización de las concentraciones séricas de digoxina hasta conseguir el estado estacionario.

Trazodona Estudio de interacción realizado solo con ritonavir.	En un estudio de farmacocinética realizado en voluntarios sanos, el uso concomitante de dosis bajas de ritonavir (200 mg dos veces al día) con una dosis única de trazodona produjo un aumento de las concentraciones plasmáticas de trazodona (el AUC aumentó en 2,4 veces). En este estudio se observaron reacciones adversas tales como náuseas, mareos, hipotensión y síncope tras la administración conjunta de trazodona y ritonavir. Sin embargo, se desconoce si la combinación tipranavir con ritonavir puede causar un mayor aumento de la exposición a trazodona.	La combinación debe utilizarse con precaución y debe considerarse el uso de una menor dosis de trazodona.
Bupropión 150 mg BID	Bupropión C_{\max} ↓ 51% Bupropión AUC ↓ 56% Tipranavir ↔ La reducción de los niveles plasmáticos de bupropión se debe probablemente a la inducción del CYP2B6 y a la actividad de la UGT por RTV.	Si se considera imprescindible la administración con bupropión, debe realizarse una estrecha monitorización de la eficacia clínica de bupropión; no se debe exceder la dosis recomendada a pesar de la inducción observada.
Loperamida 16 mg QD	Loperamida C_{\max} ↓ 61% Loperamida AUC ↓ 51% Mecanismo desconocido. Tipranavir C_{\max} ↔ Tipranavir AUC ↔ Tipranavir C_{\min} ↓ 26%	Un estudio de interacción farmacodinámica en voluntarios sanos demostró que la administración de loperamida y Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, no produce ningún cambio clínicamente relevante en la respuesta respiratoria al dióxido de carbono. Se desconoce la relevancia clínica de la disminución de la concentración plasmática de loperamida.
Propionato de fluticasona Estudio de interacción realizado solo con ritonavir.	En un ensayo clínico en el que se coadministró cápsulas con 100 mg de ritonavir dos veces al día con 50 microgramos de propionato de fluticasona por vía intranasal (4 veces al día) durante 7 días a sujetos sanos, los niveles plasmáticos de propionato de fluticasona incrementaron significativamente, mientras que los niveles intrínsecos de cortisol disminuyeron en aproximadamente un 86% (intervalo de confianza 90% de 82-89%). Pueden esperarse efectos mayores cuando se inhala	No se recomienda el uso concomitante de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, y estos glucocorticoides a menos que el beneficio potencial del tratamiento supere el riesgo de los efectos corticosteroides sistémicos (ver sección 4.4). Debe considerarse una reducción de la dosis del glucocorticoide con monitorización estrecha de los efectos locales y sistémicos o un cambio a un glucocorticoide que no sea sustrato de CYP3A4 (p.ej. beclometasona). Además, en caso

	<p>propionato de fluticasona. En pacientes que recibían ritonavir y propionato de fluticasona inhalado o administrado por vía intranasal se han notificado casos de efectos corticosteroides sistémicos incluyendo síndrome de Cushing y supresión adrenal; esto también podría presentarse con otros corticosteroides metabolizados vía P450 3A, p.ej. budesonida. Se desconoce si la combinación tipranavir/ritonavir puede ocasionar un aumento mayor en la exposición a fluticasona.</p>	<p>de retirar los glucocorticoides debe haberse realizado una reducción de la dosis progresiva durante un periodo largo. Todavía se desconocen los efectos de la alta exposición sistémica a fluticasona en los niveles plasmáticos de ritonavir.</p>
--	--	---

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Anticoncepción en hombres y mujeres

Tipranavir interacciona negativamente con anticonceptivos orales. Por tanto, durante el tratamiento se debe utilizar un método anticonceptivo alternativo, eficaz y seguro (ver sección 4.5).

Embarazo

No existen datos suficientes sobre la utilización de tipranavir en mujeres embarazadas. Los estudios en animales han mostrado toxicidad reproductiva (ver sección 5.3). Se desconoce el riesgo potencial en seres humanos. Sólo debe utilizarse tipranavir durante el embarazo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Lactancia

De acuerdo con la recomendación que las madres infectadas por VIH no deben amamantar a sus hijos bajo ninguna circunstancia para evitar el riesgo de transmisión postnatal del VIH, las madres que reciban Aptivus deben discontinuar la lactancia materna.

Fertilidad

No se dispone de datos clínicos sobre fertilidad para tipranavir. Los estudios preclínicos realizados con tipranavir no mostraron efectos adversos en la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

En algunos pacientes se ha notificado mareo, somnolencia y fatiga; por lo tanto se recomienda precaución al conducir un coche o utilizar maquinaria. Si los pacientes experimentan fatiga, mareo o somnolencia deben evitar tareas potencialmente peligrosas como conducir o utilizar maquinaria.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Entre las reacciones adversas notificadas con más frecuencia para Aptivus se encontraron las molestias gastrointestinales como por ejemplo diarrea y náuseas, así como también hiperlipidemia. Las reacciones adversas más graves incluyen insuficiencia hepática y toxicidad hepática. Únicamente se observó hemorragia intracraneal (HIC) en la experiencia posterior a la comercialización (ver sección 4.4).

Se ha asociado Aptivus coadministrado con dosis bajas de ritonavir con casos de toxicidad hepática significativa. En los ensayos de fase III RESIST la frecuencia de incrementos de transaminasas se incrementó significativamente en el grupo tipranavir con ritonavir comparado con el grupo comparador. Por tanto, en pacientes tratados con Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, es necesaria una monitorización estrecha (ver sección 4.4).

Actualmente se dispone de datos limitados del uso de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, en pacientes coinfectados con hepatitis B o C. Por tanto, Aptivus debe utilizarse con precaución en pacientes coinfectados con hepatitis B o C. Sólo debe utilizarse Aptivus en esta población de pacientes si el beneficio potencial supera el riesgo potencial e incrementando la monitorización clínica y de laboratorio.

Tabla de reacciones adversas

La evaluación de las reacciones adversas procedentes de los datos del estudio clínico VIH-1 se basa en la experiencia en adultos tratados con una dosis de 500 mg de tipranavir con 200 mg de ritonavir dos veces al día (n=1.397) en todos los ensayos de fase II y III y se relacionan a continuación clasificadas por órganos del sistema y frecuencia según las siguientes categorías:

Muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$)

Tabla de las reacciones adversas asociadas a Aptivus en base a los ensayos clínicos y a la experiencia posterior a la comercialización:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático	
Poco frecuentes	neutropenia, anemia, trombocitopenia
Trastornos del sistema inmunológico	
Poco frecuentes	hipersensibilidad
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	
Frecuentes	hipertrigliceridemia, hiperlipidemia
Poco frecuentes	anorexia, disminución del apetito, disminución de peso, hiperamilasemia, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, hiperglicemia
Raros	deshidratación
Trastornos psiquiátricos	
Poco frecuentes	insomnio, trastorno del sueño
Trastornos del sistema nervioso	
Frecuentes	cefalea
Poco frecuentes	mareo, neuropatía periférica, somnolencia
Raros	hemorragia intracraneal*
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	
Poco frecuentes	disnea
Trastornos gastrointestinales	
Muy frecuentes	diarrea, náusea
Frecuentes	vómitos, flatulencia, distensión abdominal, dolor abdominal, dispepsia
Poco frecuentes	reflujo gastroesofágico, pancreatitis
Raros	aumento de la lipasa

Trastornos hepatobiliares	
Poco frecuentes	aumento de las enzimas hepáticas (ALAT, ASAT), hepatitis citolítica, test de función hepática anormal (ALAT, ASAT), hepatitis tóxica
Raros	insuficiencia hepática (incluyendo desenlace mortal), hepatitis, esteatosis hepática, hiperbilirrubinemia
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	
Frecuentes	urticaria
Poco frecuentes	prurito, exantema
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	
Poco frecuentes	mialgia, espasmos musculares
Trastornos renales y urinarios	
Poco frecuentes	insuficiencia renal
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	
Frecuentes	fatiga
Poco frecuentes	pirexia, síndrome pseudogripal, malestar

* ver sección Descripción de reacciones adversas seleccionadas “Hemorragia” para ver la fuente de información

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Las siguientes características de seguridad clínica (hepatotoxicidad, hiperlipidemia, acontecimientos hemorrágicos, exantema) se observaron en los ensayos RESIST a una mayor frecuencia entre los pacientes tratados con tipranavir con ritonavir, comparado con el grupo de pacientes tratados con el comparador, o han sido observadas con la administración de tipranavir con ritonavir. No se ha estudiado el significado clínico de estas observaciones.

Hepatotoxicidad

Después de hacer un seguimiento durante 48 semanas, la frecuencia de anomalías en los niveles de ALAT y/o ASAT de grado 3 o 4 fue mayor en los pacientes tratados con tipranavir con ritonavir, comparado con los pacientes del grupo comparador (10% y 3,4% respectivamente). Los análisis multivariantes mostraron que los niveles basales de ALAT o ASAT por encima del grado 1 de DAIDS (Division of AIDS) y la coinfección con hepatitis B o C eran factores de riesgo de estos incrementos. La mayoría de pacientes pudieron continuar el tratamiento con tipranavir con ritonavir.

Parámetros metabólicos

El peso y los niveles de glucosa y lípidos en la sangre pueden aumentar durante el tratamiento antirretroviral (ver sección 4.4).

Hiperlipidemia

En el grupo tratado con tipranavir con ritonavir se presentaron incrementos de triglicéridos de grado 3 o 4 más frecuentemente que en el grupo comparador. A las 48 semanas estas tasas fueron del 25,2% de los pacientes en el grupo tratado con tipranavir con ritonavir y del 15,6% en el grupo comparador.

Hemorragia

Esta reacción adversa se identificó mediante la vigilancia posterior a la comercialización pero no se observó en ensayos clínicos aleatorizados controlados (n=6.300).

El riesgo de hemorragia tendió a ser mayor en los participantes del ensayo RESIST que recibían tipranavir con ritonavir; a las 24 semanas el riesgo relativo era de 1,98 (IC 95%=1,03, 3,80). A las 48 semanas, el riesgo relativo disminuyó a 1,27 (95% CI=0,76, 2,12). No hubo ningún patrón de

acontecimientos hemorrágicos ni ninguna diferencia en los parámetros de coagulación entre los grupos en tratamiento. El significado de este hallazgo se está monitorizando.

Se han descrito hemorragias intracraneales (HICs) fatales y no fatales en pacientes que recibían tipranavir, muchos de los cuales presentaban otras situaciones clínicas o estaban recibiendo medicamentos concomitantes que pueden haber provocado o contribuido a estos acontecimientos. Sin embargo, en algunos casos no puede excluirse el papel de tipranavir en relación con la aparición de HICs. No se ha observado un patrón anormal de parámetros hematológicos o de la coagulación en los pacientes en general o que precediese al desarrollo de HICs. Por lo tanto, actualmente no está indicada la medición rutinaria de los parámetros de la coagulación en el manejo de pacientes en tratamiento con Aptivus.

Se ha observado previamente un riesgo aumentado de HICs en pacientes con enfermedad por VIH avanzada/SIDA, tales como los tratados en los ensayos clínicos con Aptivus.

Exantema

Un estudio de interacciones en mujeres entre tipranavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, y etinilestradiol/noretisterona demostró una alta frecuencia de exantema no grave. En los ensayos RESIST el riesgo de exantema fue similar entre los grupos tratados con tipranavir con ritonavir y comparador (16,3% vs. 12,5%, respectivamente; ver sección 4.4). Durante el programa de desarrollo clínico de tipranavir no se han notificado casos de síndrome de Stevens-Johnson o necrolisis epidérmica tóxica.

Anomalías en las pruebas de laboratorio

Las frecuencias de las anomalías en las pruebas de laboratorio clínicamente marcadas (grados 3 o 4) notificadas en al menos un 2% de los pacientes en los grupos tratados con tipranavir con ritonavir en los ensayos clínicos de fase III (RESIST-1 y RESIST-2) tras 48 semanas fueron incremento de ASAT (6,1%), incremento de ALAT (9,7%), incremento de amilasa (6,0%), incremento de colesterol (4,2%), incremento de triglicéridos (24,9%) y disminución del recuento de glóbulos blancos (5,7%).

Con los inhibidores de la proteasa, particularmente en asociación con inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos, se han notificado incrementos de creatina fosfoquinasa, mialgia, miositis y, raramente, rabdomiólisis.

Al inicio del tratamiento antirretroviral combinado en los pacientes infectados por VIH con deficiencia inmune grave, puede aparecer una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas latentes o asintomáticas. También se han notificado trastornos autoinmunitarios (como por ejemplo la enfermedad de Graves y la hepatitis autoinmune); sin embargo, el tiempo notificado hasta su aparición es más variable y estos acontecimientos pueden suceder muchos meses después del inicio del tratamiento (ver sección 4.4). En los ensayos RESIST se observó la reactivación de infecciones por el virus del herpes simple e infecciones por el virus del herpes zoster.

Se han notificado casos de osteonecrosis, especialmente en pacientes con factores de riesgo generalmente reconocidos, enfermedad avanzada por VIH o exposición prolongada al tratamiento antirretroviral combinado (TARC). Se desconoce la frecuencia de esta reacción adversa (ver sección 4.4).

Población pediátrica

En un estudio abierto, de búsqueda de dosis, de tipranavir con ritonavir (Ensayo 1182.4), 28 niños que tenían 12 años o más recibieron Aptivus cápsulas. Las reacciones adversas fueron en general similares a las observadas en adultos, con la excepción del vómito, el exantema y la fiebre, que fueron notificados con más frecuencia en niños que en adultos. Las reacciones adversas moderadas o graves notificadas con más frecuencia en las 48 semanas de estudio se detallan a continuación.

Las reacciones adversas moderadas o graves notificadas con más frecuencia en pacientes pediátricos entre los 12 y los 18 años que tomaron Aptivus cápsulas (notificadas en 2 o más niños, Ensayo 1182.14, 48 semanas de estudio Full Analysis Set).

Total de Pacientes Tratados (N)	28
Efectos adversos [N(%)]	
Vómitos/vómito seco	3 (10,7)
Náuseas	2 (7,1)
Dolor abdominal ¹	2 (7,1)
Exantema ²	3 (10,7)
Insomnio	2 (7,1)
Aumento de ALAT	4 (14,3)

¹ Incluye dolor abdominal (N=1) y dispepsia (N=1).

² El exantema consiste en uno o más de los términos preferentes de exantema, erupción medicamentosa, exantema macular, exantema papular, eritema, exantema maculo-papular, exantema prurítico y urticaria.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Español de Farmacovigilancia de Medicamentos de Uso Humano: www.notificaRAM.es.

4.9 Sobredosis

La experiencia en sobredosis con tipranavir en humanos es muy limitada. No se conocen signos y síntomas específicos de sobredosis. En general, la sobredosis puede resultar en un aumento de la frecuencia y gravedad de las reacciones adversas.

No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de tipranavir. El tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas de soporte generales, incluyendo monitorización de los signos vitales y observación del estado clínico del paciente. En caso necesario, puede conseguirse la eliminación de tipranavir no absorbido por emesis o lavado gástrico. También puede utilizarse la administración de carbón activo para ayudar a eliminar el fármaco no absorbido. Puesto que tipranavir se une en gran medida a las proteínas, es poco probable que la diálisis sea beneficiosa en la eliminación de este medicamento.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: antivirales de uso sistémico, inhibidores de la proteasa, código ATC: J05A E09

Mecanismo de acción

El virus de la inmunodeficiencia humana (VIH-1) codifica una aspartil proteasa que es esencial para la división y la maduración de los precursores proteínicos virales. Tipranavir es un inhibidor no peptídico de la proteasa de VIH-1 que inhibe la reproducción del virus evitando la maduración de las partículas virales.

Actividad antiviral *in vitro*

Tipranavir inhibe la reproducción de cepas de laboratorio del VIH-1 y de cepas clínicas en modelos agudos de infección de células T, con concentraciones eficaces 50% y 90% (EC₅₀ y EC₉₀) variando de 0,03 a 0,07 µM (18-42 ng/ml) y de 0,07 a 0,18 µM (42-108 ng/ml), respectivamente. Tipranavir muestra actividad antiviral *in vitro* frente a un amplio grupo de cepas del grupo M subtipo no B de

VIH-1 (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Las cepas del grupo O y de VIH-2 han reducido su sensibilidad *in vitro* a tipranavir, presentando valores de EC₅₀ que varían entre 0,164-1 µM y 0,233-0,522 µM, respectivamente. Los estudios de unión a proteínas han mostrado que la actividad antiviral de tipranavir disminuye 3,75 veces de media en condiciones en presencia de suero humano.

Resistencia

El desarrollo *in vitro* de resistencia a tipranavir es lento y complejo. En un experimento de resistencia *in vitro* particular, se seleccionó una cepa de VIH-1 que era 87 veces resistente a tipranavir tras 9 meses y que contenía 10 mutaciones en la proteasa: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V así como una mutación en el punto de división de la poliproteína gag CA/P2. Experimentos genéticos inversos mostraron que era necesaria la presencia de 6 mutaciones en la proteasa (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) para conferir una resistencia a tipranavir superior a 10 veces, mientras que el genotipo completo con 10 mutaciones confirió una resistencia a tipranavir de 69 veces. *In vitro*, hay una correlación inversa entre el grado de resistencia a tipranavir y la capacidad de los virus de reproducirse. Virus recombinantes que muestran una resistencia a tipranavir ≥ 3 veces crecen a una velocidad menor del 1% en comparación con la velocidad detectada en VIH-1 del tipo salvaje en las mismas condiciones. Los virus resistentes a tipranavir que surgen *in vitro* a partir de VIH-1 del tipo salvaje muestran una disminución en la susceptibilidad a los inhibidores de la proteasa amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir y ritonavir, pero permanecen sensibles a saquinavir.

A través de una serie de análisis de regresión escalonada múltiple de los genotipos basales y durante el tratamiento de todos los ensayos clínicos, se han asociado 16 aminoácidos con una susceptibilidad a tipranavir reducida y/o respuesta de carga viral a las 48 semanas reducida: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D y 84V. Las cepas clínicas que mostraron un descenso ≥ 10 veces en la susceptibilidad a tipranavir contenían 8 o más mutaciones asociadas a tipranavir. Los genotipos durante el tratamiento de 276 pacientes en ensayos clínicos de fase II y III han demostrado que las mutaciones surgidas predominantemente con el tratamiento con tipranavir son L33F/I/V, V82T/L y I84V. Normalmente es necesaria la asociación de estas tres mutaciones para reducir la susceptibilidad. Las mutaciones en la posición 82 se producen a través de dos vías: una es la selección de 82T a partir de la mutación preexistente en 82A y la otra es la selección de 82L a partir del tipo salvaje 82V.

Resistencia cruzada

Tipranavir mantiene una actividad antiviral significativa (resistencia < 4 veces) frente a la mayoría de cepas clínicas de VIH-1 que después del tratamiento muestran una disminución de la susceptibilidad a los inhibidores de la proteasa actualmente autorizados: amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir y saquinavir. La resistencia a tipranavir mayor de 10 veces es poco frecuente (< 2,5% de las cepas analizadas) en virus obtenidos de pacientes ampliamente pretratados, los cuales han recibido múltiples inhibidores de la proteasa peptídicos.

Evaluación del electrocardiograma (ECG)

Se midió el efecto de tipranavir con dosis bajas de ritonavir sobre el intervalo QTcF en un ensayo en el cual 81 voluntarios sanos recibieron los siguientes tratamientos dos veces al día durante 2,5 días: tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir a una dosis supratrapéutica (750/200 mg) y placebo/ritonavir (-/200 mg). Después del ajuste por valor basal y placebo, el cambio máximo de QTcF medio fue de 3,2 ms (límite superior del intervalo de confianza del 95% (1 cola): 5,6 ms) para la dosis de 500/200 mg y 8,3 ms (límite superior del intervalo de confianza del 95% (1 cola): 10,8 ms) para la dosis supratrapéutica de 750/200 mg. Por tanto, el tipranavir a dosis terapéuticas con dosis bajas de ritonavir no prolongó el intervalo QTc pero podría hacerlo a dosis supratrapéuticas.

Datos farmacodinámicos clínicos

Esta indicación se basa en los resultados de dos ensayos de fase III, realizados en pacientes adultos ampliamente pretratados (con una media de 12 agentes antirretrovirales previos) con virus resistente a los inhibidores de la proteasa y un ensayo de fase II que estudiaba la farmacocinética, la seguridad y la eficacia de Aptivus principalmente en pacientes adolescentes de entre 12 y 18 años pretratados.

Los siguientes datos clínicos se derivan de los análisis de datos a las 48 semanas de ensayos (RESIST-1 y RESIST-2) que determinan los efectos en los niveles plasmáticos de RNA de VIH y en los recuentos de células CD4. RESIST-1 y RESIST-2 son ensayos aleatorizados, abiertos y multicéntricos en pacientes VIH positivos previamente tratados con tres clases de fármacos, que evalúan el tratamiento con 500 mg de tipranavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir (200 mg; dos veces al día) más un régimen básico optimizado (OBR – *optimised background regimen*) definido individualmente para cada paciente en base al análisis de resistencia genotípica y al historial del paciente. El régimen comparador incluía un inhibidor de la proteasa (IP) potenciado con ritonavir (también definido individualmente) más un OBR. Se escogió el IP potenciado con ritonavir entre saquinavir, amprenavir, indinavir o lopinavir/ritonavir.

Todos los pacientes habían recibido al menos dos regímenes antirretrovirales basados en IP y estaban fracasando con un régimen basado en un IP en el momento de entrar en el ensayo. Al menos una mutación primaria en el gen de la proteasa de entre 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V o 90M tenía que estar presente en el nivel basal, con no más de dos mutaciones en los codones 33, 82, 84 o 90.

Después de la semana 8, los pacientes del grupo comparador que cumplieron con el criterio definido en el protocolo como falta de respuesta virológica inicial tenían la opción de discontinuar el tratamiento y cambiar a tipranavir con ritonavir en un ensayo *rollover* diferente.

Los 1483 pacientes incluidos en el análisis primario tenían una mediana de edad de 43 años (intervalo de 17-80), el 86% eran hombres, el 75% de raza blanca, el 13% de raza negra y el 1% de raza asiática. En los grupos de tipranavir y del comparador los recuentos de células CD4 en el nivel basal medianos fueron de 158 y 166 células/mm³ respectivamente (intervalos de 1-1893 y 1-1184 células/mm³); el nivel plasmático basal mediano de RNA de VIH-1 era de 4,79 y 4,80 log₁₀copias/ml respectivamente (intervalos de 2,34-6,52 y 2,01-6,76 log₁₀copias/ml).

Los pacientes tenían una exposición previa a una mediana de 6 INTIs, 1 INNTI y 4 IPs. En ambos ensayos, un total de un 67% de los virus de los pacientes eran resistentes y un 22% eran posiblemente resistentes a los IPs comparadores preseleccionados. Un total del 10% de los pacientes había utilizado previamente enfuvirtida. Los pacientes tenían en el nivel basal cepas de VIH-1 con una mediana de 16 mutaciones en el gen de la proteasa de VIH-1, incluyendo medianas de 3 mutaciones principales en el gen de la proteasa D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V y L90M. En relación con las mutaciones en los codones 33, 82, 84 y 90, aproximadamente el 4% no tenía mutaciones, el 24% tenía mutaciones en los codones 82 (menos de un 1% de los pacientes tenían la mutación V82L) y 90, el 18% tenía mutaciones en los codones 84 y 90 y el 53% tenía al menos una mutación clave en el codón 90. Un paciente del grupo de tipranavir tenía cuatro mutaciones. Además, la mayoría de los participantes tenía mutaciones asociadas con la resistencia a INTI y INNTI. Se evaluó la susceptibilidad fenotípica basal en 454 muestras de pacientes en el nivel basal. Hubo un descenso medio en la susceptibilidad de 2 veces el tipo salvaje (WT – *wild type*) para tipranavir, 12 veces el WT para amprenavir, 55 veces el WT para atazanavir, 41 veces el WT para indinavir, 87 veces el WT para lopinavir, 41 veces el WT para nelfinavir, 195 veces el WT para ritonavir y 20 veces el WT para saquinavir.

La respuesta al tratamiento combinado a las 48 semanas (variable compuesta definida como pacientes con un descenso confirmado de ≥ 1 log RNA desde el nivel basal y sin evidencia de fracaso del tratamiento) en ambos ensayos fue del 34% en el grupo de tipranavir con ritonavir y del 15% en el grupo comparador. En la siguiente tabla se presenta la respuesta al tratamiento en la población general (mostrado según el uso de enfuvirtida) y detallado según los grupos de IP para el subgrupo de pacientes con cepas genotípicamente resistentes.

Respuesta al tratamiento* en la semana 48 (ensayos RESIST-1 y RESIST-2 extrapolados en pacientes previamente tratados)

Ensayo RESIST	Tipranavir /RTV		IP comparador/RTV**		valor p
	n (%)	N	n (%)	N	
Población general					
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
- sin ENF (FAS)	170 (29,5)	576	86 (14,3)	602	<0,0001
Genotípicamente resistente					
LPV/rtv					
FAS	66 (28,9)	228	23 (9,5)	242	<0,0001
PP	47 (32,2)	146	13 (9,11)	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	34 (50,0)	6	1 (7,1)	14	0,0650

* Variable compuesta definida como pacientes con un descenso confirmado de 1 log RNA desde el nivel basal y sin evidencia de fracaso del tratamiento

** IP comparador /RTV: LPV/r 400 mg/100 mg dos veces al día (n=358), IDV/r 800 mg/100 mg dos veces al día (n=23), SQV/r 1000 mg/100 mg dos veces al día o 800 mg/200 mg dos veces al día (n=162), APV/r 600 mg/100 mg dos veces al día (n=194)

ENF Enfuvirtida; FAS Full Analysis Set; PP Per Protocol; APV/rtv Amprenavir/ritonavir; IDV/rtv Indinavir/ritonavir; LPV/rtv Lopinavir/ritonavir; SQV/rtv Saquinavir/ritonavir

A las 48 semanas, el tiempo medio transcurrido hasta el fracaso del tratamiento en los dos ensayos fue de 115 días en el grupo tipranavir con ritonavir y de 0 días en el grupo comparador (no se atribuyó respuesta al tratamiento el día 0).

Durante las 48 semanas de tratamiento, la proporción de pacientes con RNA de VIH-1 <400 copias/ml en el grupo de tipranavir con ritonavir comparado con el grupo de IP comparador/ritonavir fue del 30% y 14% respectivamente, y con RNA de VIH-1 <50 copias/ml fue del 23% y 10% respectivamente. Entre todos los pacientes aleatorizados y tratados, el cambio mediano en el RNA de VIH desde el nivel basal en la última determinación hasta la semana 48 fue de -0,64 log₁₀ copias/ml en pacientes que recibían tipranavir con ritonavir frente a -0,22 log₁₀ copias/ml en el grupo de IP comparador/ritonavir.

Entre todos los pacientes aleatorizados y tratados, el cambio mediano en el recuento de células CD4⁺ desde el nivel basal en la última determinación hasta la semana 48 fue de +23 células/mm³ en pacientes que recibían tipranavir con ritonavir (N=740) frente a +4 células/mm³ en el grupo de IP comparador/ritonavir (N=727).

En la semana 48 se observó la superioridad de tipranavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir con respecto al grupo de inhibidor de la proteasa comparador/ritonavir en todos los parámetros de eficacia. No se ha demostrado que tipranavir sea superior a estos inhibidores de la proteasa comparadores potenciados en pacientes con cepas susceptibles a estos inhibidores de la proteasa. Los datos de RESIST también demuestran que tipranavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir

presenta una mejor respuesta al tratamiento a las 48 semanas cuando el OBR contiene agentes antirretrovirales genotípicamente disponibles (p.ej. enfuvirtida).

De momento no hay resultados de ensayos controlados que evalúen el efecto de tipranavir en la progresión clínica del VIH.

Población pediátrica

En un estudio aleatorio, abierto y multicéntrico (ensayo 1182.14) se estudiaron pacientes VIH positivos, pediátricos, de edades entre 2 y 18 años. Se requirió a los pacientes una concentración basal de VIH-1 ARN de al menos 1500 copias/ml y se clasificaron por edades (de 2 a < 6 años, de 6 a < 12 años y de 12 a 18 años) y de forma aleatoria se les administró una de las dos pautas posológicas de tipranavir con ritonavir: dosis de 375 mg/m²/150 mg/m² en comparación con dosis de 290 mg/m²/115 mg/m², además de una terapia de base de al menos dos medicamentos antirretrovirales no inhibidores de la proteasa, optimizada utilizando pruebas de resistencia genotípica basal. Inicialmente todos los pacientes recibieron Aptivus solución oral. Los pacientes pediátricos de 12 años o más y que recibieron la dosis máxima de 500 mg/200 mg dos veces al día pudieron cambiar a Aptivus cápsulas después del día 28 del estudio. El ensayo evaluó la farmacocinética, la seguridad y la tolerancia así como las respuestas virológicas e inmunológicas a lo largo de 48 semanas.

No se dispone de datos sobre la seguridad y eficacia de Aptivus cápsulas en niños menores de 12 años. Debido a que las cápsulas y la solución oral de Aptivus no son bioequivalentes, los resultados obtenidos con la solución oral no pueden extrapolarse a las cápsulas (ver también sección 5.2). En pacientes cuya superficie corporal sea menor de 1,33 m² no pueden realizarse ajustes de dosis adecuados con la formulación en cápsulas.

Las características basales y los resultados clave de eficacia a las 48 semanas en pacientes pediátricos recibiendo Aptivus cápsulas se muestran en las tablas a continuación. Se presentan datos de los 29 pacientes que cambiaron a cápsulas durante las primeras 48 semanas. Debido a limitaciones del diseño del estudio (p. ej, el cambio no aleatorizado permitido en base a la decisión del paciente/médico) cualquier comparación entre pacientes tomando cápsulas y solución oral no es significativa.

Características basales en pacientes de 12-18 años tratados con cápsulas

Variable		Valor
Número de pacientes		29
Media de edad (años)		15,1
Sexo	% Varón	48,3%
Raza	% Blanco	69,0%
	% Negro	31,0%
	% Asiático	0,0%
Nivel basal VIH-1 ARN (log ₁₀ copias/ml)	Mediana (Mín.-Máx.)	4,6 (3,0-6,8)
	% con carga viral > 100,000 copias/ml	27,6%
Nivel basal CD4+ (células/mm ³)	Mediana (Mín.-Máx.)	330 (12-593)
	% ≤ 200	27,6%
Nivel basal % CD4+ células	Mediana (Mín.-Máx.)	18,5% (3,1%-37,4%)
Enfermedad determinante de SIDA anterior	% con Categoría C	29,2%
Historial de tratamiento	% con cualquier ARV	96,6%

	Mediana # INTIs previos	5
	Mediana # INNTIs previos	1
	Mediana # IPs previos	3

Resultados clave de eficacia a las 48 semanas para pacientes entre 12 y 18 años que tomaron cápsulas

Variable	Resultados
Número de pacientes	29
Variable primaria de eficacia: % con carga viral < 400	31,0%
Cambio medio respecto a la línea basal en log ₁₀ VIH-1 ARN (copias/ml)	-0,79
Cambio medio respecto a la línea basal en recuento de células CD4+ (células/mm ³)	39
Cambio medio respecto a la línea basal en células % CD4+	3%

Análisis de la resistencia a tipranavir en pacientes previamente tratados

Las tasas de respuesta de tipranavir con ritonavir en los ensayos RESIST se evaluaron según el genotipo y el fenotipo de tipranavir en el nivel basal. Se evaluaron las relaciones entre la sensibilidad fenotípica basal a tipranavir, las mutaciones principales del IP, las mutaciones de proteasa en los codones 33, 82, 84 y 90, las mutaciones asociadas a la resistencia a tipranavir y la respuesta al tratamiento con tipranavir con ritonavir.

Cabe destacar, que los pacientes de los ensayos RESIST tenían un patrón de mutación específico en el nivel basal de como mínimo una mutación principal en el gen de la proteasa entre los codones 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V o 90M, y de no más de dos mutaciones en los codones 33, 82, 84 o 90.

Se hicieron las siguientes observaciones:

– *Mutaciones principales del IP*

Se realizaron análisis para evaluar el desenlace virológico según el número de mutaciones principales del IP (cualquier cambio en los codones 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 y 90 de la proteasa) en el nivel basal. Las tasas de respuesta fueron mayores en los pacientes que recibían tipranavir con ritonavir que en los pacientes que recibían un IP comparador potenciado con ritonavir, en pacientes que recibían o no un tratamiento nuevo con enfuvirtida. Sin embargo, cuando no se administró un tratamiento nuevo con enfuvirtida, algunos pacientes empezaron a perder actividad antiviral entre las semanas 4 y 8.

– *Mutaciones en los codones 33, 82, 84 y 90 de la proteasa*

Se observó una respuesta virológica inferior en pacientes con cepas víricas con dos o más mutaciones en los codones 33, 82, 84 o 90 de la proteasa VIH y que no recibían el nuevo tratamiento con enfuvirtida.

– *Mutaciones asociadas a la resistencia a tipranavir*

Se ha evaluado la respuesta virológica al tratamiento con tipranavir con ritonavir utilizando una puntuación de mutaciones asociadas a tipranavir, basada en el genotipo basal de los pacientes de los ensayos RESIST-1 y RESIST-2. Esta puntuación (contando los 16 aminoácidos que han sido asociados a la menor sensibilidad a tipranavir y/o menor respuesta de carga viral: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D y 84V) se aplicó a

las secuencias basales de proteasa vírica. Se ha establecido una correlación entre la puntuación de mutaciones de tipranavir y la respuesta al tratamiento con tipranavir con ritonavir a las 48 semanas.

Esta puntuación se ha obtenido a partir de pacientes seleccionados de los ensayos RESIST con criterios de inclusión de mutaciones específicas y por lo tanto, la extrapolación a una población más amplia requiere precaución.

A las 48 semanas una proporción mayor de pacientes que recibían tipranavir con ritonavir alcanzaron una respuesta al tratamiento en comparación con el inhibidor de la proteasa/ritonavir comparador para casi todas las posibles combinaciones de mutaciones de resistencia genotípica (ver tabla a continuación).

Proporción de pacientes que han alcanzado una respuesta al tratamiento en la semana 48 (descenso confirmado de $\geq 1 \log_{10}$ copias/ml de la carga viral en comparación con el nivel basal), según la puntuación de mutaciones basales de tipranavir y uso de enfuvirtida en pacientes RESIST.

	Tratamiento nuevo con ENF	Sin tratamiento nuevo con ENF *
Número de mutaciones según la puntuación TPV**	TPV/r	TPV/r
0,1	73%	53%
2	61%	33%
3	75%	27%
4	59%	23%
≥ 5	47%	13%
Todos los pacientes	61%	29%

*Incluye pacientes que no han recibido ENF y aquellos tratados previamente y que continuaron con ENF

**Mutaciones en la proteasa VIH en las posiciones L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D o I84V
ENF Enfuvirtida; TPV/r Tipranavir con ritonavir

Descensos sostenidos del RNA de VIH-1 hasta la semana 48 fueron observados especialmente en pacientes que recibieron tipranavir con ritonavir y un tratamiento nuevo con enfuvirtida. En aquellos pacientes que no recibieron tipranavir con ritonavir con un tratamiento nuevo con enfuvirtida, la respuesta al tratamiento a las 48 semanas fue menor, en relación con los pacientes que usaron tipranavir con ritonavir y el tratamiento nuevo con enfuvirtida (ver tabla debajo).

Descenso medio de la carga viral desde el nivel basal hasta la semana 48, según la puntuación de mutaciones basales de tipranavir y el uso de enfuvirtida en pacientes RESIST.

	Tratamiento nuevo con ENF	Sin tratamiento nuevo con ENF*
Número de mutaciones según la puntuación TPV**	TPV/r	TPV/r
0, 1	-2,3	-1,6
2	-2,1	-1,1
3	-2,4	-0,9
4	-1,7	-0,8
≥ 5	-1,9	-0,6
Todos los pacientes	-2,0	-1,0

* Incluye pacientes que no han recibido ENF y aquellos tratados previamente y que continuaron con ENF

** Mutaciones en la proteasa VIH en las posiciones L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D or I84V
ENF Enfuvirtida; TPV/r Tipranavir con ritonavir

– *Resistencia fenotípica a tipranavir:*

El aumento en el número de veces que ha cambiado el fenotipo basal de tipranavir en cepas está relacionado con el descenso de la respuesta virológica. En función del número de veces que cambia el nivel basal de las cepas, de >0 a 3 veces las cepas se consideran sensibles; de >3 a 10 veces las cepas han disminuido su sensibilidad; >10 veces las cepas son resistentes.

Las conclusiones respecto a la relevancia de mutaciones particulares o a los patrones de mutaciones están sujetas a cambios en función de datos adicionales, y se recomienda consultar siempre los sistemas vigentes de interpretación para analizar los resultados de los tests de resistencia.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Para alcanzar las concentraciones plasmáticas de tipranavir eficaces y un régimen de dosificación de dos veces al día, es esencial la coadministración de tipranavir con dosis bajas de ritonavir dos veces al día (ver sección 4.2). Ritonavir actúa inhibiendo el citocromo P450 CYP3A hepático, la bomba de flujo de salida glucoproteína-P (gp-P) intestinal y posiblemente también el citocromo P450 CYP3A intestinal. Tal y como se demuestra en una evaluación de establecimiento de dosis en 113 voluntarios y voluntarias sanos VIH negativos, ritonavir incrementa el AUC_{0-12h}, la C_{max} y la C_{min} y disminuye el aclaramiento de tipranavir. Se asoció 500 mg de tipranavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir (200 mg; dos veces al día) con un incremento de 29 veces en la media geométrica de las concentraciones plasmáticas mínimas matutinas en el estado estacionario comparado con 500 mg de tipranavir dos veces al día sin ritonavir.

Absorción

La absorción de tipranavir en humanos es limitada, aunque no se dispone de una cuantificación absoluta de la absorción. Tipranavir es un sustrato de gp-P, un inhibidor débil de gp-P y también parece ser un potente inductor de gp-P. Los datos sugieren que, aunque ritonavir es un inhibidor de gp-P, el efecto neto de Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, en el régimen de dosificación propuesto en el estado estacionario, es la inducción de gp-P. Las concentraciones plasmáticas máximas se alcanzan de 1 a 5 horas después de administrar la dosis, dependiendo de la dosis utilizada. Con dosis repetidas, las concentraciones plasmáticas de tipranavir son menores que las predichas a partir de los datos de dosis únicas, probablemente debido a la inducción de enzimas

hepáticas. En la mayoría de sujetos el estado estacionario se alcanza a los 7 días de iniciar la administración. Tipranavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, exhibe una farmacocinética lineal en el estado estacionario.

La administración de 500 mg de Aptivus cápsulas dos veces al día de forma concomitante con 200 mg de ritonavir dos veces al día durante 2-4 semanas y sin restricciones de comida produjo una concentración plasmática máxima (C_{max}) media de tipranavir de $94,8 \pm 22,8 \mu M$ en mujeres ($n=14$) y de $77,6 \pm 16,6 \mu M$ en hombres ($n=106$), produciéndose aproximadamente 3 horas después de la administración. La concentración mínima media en el estado estacionario antes de la dosis matutina fue de $41,6 \pm 24,3 \mu M$ en mujeres y de $35,6 \pm 16,7 \mu M$ en hombres. El AUC de tipranavir durante el intervalo de dosificación de 12 horas fue de media de $851 \pm 309 \mu M \cdot h$ ($CL=1,15$ l/h) en mujeres y de $710 \pm 207 \mu M \cdot h$ ($CL=1,27$ l/h) en hombres. La semivida media fue de 5,5 (mujeres) o 6,0 horas (hombres).

Efectos de los alimentos en la absorción oral

Los alimentos mejoran la tolerabilidad de tipranavir con ritonavir. Por tanto, Aptivus, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, debe administrarse con alimentos.

La absorción de tipranavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, se reduce en presencia de antiácidos (ver sección 4.5).

Distribución

Tipranavir se une extensamente a las proteínas plasmáticas (>99,9%). La fracción media de tipranavir no unido en plasma de muestras clínicas de voluntarios sanos y de sujetos VIH-1 positivos que recibieron tipranavir sin ritonavir fue similar en ambas poblaciones ($0,015\% \pm 0,006\%$ en voluntarios sanos; $0,019\% \pm 0,076\%$ en sujetos VIH positivos). Las concentraciones plasmáticas totales de tipranavir de estas muestras variaron de 9 a $82 \mu M$. La fracción de tipranavir no unido pareció ser independiente de la concentración total a lo largo de este intervalo de concentraciones.

No se han realizado estudios para determinar la distribución de tipranavir en el fluido cerebroespinal o el semen humanos.

Biotransformación

Los estudios de metabolismo *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indicaron que CYP3A4 es la isoforma CYP predominantemente involucrada en el metabolismo de tipranavir.

El aclaramiento oral de tipranavir disminuyó tras la adición de ritonavir, lo cual puede representar una disminución del aclaramiento de primer paso del fármaco tanto en el tracto gastrointestinal como en el hígado.

El metabolismo de tipranavir en presencia de dosis bajas de ritonavir es mínimo. En un estudio con tipranavir marcado con ^{14}C en humanos (500 mg de ^{14}C -tipranavir con 200 mg de ritonavir dos veces al día), tipranavir inalterado fue predominante y representó un 98,4% o más de la radioactividad plasmática circulante total a las 3, 8 o 12 horas tras la administración. Sólo se encontraron unos pocos metabolitos en plasma y todos con niveles mínimos (0,2% o menos de la radioactividad plasmática). En heces, tipranavir inalterado representó la mayoría de la radioactividad fecal (79,9% de la radioactividad fecal). El metabolito fecal más abundante, un 4,9% de la radioactividad fecal (3,2% de la dosis), fue un metabolito hidroxilo de tipranavir. En orina, se encontró tipranavir inalterado en cantidades mínimas (0,5% de la radioactividad en orina). El metabolito más abundante en orina, un 11,0% de la radioactividad en orina (0,5% de la dosis), fue un conjugado glucurónico de tipranavir.

Eliminación

La administración de tipranavir marcado con ^{14}C a sujetos ($n = 8$) que recibían 500 mg de tipranavir con 200 mg de ritonavir; dos veces al día administrado hasta el estado estacionario demostró que la mayor parte de la radioactividad (mediana 82,3%) se excretó por las heces, mientras que sólo una mediana del 4,4% de la dosis radioactiva administrada se recuperó en la orina. Además, la mayor parte de la radioactividad (56%) se excretó entre 24 y 96 horas después de la administración. La semivida de eliminación media eficaz de tipranavir con ritonavir en voluntarios sanos ($n = 67$) y en pacientes

adultos infectados por el VIH (n = 120) fue aproximadamente de 4,8 y 6,0 horas respectivamente en el estado estacionario y tras una dosis diaria de 500 mg/200 mg dos veces al día tomada con una comida ligera.

Poblaciones especiales

Aunque los datos disponibles en este estadio actual son limitados para permitir un análisis definitivo, sugieren que el perfil farmacocinético no es diferente en los pacientes de edad avanzada y comparable entre razas. Contrariamente, la evaluación de las concentraciones mínimas plasmáticas de tipranavir en el estado estacionario 10-14 horas después de la administración en los ensayos RESIST-1 y RESIST-2 demostró que las mujeres generalmente presentaban concentraciones de tipranavir mayores que los hombres. Después de administrar 500 mg de Aptivus con 200 mg de ritonavir (dos veces al día) durante 4 semanas la concentración plasmática mínima mediana de tipranavir era de 43,9 µM en las mujeres y de 31,1 µM en los hombres. Esta diferencia en las concentraciones no justifica un ajuste de la dosis.

Insuficiencia renal

No se ha estudiado la farmacocinética de tipranavir en pacientes con insuficiencia renal. Sin embargo, puesto que el aclaramiento renal de tipranavir es despreciable, en pacientes con insuficiencia renal no se espera un descenso del aclaramiento corporal total.

Insuficiencia hepática

En un ensayo que comparaba 9 pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) con 9 controles, la exposición de tipranavir y ritonavir a dosis únicas y múltiples se incrementó en pacientes con insuficiencia hepática pero continuó estando dentro del intervalo observado en los ensayos clínicos. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, pero los pacientes deben ser estrechamente monitorizados (ver las secciones 4.2 y 4.4).

No se ha evaluado la influencia de la insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) o grave (Child-Pugh C) en la farmacocinética a dosis múltiples de tipranavir o ritonavir. Tipranavir está contraindicado en la insuficiencia hepática moderada o grave (ver las secciones 4.2 y 4.3).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Se han realizado estudios de toxicología en animales con tipranavir solo, en ratones, ratas y perros, y coadministrado con ritonavir (proporción 3,75:1 p/p) en ratas y perros. Los estudios con la coadministración de tipranavir y ritonavir no revelaron ningún efecto toxicológico adicional comparado con aquellos observados en los estudios toxicológicos con tipranavir solo.

Los efectos predominantes de la administración repetida de tipranavir en todas las especies analizadas toxicológicamente fueron en el tracto gastrointestinal (emesis, deposiciones blandas, diarrea) y en el hígado (hipertrofia). Los efectos fueron reversibles al terminar el tratamiento. Los cambios adicionales incluían hemorragia en ratas a dosis altas (específico de roedores). La hemorragia observada en ratas se asoció con un tiempo de protrombina (PT) y un tiempo de tromboplastina parcial activado (APTT) prolongados, y una disminución de algunos factores dependientes de la vitamina K. La administración conjunta de tipranavir con dosis mayores de 2.322 UI/m² de vitamina E en forma de succinato de α -alfa tocoferol polietilenglicol 1000 en ratas, dio lugar a un aumento significativo de los efectos sobre los parámetros de coagulación, trastornos hemorrágicos y muerte. En estudios preclínicos de tipranavir en perros no se observaron efectos sobre los parámetros de coagulación. No se ha estudiado la administración conjunta de tipranavir y vitamina E en perros.

La mayoría de los efectos en los estudios de toxicidad a dosis repetidas aparecieron a unos niveles de exposición sistémica que son equivalentes o incluso menores a los niveles de exposición en humanos a la dosis clínica recomendada.

En estudios *in vitro*, se observó que tipranavir inhibe la agregación plaquetaria al utilizar plaquetas humanas (ver sección 4.4) y la unión de tromboxano A₂ en un modelo de células *in vitro*, a niveles

acordes con la exposición observada en pacientes que reciben Aptivus con ritonavir. La relevancia clínica de estos hallazgos no se conoce.

En un estudio realizado en ratas con tipranavir a niveles de exposición sistémica (AUC) equivalentes a la exposición en humanos a la dosis clínica recomendada, no se observaron efectos adversos sobre el apareamiento o la fertilidad. A dosis maternas que producen niveles de exposición al fármaco similares o menores a los de la dosis clínica recomendada, tipranavir no produjo efectos teratogénicos. En ratas, a niveles de exposición a tipranavir 0,8 veces la exposición en humanos a la dosis clínica, se observó toxicidad fetal (osificación esternebra y peso corporal disminuidos). En estudios de desarrollo pre- y postnatal con tipranavir en ratas, se observó inhibición del crecimiento de las crías a dosis maternas tóxicas aproximándose a 0,8 veces la exposición en humanos.

Los estudios de carcinogenicidad de tipranavir en ratones y ratas mostraron capacidad tumorigénica específica para estas especies, lo cual no se considera de relevancia clínica. Tipranavir no mostró evidencia de toxicidad genética en una serie de pruebas *in vitro* e *in vivo*.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Contenido de la cápsula

Aceite de ricino polioxietilenado

Etanol

Mono/diglicéridos del ácido caprílico/cáprico

Propilenglicol

Agua purificada

Trometamol

Galato de propilo

Cubierta de la cápsula

Gelatina

Óxido de hierro rojo (E172)

Propilenglicol

Agua purificada

“Mezcla de sorbitol y glicerina especial” (d-sorbitol, 1,4 sorbitano, manitol y glicerina)

Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión negra

Propilenglicol

Óxido de hierro negro (E172)

Acetato ftalato de polivinilo

Macrogol

Hidróxido de amonio

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

Conservación durante el uso: 60 días (por debajo de 25 °C) tras la primera apertura del frasco. Es aconsejable que el paciente escriba la fecha de apertura del frasco en la etiqueta y/o la caja.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Frasco de polietileno de alta densidad (HDPE) con cierre de seguridad a prueba de niños de dos piezas (cubierta exterior y cubierta interior de polipropileno, con un disco interior de cartón de pasta de madera/aluminio). Cada frasco contiene 120 cápsulas blandas.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

Ninguna especial.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

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

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/05/315/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 25/octubre/2005

Fecha de la última renovación: 19/junio/2015

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

25/03/2022

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

11. PRESENTACIONES Y PRECIO

Aptivus 250 mg cápsulas blandas, PVP IVA: 791,35 €.

12. CONDICIONES DE PRESCRIPCIÓN Y DISPENSACIÓN

Con receta médica. Medicamento de uso hospitalario.