



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° **5384**

BUENOS AIRES, **01 JUL 2015**

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-019349-13-4 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., representante en Argentina de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, solicita la aprobación de nuevos rótulos, proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada APTIVUS / TIPRANAVIR, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS BLANDAS, TIPRANAVIR 250 mg, aprobada por Certificado N° 52.830.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N°

**5384**

N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 442 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1886/14.

Por ello:

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE  
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de rótulos, prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada APTIVUS / TIPRANAVIR, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS BLANDAS, TIPRANAVIR 250 mg, aprobada por Certificado N° 52.830 y Disposición N° 1355/06, propiedad de la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., representante en Argentina de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH., cuyos textos constan de fojas 252, 294 y 336, para los rótulos, de fojas 253 a 281, 295 a 323 y 337 a 365, para los prospectos y de fojas 282 a 293, 324 a 335 y 366 a 377, para la información para el paciente.



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

DISPOSICIÓN N° **5384**

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 1355/06 los rótulos autorizados por las fojas 252, los prospectos autorizados por las fojas 253 a 281 y la información para el paciente autorizada por las fojas 282 a 293, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.


ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 52.830 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por mesa de entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos e información para el paciente y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a los fines de adjuntar al legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-019349-13-4

DISPOSICIÓN N° **5384**

Jfs

  
Ing. ROGELIO LOPEZ  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° **5384** a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 52.830 y de acuerdo a lo solicitado por la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., representante en Argentina de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo: Nombre comercial / Genérico/s: APTIVUS / TIPRANAVIR, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS BLANDAS, TIPRANAVIR 250 mg. Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 1355/06.

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-022119-05-8.

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	e Anexo de Disposición N° 2645/13.	Rótulos de fs. 252, 294 y 336, corresponde desglosar fs. 252. Prospectos de fs. 253 a 281, 295 a 323 y 337 a 365, corresponde desglosar de fs. 253 a 281. Información para el paciente de fs. 282 a 293, 324 a 335 y 366 a 377, corresponde desglosar de fs. 282 a 293.



"2015 - Año del Bicentenario del Congreso de los Pueblos Libres"

*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.T.*

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A., representante en Argentina de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH., Titular del Certificado de Autorización Nº 52.830 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....,del mes de..... **01 JUL 2015**

Expediente Nº 1-0047-0000-019349-13-4

DISPOSICIÓN Nº

**5384**

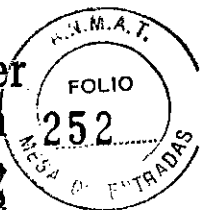
Jfs

*Handwritten initials and marks*

**Ing ROGELIO LOPEZ**  
Administrador Nacional  
A.N.M.A.T.

Boehringer  
Ingelheim

5384

**APTIVUS®****TIPRANAVIR 250 mg**

Cápsulas blandas

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

01 JUL 2015

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

**Cada cápsula blanda contiene:**

Tipranavir

250 mg

En un excipiente de ricinoleato de macroglicérol, etanol (0,1 g/cápsula), mono/diglicéridos de ácido caprílico/cáprico, propilenglicol, agua purificada, trometamina, y propil galato, cápsula de gelatina, c.s.p.

**DODIFICACION, MODO DE ADMINISTRACION E INFORMACION:**

Ver prospecto adjunto.

Conservar en su envase original.

APTIVUS cápsulas blandas debe almacenarse en la heladera a 2° - 8° C antes de la apertura del frasco.

Una vez abierto, las cápsulas pueden almacenarse a 25° C, permitiéndose un rango entre 15° y 30° C. Luego de la fecha de apertura, las cápsulas deben utilizarse dentro de los siguientes 60 días.

**PRESENTACION:**

Envases conteniendo 120 cápsulas blandas.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.

Certificado N° 52.830

Bajo licencia y patente de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Especialidad medicinal protegida en Argentina por Patente N° 255.227

Fabricado por: Catalent Pharma Solutions LLC, St. Petersburg, FL 33716 - EEUU.

Acondicionado por: Boehringer Ingelheim Roxane, Inc. Wilson Road 1809, Columbus, Ohio. EEUU.

Importado por:

**BOEHRINGER INGELHEIM S.A.**

tel. (011)-4704-8333

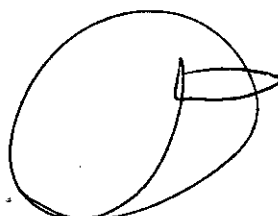
Juana Azurduy 1534, C.A.B.A..

Directora Técnica: Valeria Maura, Farmacéutica.

**NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Lote:

Vence:





## INFORMACIÓN AL PROFESIONAL

5384

### **APTIVUS® TIPRANAVIR**

Cápsulas blandas 250 mg

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

#### **Cada cápsula blanda contiene:**

Tipranavir

250 mg

*En un excipiente de ricinoleato de macroglicérol, etanol (0,1 g/cápsula), mono/diglicéridos de ácido caprílico/cáprico, propilenglicol, agua purificada, trometamina, y propilgalato, cápsula de gelatina, c.s.p.*

#### **ACCION TERAPEUTICA:**

Tipranavir es un inhibidor no peptídico de la proteasa del VIH-1 que inhibe la replicación viral evitando la maduración de partículas virales.

**Código ATC:** J05AE09. Antivirales para uso sistémico, inhibidores de la proteasa

#### **INDICACIONES**

APTIVUS® cápsulas blandas (Tipranavir), co-administrado con bajas dosis de ritonavir, está indicado para el tratamiento antirretroviral combinado de pacientes a partir de los 12 años de edad infectados con VIH-1, tratados previamente e infectados con cepas de VIH 1 resistente a más de un inhibidor de proteasa.

Al decidir sobre un nuevo régimen para pacientes que han fracasado con un régimen antirretroviral, debe tenerse en cuenta los antecedentes del tratamiento de cada paciente individual, y los patrones de mutaciones asociadas con los diferentes fármacos. Cuando se encuentren disponibles, puede resultar apropiado realizar pruebas de resistencia.

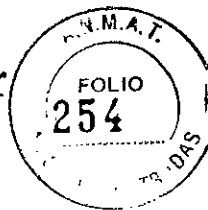
#### **ACCION FARMACOLOGICA:**

##### **Descripción de Estudios Clínicos:**

##### **Pacientes adultos con Experiencia en el Tratamiento**

*Estudios RESIST-1 y RESIST-2: APTIVUS® / Ritonavir 500/200 mg dos veces al día + régimen de base optimizado (OBR) vs. Inhibidor de Proteasa (IP) como comparador / Ritonavir dos veces al día + OBR*

Los siguientes datos clínicos derivan de análisis de datos de 48 semanas de estudios en curso (RESIST-1 y RESIST-2) que miden los efectos sobre los niveles plasmáticos de ARN del VIH-1 y recuentos de células CD4. En la actualidad, no hay resultados de estudios controlados evaluando el efecto de APTIVUS® sobre la progresión clínica del VIH.



5384

RESIST-1 y RESIST-2 son estudios en curso, randomizados, abiertos, multicéntricos, realizados en pacientes con experiencia en tres clases de fármacos, VIH positivo, que evalúan el tratamiento con APTIVUS®, co-administrado con ritonavir en baja dosis (APTIVUS®/ritonavir), más un OBR definido individualmente para cada paciente en base a la evaluación de resistencia genotípica y los antecedentes del paciente. El régimen con comparador incluyó un IP potenciado por ritonavir (CPI; también definido en forma individual) más un OBR. El IP potenciado por ritonavir fue elegido entre saquinavir, amprenavir, indinavir o lopinavir/ritonavir. Todos los pacientes habían recibido por lo menos dos regímenes antirretrovirales basados en IP y fracasaron con un régimen basado en IP en el momento de entrar al estudio. Por lo menos debía encontrarse presente una mutación del gen de la proteasa seleccionada entre 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V o 90M en el momento basal, con no más de dos mutaciones en los codones 33, 82, 84 o 90. Luego de 8 semanas los pacientes de la rama comparación que presentaron, según criterio del protocolo, falta de respuesta virológica inicial documentada, tenían la opción de discontinuar el tratamiento y cambiar para recibir APTIVUS®/ritonavir en un estudio de continuación (roll-over). Se incluyeron 1483 pacientes (APTIVUS®/ritonavir: n=746, CPI/ritonavir: n= 737) en el análisis primario combinado de los estudios RESIST. Los pacientes tenían una edad promedio de 43 años (rango 17-80 años), y 42 años (rango 21-72 años) para las ramas APTIVUS®/ritonavir y CPI/ritonavir, respectivamente. Fueron 84 % y 88% hombres; 77% y 74% blancos; 12.6% y 13.3% de raza negra; y 0.7% y 1.2% de origen asiático, para APTIVUS®/ritonavir y CPI/ritonavir, respectivamente. En las ramas de APTIVUS®/ritonavir y CPI/ritonavir, la mediana de los recuentos de células CD4 basales fueron de 158 y 166 células/mm<sup>3</sup>, respectivamente, (rangos intercuartil de 66-285 y 53-280 células/mm<sup>3</sup>); la mediana del ARN de VIH-1 basal en plasma fue de 4,79 y 4,8 log<sub>10</sub> copias/ml, respectivamente (rangos intercuartil de 4,32-5.24 y 4.25-5.27 log<sub>10</sub> copias/ml).

La respuesta al tratamiento y los resultados a la semana 48 se presentan a continuación en la tabla.

**Resultados del Tratamiento aleatorizado a la Semana 48 (Combinación de estudios RESIST-1 y RESIST-2, en pacientes experimentados)**

	APTIVUS®/RTV (500/200 mg bid) + OBR N= 746	Comparador IP/RTV*** + OBR N= 737
Respuesta al tratamiento*	34.2 %	15.5 %
- nuevo con enfuvirtide	60.5% ( N= 75/124)	22.7% ( N= 22/97)
- sin enfuvirtide	29.5% ( N= 170/576)	14.3% ( N= 86/102)
Mediana del cambio log de CV de VIH desde el inicio (log <sub>10</sub> copias/ml)	-0,64	-0,22
CV de VIH <400 copias/ml	30.3 %	13.6 %
CV de VIH <50 copias/ml	22.7 %	10.2 %
Mediana del aumento en el recuento de células CD4+ (células/mm <sup>3</sup> )	23	4
Fallo de tratamiento	65.8 %	84.5 %
Razones del fallo de tratamiento		
Fallecimiento	1.6 %	0.7 %
Discontinuación de la droga en estudio o cambio en OBR debido a	12.5 %	45.9 %





5386

falta de eficacia		
Rebote virológico	23.1 %	18.3 %
Respuesta virológica no confirmada	49.5 %	69.9 %
Discontinúo debido a algún evento adverso	8.7 %	4.7 %
Discontinúo debido a otras razones **	6 %	9.2 %

\* Parámetro compuesto definido como pacientes con una caída del ARN de 1 log confirmada desde el inicio y sin evidencia de fracaso de tratamiento

\*\* Pérdida de seguimiento, no adherencia al protocolo, retiro del consentimiento u otras razones

\*\*\* Comparador IP/RTV: LPV/r 400/100 mg bid, IDV/ r 800/100 mg bid, SQV/ r 1000/100 mg bid u 800/200 mg bid, APV/ r 600/100 mg bid

Los datos del RESIST también demostraron que APTIVUS® co-administrado con baja dosis de ritonavir, exhibió una mejor respuesta al tratamiento a las 48 semanas cuando el OBR contenía agentes antirretrovirales genotípicamente disponibles (ej enfuvirtide).

A través de 96 semanas de tratamiento, la mediana de tiempo hasta la falla del tratamiento fue de 115 días entre los pacientes tratados con APTIVUS® co-administrado con baja dosis de ritonavir y 0 días entre los pacientes tratados con IP comparador/ritonavir. En pacientes que recibieron enfuvirtide como nueva droga (definido como iniciación por primera vez de enfuvirtide), la mediana de tiempo de falla de tratamiento fue 587 días para tratados con APTIVUS® /ritonavir y 60 días para los tratados con el IP comparador/ritonavir.

### Análisis de la resistencia de tipranavir en pacientes experimentados en tratamiento

Las tasas de respuesta de APTIVUS® /ritonavir fueron evaluadas por el genotipo y el fenotipo de tipranavir basal. Se evaluaron las relaciones entre la susceptibilidad basal fenotípica a tipranavir, las mutaciones de resistencia asociadas a tipranavir y la respuesta al tratamiento de APTIVUS®/ritonavir.

#### Mutaciones asociadas a resistencia de Tipranavir:

La respuesta virológica y al tratamiento de APTIVUS®/ritonavir ha sido evaluada usando un puntaje de las mutaciones asociadas a tipranavir basado en el genotipo basal de los pacientes de los estudios RESIST-1 y RESIST-2. Este puntaje (contando los 16 aminoácidos que han sido asociados a la reducción en la susceptibilidad de tipranavir y/o reducción de la respuesta en la carga viral: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D y 84V) fue aplicado a las secuencias de proteasa viral basal. Se ha establecido una correlación entre el puntaje de las mutaciones de tipranavir y la respuesta al tratamiento de APTIVUS®/ritonavir a la semana 2 y 48.

A la semana 48, una mayor proporción de pacientes tratados con APTIVUS® co-administrado con bajas dosis de ritonavir, llegaron a una respuesta al tratamiento en comparación con la rama comparadora CPI/ritonavir para casi todas las posibles combinaciones de mutaciones genotípicas de resistencia (Tabla 1).





5384

**Tabla 1.** Proporción de pacientes que llegaron a una respuesta al tratamiento a la semana 48 (descenso confirmado  $\geq 1 \log_{10}$  colPas/ml en la carga viral comparado con los niveles basales), de acuerdo al puntaje basal de las mutaciones de tipranavir y uso de enfuvirtide en pacientes de los estudios RESIST

Número de Puntaje de las Mutaciones a Tipranavir	Nuevos con Enfuvirtide		No nuevos con Enfuvirtide <sup>1</sup>	
	Tipranavir/ritonavir	IP comparador / ritonavir	Tipranavir/ritonavir	IP comparador / ritonavir
0.1	73%	21%	53%	25%
2	61%	43%	33%	17%
3	75%	23%	27%	14%
4	59%	19%	23%	8%
$\geq 5$	47%	15%	13%	13%
Todos los pacientes	61%	23%	29%	14%

<sup>1</sup> Incluidos pacientes que no recibieron Enfuvirtide y aquéllos que fueron previamente tratados con y continuaron con Enfuvirtide

La disminución sostenida de RNA HIV-1 a la semana 48 (Tabla 2) fue principalmente observada en pacientes que recibieron APTIVUS®/ritonavir y enfuvirtide como droga nueva. Si los pacientes no recibieron APTIVUS®/ritonavir con enfuvirtide como droga nueva, se observó una disminución en la respuesta al tratamiento a la semana 48, en comparación con los que si recibieron enfuvirtide como droga nueva.

**Tabla 2.** Promedio de disminución en la carga viral desde los niveles basales a la semana 48, de acuerdo al puntaje basal de las mutaciones de tipranavir y uso de enfuvirtide en pacientes de los estudios RESIST

Número de Puntaje de las Mutaciones a Tipranavir	Nuevos con Enfuvirtide		No nuevos con Enfuvirtide <sup>1</sup>	
	Tipranavir/ritonavir	IP comparador / ritonavir	Tipranavir/ritonavir	IP comparador / ritonavir
0.1	-2.3	-1.5	-1.6	-0.6
2	-2.1	-1.4	-1.1	-0.6
3	-2.4	-1	-0.9	-0.5
4	-1.7	-0.7	-0.8	-0.3
$\geq 5$	-1.9	-0.6	-0.6	-0.4
Todos los pacientes	-2.0	-1.0	-1.0	-0.5



<sup>1</sup> Incluidos pacientes que no recibieron Enfuvirtide y aquéllos que fueron previamente tratados con y continuaron con Enfuvirtide

**-Mutaciones de Proteasa en las posiciones 33, 82, 84 y 90**

Se observó reducción de la susceptibilidad a APTIVUS®/ ritonavir cuando se determinaron dos, tres o más mutaciones en esas posiciones, y resistencia cuando se determinaron cuatro.

**Resistencia fenotípica a Tipranavir**

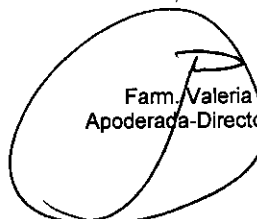
Se observó correlación entre disminución de la respuesta virológica y aumento de los cambios fenotípicos con tipranavir en aislamientos virales. Aislamientos con cambios basales de 0 a 3 veces son considerados susceptibles; con cambios de más de 3 y hasta 10 veces tuvieron disminución de la susceptibilidad; y con más de 10 veces son resistentes.

Las conclusiones respecto a la relevancia particular de las mutaciones o el patrón de mutaciones están sujetas a cambios con información adicional, y se recomienda siempre consultar sistemas de interpretación actualizados para analizar los resultados de las pruebas de resistencia.

**Pacientes pediátricos**

La información clínica sobre pacientes pediátricos se deriva de los análisis de datos de 48 semanas del estudio 1182.14 actualmente en marcha, que mide los efectos de APTIVUS®, coadministrado con ritonavir a dosis bajas, sobre los niveles en plasma de ARN del virus HIV-1 y el porcentaje y recuento de las células CD4+. El estudio 1182.14 fue un estudio multicéntrico a rótulo abierto, aleatorizado, en pacientes pediátricos HIV positivos, de 2 a 18 años de edad, en el que se requería que los pacientes tuvieran una concentración de ARN para virus HIV-1 basal de al menos 1500 copias/ml. Los pacientes fueron estratificados por edad ( de 2 a < 6 años, de 6 a < de 12 años y de 12 a 18 años) y aleatorizados a recibir uno de dos regímenes de dosis de APTIVUS® co administrados con ritonavir a dosis bajas: dosis de 375 mg/m<sup>2</sup>/150 mg/m<sup>2</sup> en comparación con 290 mg/m<sup>2</sup>/115mg/m<sup>2</sup>, más terapia optimizada de base que consistía en al menos dos drogas inhibitorias antirretrovirales no inhibitoras de la proteasa, optimizadas de acuerdo a un exámen de resistencia genotípico basal. Todos los pacientes recibieron inicialmente solución oral de APTIVUS®. Los pacientes pediátricos que tenían 12 o más años de edad y recibieron la dosis máxima de 500/200 mg dos veces por día podían cambiar posteriormente a cápsulas blandas de APTIVUS® el día 28. El estudio comparó en forma primaria la dos dosis para determinar seguridad y tolerabilidad en base a las reacciones adversas y hallazgos de laboratorio, y en forma secundaria evaluó la farmacocinética como así también la respuesta virológica e inmunológica y el tiempo hasta la falla de tratamiento a 48 semanas.

Las características demográficas y basales estaban balanceadas entre los grupos de dosis a los que se administró APTIVUS® junto con ritonavir en dosis bajas. Todos los pacientes con excepción de tres tenían experiencia previa al tratamiento. Los 115 pacientes pediátricos randomizados tuvieron una edad media de 11.5 años (rango 2-18) y eran 56.5% varones, 69.6% blancos, 28.7% negros y 1.7% asiáticos. El nivel plasmático mediano de RNA para HIV-1 fue 4.7 (rango 3.0-6.8) log<sub>10</sub> copias/mL y la mediana de recuento basal de CD4 fue 379 (rango 2 a 2578) células/mm<sup>3</sup>, y el porcentaje de CD4 fue 20.1% (rango 0.6-44.0).





En total, 37.4% de los pacientes tuvieron una carga viral basal de ARN para HIV-1 de >100.000 copias/mL; 28.7% tuvieron un recuento de CD4 basal  $\leq$  a 200 células/mm<sup>3</sup>, y 48% habían presentado un evento definitorio de SIDA de Clase C en la valoración basal. Los pacientes habían tenido una exposición previa a una mediana de 4 ITRN, 1 ITRNN y 2 IP.

A 48 semanas, 42.7% de los pacientes tuvieron una carga viral <400 copias/mL. La proporción de pacientes con carga viral < 400 copias tendió a ser mayor (71.8%) en el grupo de pacientes más jóvenes, que tuvieron menor resistencia viral basal, en comparación con el resto de los grupos (36.9% y 32.7%). Entre los pacientes pediátricos de mayor edad que tenían mayor resistencia viral basal, aquellos que recibieron la dosis de 375mg/m<sup>2</sup>/150mg/m<sup>2</sup> mostraron una tendencia a tener una mayor posibilidad de alcanzar una carga viral < 400 copias/mL a la semana 48, en comparación con el grupo de dosis de 290 mg/m<sup>2</sup>/115 mg/m<sup>2</sup>. En la semana 48 para los grupos de dosis de 375mg/m<sup>2</sup>/150mg/m<sup>2</sup> y 290 mg/m<sup>2</sup>/115 mg/m<sup>2</sup>, los cambios medianos en la carga viral desde el valor basal fueron -1.24 copias/mL y -0.80 copias/mL, respectivamente, y los cambios medianos desde basal en el recuento de CD4 fueron 59 células/mm<sup>3</sup> y 100 células/mm<sup>3</sup> respectivamente, y para el porcentaje de CD4 fueron 3% y 5% respectivamente.

**Mecanismo de acción:** El virus de inmunodeficiencia humana (VIH-1) codifica una proteasa aspártica esencial para el clivaje y maduración de precursores de la proteína viral. Tipranavir es un inhibidor no peptídico de la proteasa del VIH-1 que inhibe la replicación viral evitando la maduración de partículas virales.

**Actividad antiviral *in vitro*:** Tipranavir inhibe la replicación de cepas de laboratorio del VIH-1 y de cepas en modelos de infección aguda de células T, con concentraciones efectivas del 50% (EC<sub>50</sub>) que oscilan desde 0,03 hasta 0,07  $\mu$ M (18-42 ng/ml). Tipranavir demostró actividad antirretroviral *in vitro* en un amplio panel de aislamientos de VIH-1 grupo M no CLADE B (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF) Aislamientos de VIH -2 y grupo O presentaron susceptibilidad reducida *in vitro* a tipranavir cuando los valores de EC<sub>50</sub> de la droga estaban dentro de un rango de 0.164- 1  $\mu$ M y 0.233-0.522  $\mu$ M respectivamente.

Los estudios de unión a las proteínas han demostrado que la actividad antiviral de tipranavir se reduce un promedio 3,75 veces en condiciones en las cuales está presente el suero humano.

Cuando se utiliza con otros agentes antirretrovirales *in vitro*, la acción de la combinación de tipranavir fue aditiva a antagonista con otros inhibidores de la proteasa (amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir) y generalmente aditiva con NNRTIs (delavirdina, efavirenz y nevirapina) y con NRTIs (abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, stavudina, tenofovir, y zidovudina).

APTIVUS® fue sinérgico cuando se utilizó con enfuvirtide, inhibidor de la fusión del VIH. La combinación de tipranavir con adefovir o ribavirina no demostró antagonismo *in vitro*, cuando se utilizó en el tratamiento de la hepatitis viral.

**Resistencia:** El desarrollo de resistencia a tipranavir *in vitro* es lento y complejo. En un experimento particular de resistencia *in vitro*, se seleccionó una cepa de VIH-1 resistente 87 veces al tipranavir luego de 9 meses, y contenía 10 mutaciones en la proteasa: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V como también una mutación en el sitio de clivaje de la poliproteína gag CA/P2 del sitio de clivaje. Los experimentos de genética inversa demostraron que es necesaria la presencia de 6 mutaciones en la proteasa (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) para conferir > 10 veces resistencia al tipranavir mientras que el genotipo completo con 10 mutaciones confería resistencia de 69 veces al tipranavir. *In vitro*, existe una correlación inversa entre el grado de resistencia al tipranavir y la capacidad de replicación de



los virus. Los virus recombinantes que muestran resistencia  $\geq 3$  veces al tipranavir crecen a una velocidad menor al 1 % de la velocidad detectada para el VIH-1 de tipo salvaje en las mismas condiciones.

A través de una serie de análisis de regresión múltiple de los genotipos basales y durante el tratamiento de todos los estudios clínicos, 16 aminoácidos se han asociado con susceptibilidad reducida al tipranavir y/o respuesta de carga viral a las 24 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 que exhibieron una reducción mayor a 10 veces en la susceptibilidad al tipranavir albergaron ocho o más mutaciones asociadas a tipranavir. En estudios clínicos de Fase II y III, 276 pacientes con genotipos estudiados durante el tratamiento, demostraron que las mutaciones emergentes predominantes con el tratamiento con APTIVUS® son L33F/I, V82T/L y I84V. En general, para lograr una susceptibilidad reducida a tipranavir se requiere una combinación de la totalidad de estas. Las mutaciones en la posición 82 ocurren a través de dos vías: a) a partir de una mutación preexistente 82A que selecciona hasta 82T, b) mutación del 82V de tipo salvaje que selecciona hasta 82L. En un estudio de pacientes vírgenes de tratamiento, el desarrollo de resistencia de proteasa fue investigada en pacientes que experimentaron rebote virológico luego de la administración de tratamiento con APTIVUS® co-administrado con baja dosis de ritonavir. De 17 pacientes evaluados sin mutaciones basales a IP, no se observó la aparición de ninguna resistencia a IP.

Entre 28 pacientes pediátricos en el estudio 1182.14 que experimentaron falla virológica o ausencia de respuesta, las sustituciones de los codones de aminoácidos emergentes fueron similares a las observadas en adultos. Al igual de lo que sucede en adultos, la reducción de la susceptibilidad a tipranavir se asoció a la emergencia de mutaciones en los pacientes pediátricos.

**Resistencia cruzada:** Tipranavir mantiene significativa actividad antiviral (resistencia  $< 4$  veces) contra la mayoría de las cepas de VIH-1 que muestran disminución de susceptibilidad post tratamiento con los inhibidores de proteasa actualmente aprobados: amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, ritonavir, nelfinavir y saquinavir.

Es poco común una resistencia mayor a 10 veces al tipranavir ( $< 2,5$  % de las cepas evaluadas) en virus obtenidos de pacientes con gran experiencia en el tratamiento que han recibido múltiples inhibidores peptídicos de proteasa.

Los virus resistentes a tipranavir que emergen in vitro desde cepas salvajes de VIH-1 demostraron una susceptibilidad menor a los inhibidores de la proteasa como amprenavir, atazanavir, lopinavir, nelfinavir, y ritonavir pero permanecían sensibles a saquinavir.

## FARMACOCINETICA

Con la finalidad de lograr concentraciones plasmáticas efectivas de tipranavir y un régimen de dosificación de dos veces por día, la coadministración de APTIVUS® con baja dosis de ritonavir es esencial. Ritonavir actúa inhibiendo el citocromo P450 3A (CYP 3A) hepático, la bomba de eflujo intestinal P-glucoproteína (P-gp) y posiblemente el CYP 3A intestinal. En una evaluación de rango de dosis en 113 voluntarios hombres y mujeres sanas VIH negativo, ritonavir aumentó el  $ABC_{0-12h}$ ,  $C_{máx}$  y  $C_{min}$  y redujo la depuración de tipranavir. APTIVUS® co-administrado con ritonavir en baja dosis (500 mg/200 mg bid) se asoció con un aumento 29 veces en la media geométrica de las concentraciones plasmáticas valle de tipranavir en el estado estable durante la mañana, comparado con APTIVUS® 500mg dos veces al día sin ritonavir.



Un estudio clínico en pacientes infectados con el virus HIV, evaluó la seguridad clínica y la farmacocinética de APTIVUS®/ritonavir 500/200 mg, administrados con y sin lopinavir, amprenavir o saquinavir, comparando con ritonavir 100 mg co-administrado con lopinavir, amprenavir o saquinavir. La concentración promedio sistémica de ritonavir cuando se coadministraron 200 mg de ritonavir con APTIVUS®, fue similar a las concentraciones observadas cuando se administraron 100 mg de ritonavir con otros IP.

**Absorción:** La absorción de tipranavir en humanos es limitada, aunque no se encuentra todavía disponible la cuantificación absoluta de la absorción. Tipranavir es un sustrato de la bomba de P-glicoproteína intestinal (P-gp).

Las concentraciones plasmáticas pico se alcanzan dentro de 1 a 5 horas luego de la administración de la dosis, dependiendo de la dosificación usada. Con la dosificación reiterada, las concentraciones plasmáticas de tipranavir son más bajas que las previstas a partir de las dosis únicas, supuestamente debido a la inducción de enzimas hepáticas y el transporte. El estado estable se logra en la mayoría de los sujetos luego de 7 días de administración. APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis, exhibe farmacocinética lineal en el estado estable.

Dosis de APTIVUS® de 500 mg con 200 mg de ritonavir dos veces al día por 2 a 4 semanas sin restricción de comidas produce un pico plasmático de ritonavir ( $C_{m\acute{a}x}$ ) de  $94.8 \pm 22.8 \mu\text{M}$  en las pacientes mujeres ( $n=14$ ) y  $77.6 \pm 16.6 \mu\text{M}$  en pacientes hombres ( $n= 106$ ) luego de aproximadamente tres horas de la administración.

En estado estable la concentración valle previa a la toma de la mañana fue de  $41.6 \pm 24.3 \mu\text{M}$  para las mujeres y  $35.6 \pm 16.7$  en los hombres. El ABC de tipranavir con un intervalo de dosis de 12 horas fue un promedio de  $851 \pm 309 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  ( $CL= 1.15 \text{ l/h}$ ) para pacientes mujeres y  $710 \pm 207 \mu\text{M}\cdot\text{h}$  ( $CL= 1.27 \text{ l/h}$ ) para los hombres. La vida media fue de 5.5 (en mujeres) o de 6.0 (en hombres).

#### Efectos de los alimentos en la absorción oral:

En relación a las cápsulas blandas de APTIVUS® coadministradas con ritonavir en estado estable, no se observaron cambios clínicamente significativos en  $C_{max}$ ,  $C_{p12h}$ , y AUC, ya sea en condiciones de alimentación (500-682 Kcal, 23-25% calorías de grasa) como en ayunas. En vista de la mejor tolerabilidad de ritonavir cuando se administra con los alimentos y la importancia de tomar APTIVUS® y ritonavir juntos, APTIVUS®/ ritonavir debe administrarse con alimentos (véase Dosificación, modo de administración).

Cuando APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis se coadministró con 20 ml de antiácido conteniendo aluminio y magnesio, el  $ABC_{12h}$ ,  $C_{m\acute{a}x}$  y  $C_{12h}$  de APTIVUS® se redujeron en un 25-29%. Debe considerarse la separación de la administración de tipranavir/ritonavir de la administración del antiácido para evitar una reducción de la absorción de tipranavir.

#### Distribución:

Tipranavir se une extensamente a las proteínas plasmáticas (>99,9%). A partir de muestras de voluntarios sanos y sujetos VIH positivo que recibieron APTIVUS® sin ritonavir, la fracción promedio de tipranavir no unido en el plasma fue similar en ambas poblaciones (voluntarios sanos  $0,015\% \pm 0,006\%$ ; y pacientes VIH positivos  $0,019\% \pm 0,076\%$ ). Las concentraciones plasmáticas totales de tipranavir para estas muestras variaron de 9 a  $82 \mu\text{M}$ . La fracción no unida de tipranavir resultó ser independiente de la concentración del fármaco total en este rango de concentración.



No se han desarrollado estudios para determinar la distribución de tipranavir en el líquido cefalorraquídeo o el semen.

**Metabolismo:**

Los estudios de metabolismo *in vitro* con microsomas hepáticos humanos indicaron que CYP 3A4 es isoforma de la enzima CYP predominante involucrada en el metabolismo de tipranavir.

La depuración oral de tipranavir se redujo luego del agregado de ritonavir, lo que puede representar una depuración de primer paso reducida en el tracto gastrointestinal, como también en el hígado.

El metabolismo de tipranavir en presencia de ritonavir en baja dosis es mínimo. En un estudio en humanos de <sup>14</sup>C-tipranavir (<sup>14</sup>C-tipranavir/ritonavir 500/200 mg bid), el tipranavir intacto fue predominante y justificó el 98,4% o más de la radiactividad plasmática total en circulación a las 3, 8 o 12 horas posteriores a la administración. Sólo se encontraron algunos metabolitos en el plasma, y todos fueron a nivel de trazas (0,2% o menos de la radiactividad plasmática). En las heces, el tipranavir intacto representó la mayoría de la radiactividad fecal (79,9% de la radiactividad fecal). El metabolito fecal más abundante, al 4,9% de la radiactividad fecal (3,2% de la dosis), fue un metabolito hidroxilado de tipranavir. En la orina, se encontró tipranavir intacto en cantidades pequeñas (0,5% de la radiactividad de la orina). El metabolito urinario más abundante, al 11,0% de la radiactividad de la orina (0,5% de la dosis) fue un conjugado glucurónico de tipranavir.

**Eliminación:**

La administración de <sup>14</sup>C-tipranavir a sujetos (n= 8) que recibieron APTIVUS®/ritonavir 500/200 mg dos veces al día administrados en estado estable demostró que la mayor parte de la radiactividad (mediana 82,3%) se excretó en las heces, mientras que solo una mediana del 4,4% de la dosis radiactiva administrada se recuperó en la orina. Además, la mayoría de la radiactividad (56,3%) se excretó entre las 24 y las 96 horas luego de la dosis. La vida media de eliminación promedio efectiva de tipranavir/ritonavir en voluntarios sanos (n= 67) y pacientes adultos infectados con VIH (n=120) fue de aproximadamente 4,8 y 6,0 horas, respectivamente, en el estado estable luego de la dosis de 500/200 mg dos veces por día con una comida liviana.

**Poblaciones especiales:**

*Diferencias en la farmacocinética relacionadas con la edad:* La evaluación de las concentraciones valle de tipranavir plasmático en estado estable a las 10-14 h luego de la dosis a partir de los estudios RESIST-1 y RESIST-2 demostró que no hubo cambio en la mediana de las concentraciones valle de tipranavir a medida que aumentaba la edad para cualquier sexo hasta los 65 años de edad. Se observó un número insuficiente de mujeres de más de 65 años en los dos estudios que evaluaron a los mayores, aunque se avaló la tendencia de concentraciones valle de tipranavir con el aumento de la edad hasta los 80 años para los hombres.

*Diferencias en la farmacocinética relacionadas con el sexo:* La evaluación de las concentraciones valle de tipranavir plasmático en estado estable a las 10-14 h luego de la dosis a partir de los estudios RESIST-1 y RESIST-2 demostró que las mujeres generalmente presentaban concentraciones más altas de tipranavir que los hombres. Luego de 4 semanas de APTIVUS®/ritonavir 500 mg/200 mg bid., la mediana de la concentración valle plasmática de



5304

tipranavir fue de 43,9  $\mu\text{M}$  para las mujeres y 31,1  $\mu\text{M}$  para los hombres. Estas diferencias no justifican un ajuste de dosis.

*Diferencias en la farmacocinética relacionadas con la raza:* La evaluación de las concentraciones valle de tipranavir plasmático en estado estable a las 10-14 h luego de la dosis a partir de los estudios RESIST-1 y RESIST-2 demostró que los hombres blancos generalmente tuvieron más variabilidad en las concentraciones de tipranavir que los hombres negros, aunque la mediana de la concentración y el rango que forma la mayoría de los datos son comparables entre las razas. Las mujeres de cada raza generalmente tenían concentraciones valle de tipranavir más altas que los hombres.

*Insuficiencia renal:* No se ha estudiado la farmacocinética de tipranavir en pacientes con disfunción renal. Sin embargo, dado que la depuración renal de tipranavir es insignificante, no se espera una reducción en la depuración corporal total en pacientes con insuficiencia renal.

*Insuficiencia hepática:* En un estudio que compara 9 pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A) con 9 controles, las concentraciones plasmáticas de dosis única o de dosis múltiples de tipranavir y ritonavir se incrementaron en pacientes con insuficiencia hepática, aunque se encontraron dentro del rango observado en ensayos clínicos. No se requiere ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve, pero los pacientes deben ser estrechamente monitorizados.

La influencia de la insuficiencia hepática moderada (Child-Pugh B) sobre la farmacocinética de dosis múltiple de tipranavir o ritonavir no se ha evaluado. APTIVUS® está contraindicado en casos de insuficiencia hepática moderada o severa ( ver **Contraindicaciones**).

#### Farmacocinética en pacientes pediátricos:

Entre los pacientes pediátricos del estudio 1182.14, se obtuvieron concentraciones plasmáticas valle de tipranavir en estado de equilibrio 10 a 14 horas luego de la administración de la droga del estudio. Las concentraciones medias geométrica valle de tipranavir evaluadas entre 50 pacientes que tomaban 375mg/m<sup>2</sup>/150mg/m<sup>2</sup> dos veces por día fueron entre 46.9 y 61.3  $\mu\text{M}$ . Los pacientes pediátricos mayores tuvieron tendencia a la concentración media geométrica valle más alta que los pacientes más jóvenes.

#### **DOSIFICACION, MODO DE ADMINISTRACION:**

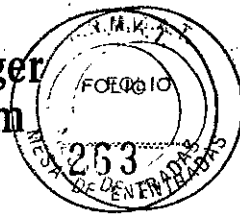
**Adultos:** La dosis recomendada de APTIVUS® es 500 mg (dos cápsulas blandas de 250 mg), co-administrado con 200 mg de ritonavir (ritonavir a baja dosis), dos veces por día.

**Pediátricos:** La dosis recomendada de APTIVUS® para niños mayores de 12 años de edad es 375mg/m<sup>2</sup>, es decir 1 a 2 cápsulas blandas de 250 mg, coadministrados con ritonavir 150mg/m<sup>2</sup> tomados dos veces al día, no excediendo la dosis máxima de APTIVUS 500 mg coadministrados con RTV 200 mg dos veces al día.

#### **General:**

Los pacientes deben ser advertidos de la necesidad de tomar APTIVUS cada día según lo prescripto. Si se olvida una dosis, el paciente no debe duplicar la siguiente, sino tomar dicha dosis tan pronto como sea posible.





530

APTIVUS® debe administrarse con baja dosis de ritonavir a para asegurar su efecto terapéutico. Se debe instruir a los pacientes acerca de esto.

Por favor, hacer referencia también a la información de prescripción de ritonavir para obtener contraindicaciones, advertencias, efectos colaterales y potenciales interacciones medicamentosas.

APTIVUS® cápsulas blandas, co-administrado con baja dosis de ritonavir, debe administrarse con alimentos para mejorar la tolerabilidad.

Tratamiento concomitante:

APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis, debe tomarse con por lo menos dos agentes antirretrovirales adicionales. Debe seguirse la información de prescripción del fabricante de los agentes antirretrovirales.

**CONTRAINDICACIONES:**

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a cualquiera de los excipientes.

En casos de condiciones hereditarias raras que pueden ser incompatibles con los excipientes del producto, está contraindicado su uso (Ver precauciones y advertencias).

APTIVUS® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (Child-Pugh Clase B o C).

La coadministración de APTIVUS® con ritonavir a baja dosis, con fármacos que son altamente dependientes de CYP3A en cuanto a su depuración y para los cuales las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con eventos serios y/o potencialmente fatales, está contraindicada. Estos fármacos incluyen antiarrítmicos (tales como amiodarona, bepridilo, flecainida, propafenona, quinidina), antihistamínicos (tales como astemizol, terfenadina), derivados del ergot (tales como dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina), agentes para motilidad gastrointestinal (tales como cisaprida), antipsicóticos (tales como pimozida, sertindol y quetiapina), sedantes/hipnóticos (tales como midazolam y triazolam administrados por vía oral), el antagonista de los receptores adrenérgicos alfa-1 alfuzosin y sildenafil cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar e inhibidores de la HMG-CoA reductasa (simvastatin y lovastatin). (Véase la sección "Interacciones")

Además, está contraindicada la coadministración de APTIVUS® y dosis bajas de ritonavir con medicamentos cuya depuración sea muy dependiente de CYP2D6, como los antiarrítmicos flecainida, propafenona y metoprolol.

La combinación de rifampicina, con APTIVUS® concomitante con dosis bajas de ritonavir, está contraindicada (ver "Interacciones").

Preparaciones herbales que contengan hierba de San Juan (*Hypericum perforatum*) no deben utilizarse mientras se toma APTIVUS®, co-administrado con dosis bajas de ritonavir, debido al riesgo de que disminuyan las concentraciones plasmáticas y efectos clínicos de tipranavir (ver "Interacciones").



5384

**ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES:**

APTIVUS® debe administrarse con ritonavir a baja dosis para asegurar su efecto terapéutico (ver "Dosificación, modo de Administración"). El no coadministrar correctamente APTIVUS® con ritonavir producirá niveles plasmáticos reducidos de tipranavir, que pueden ser insuficientes para lograr el efecto antiviral deseado. Se debe instruir a los pacientes sobre esto.

APTIVUS® no es una cura para la infección con VIH-1 o SIDA. Los pacientes que reciben APTIVUS® o cualquier otro tratamiento antirretroviral pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones de infección con VIH-1.

No se ha demostrado que el tratamiento con APTIVUS® reduzca el riesgo de transmisión del VIH-1 a otras personas.

Los estudios clínicos de APTIVUS® no incluyeron cantidad suficiente de pacientes a partir de los 65 años de edad para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. En general, debe tenerse cuidado en la administración y el monitoreo de APTIVUS® en pacientes ancianos que podrían presentar mayor frecuencia de reducción de la función hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otros tratamientos farmacológicos.

Debido a su forma farmacéutica APTIVUS® cápsulas blandas no se podrá administrar a niños menores de 12 años.

Insuficiencia y toxicidad hepáticas:

**APTIVUS® co-administrado con bajas dosis de ritonavir, fue asociado a reportes de hepatitis clínica y descompensación hepática incluyendo casos fatales.**

**APTIVUS® debe ser utilizado con precaución en pacientes con co-infección de hepatitis B o C, y con monitoreo más intensivo tanto clínico como de laboratorio.**

El monitoreo de las pruebas hepáticas debe realizarse antes del inicio del tratamiento con APTIVUS® y bajas dosis de ritonavir, a las dos y cuatro semanas tras el inicio, y posteriormente cada cuatro semanas hasta las veinticuatro, y a partir de entonces, cada ocho semanas. El incremento en el monitoreo (es decir, antes del inicio del tratamiento, cada dos semanas durante los tres primeros meses de tratamiento, luego mensualmente hasta las cuarenta y ocho semanas, y cada ocho semanas a partir de entonces) está justificado cuando se administra APTIVUS® y dosis bajas de ritonavir a pacientes con niveles de transaminasas elevadas, insuficiencia hepática leve, hepatitis B o C crónica, u otras enfermedades hepáticas subyacentes.

Si al utilizar APTIVUS® se produce una elevación de más de 10 veces del valor normal de las transaminasas hepáticas, aun siendo asintomática, la terapia debe ser discontinuada.

- Si existen diferentes causas (por ejemplo: hepatitis aguda por virus A, B o C, cálculos biliares u otras medicaciones), o si al evaluar el potencial beneficio del tratamiento con APTIVUS® supera el riesgo, puede ser reintroducido cuando las transaminasas hepáticas hayan normalizado su valor.

Si al utilizar APTIVUS® se produce hepatitis sintomática se debe discontinuar el tratamiento.



- Si otra causa es identificada (por ejemplo: hepatitis aguda por virus A, B o C, cálculos biliares u otras medicaciones), puede ser reintroducido cuando las transaminasas hepáticas hayan normalizado su valor.

APTIVUS® co-administrado con bajas dosis de ritonavir, fue asociado a reportes de hepatitis clínica y descompensación hepática incluyendo casos fatales. Estos pacientes generalmente se presentaron en enfermedad VIH-1 avanzada y en tratamiento con múltiples fármacos. La relación causal con APTIVUS® co-administrado con bajas dosis de ritonavir no está establecida. Pacientes con signos o síntomas de hepatitis deben discontinuar el tratamiento con APTIVUS® y realizar una evaluación clínica. Se debe tener precaución cuando se administra APTIVUS® en pacientes con alteración de las enzimas o historia previa de hepatitis.

Tipranavir es principalmente metabolizada en el hígado. Se debe tener precaución cuando se administra esta droga en pacientes con insuficiencia hepática, debido a que las concentraciones de tipranavir pueden aumentar.

APTIVUS® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática moderada o severa (Child-Pugh Clase B o C).

Para obtener información sobre la farmacocinética de dosis múltiples de APTIVUS® en pacientes con insuficiencia hepática, (ver "Farmacocinética en Pacientes Adultos").

#### **Tratamiento en pacientes vírgenes de tratamiento (náive):**

En un estudio realizado a pacientes sin tratamiento antirretroviral previo (pacientes náive), la administración de APTIVUS®/ritonavir 500mg/200mg dos veces al día hasta la semana 48, en comparación con la administración de lopinavir/ritonavir, se asoció con la mayor presencia de elevaciones significativas (grados 3 y 4) de transaminasas, sin ninguna ventaja en términos de eficacia. Por lo tanto, este estudio fue finalizado prematuramente tras 60 semanas.

APTIVUS® con bajas dosis de ritonavir no está recomendado para ser utilizado en pacientes naïve, infectados con cepas salvajes de virus VIH.

**Insuficiencia Renal:** Dado que la depuración renal de tipranavir es insignificante, no se esperan concentraciones plasmáticas aumentadas en pacientes con insuficiencia renal.

**Hemofilia:** Se han presentado informes de mayor hemorragia, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de proteasa. En algunos pacientes se administró Factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos informados, el tratamiento con inhibidores de proteasa se continuó o se reintrodujo si se discontinuaba el tratamiento. No se ha establecido una relación causal entre los inhibidores de proteasa y estos eventos.

**Hemorragia:** El riesgo de hemorragia tendió a ser mayor en los participantes del ensayo RESIST que recibían APTIVUS®/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% (IC 95%= 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 estudiando.



APTIVUS®, co-administrado con bajas dosis de ritonavir, ha sido asociado a casos de hemorragia intracraneana (HIC) no fatales y fatales en algunos pacientes que tenían condiciones clínicas asociadas o recibían medicaciones concomitantes que podrían haber causado o contribuido con estos eventos. Ningún patrón anormal hematológico o de los parámetros de coagulación ha sido observado en pacientes en general o precediendo al desarrollo de la HIC.

Se ha observado previamente un incremento del riesgo de HIC en los pacientes con VIH-1 en estado avanzado / SIDA, tales como los tratados en los estudios clínicos con APTIVUS®. No se ha establecido una relación entre APTIVUS® y hemorragia intracraneana

APTIVUS® co-administrado con bajas dosis de ritonavir, debe ser utilizado con precaución en pacientes que presenten un riesgo de sangrado elevado por traumatismos, cirugía u otras condiciones clínicas, o que se encuentren recibiendo medicaciones que incrementan el riesgo de sangrado como antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes, o suplementos de vitamina E en altas dosis:

En ratas, la co-administración de un derivado de la Vitamina E aumentó los efectos de sangrado de tipranavir. Sin embargo, los análisis de plasma almacenado de adultos tratados con cápsulas blandas de APTIVUS® más ritonavir en bajas dosis, y de pacientes pediátricos tratados con APTIVUS® cápsulas blandas más ritonavir en bajas dosis, demostraron que no hubo ningún efecto del tipranavir sobre los factores de coagulación dependientes de la Vitamina K (Factores II y VII), Factor V, o en el tiempo de protrombina o tiempo parcial activado de tromboplastina.

En estudios *in vitro*, se observó que APTIVUS® inhibe la agregación plaquetaria humana a niveles acordes con la exposición observada en pacientes que reciben APTIVUS® co-administrado con bajas dosis de ritonavir

**Diabetes Mellitus/Hiperglucemia:** Se han informado nuevos casos de diabetes mellitus, exacerbación de la diabetes mellitus preexistente e hiperglucemia durante la farmacovigilancia post comercialización en pacientes infectados con VIH-1 que reciben tratamiento con inhibidores de proteasa. Algunos pacientes requirieron inicio o ajustes de la dosis de insulina o agentes hipoglucemiantes orales para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos, ha ocurrido cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que discontinuaron el tratamiento con inhibidores de proteasa, la hiperglucemia persistió en algunos casos. Dado que estos eventos se han informado voluntariamente durante la práctica clínica, no pueden realizarse estimaciones de la frecuencia. No puede establecerse la relación causal entre el tratamiento con inhibidores de proteasa y estos eventos.

**Elevaciones en los lípidos:** El tratamiento con APTIVUS® co-administrado con ritonavir a baja dosis, y otras drogas antirretrovirales, ha producido aumento en la concentración plasmática de triglicéridos totales y colesterol. La evaluación de triglicéridos y colesterol debería realizarse antes de iniciar el tratamiento con APTIVUS® y durante el tratamiento. Las elevaciones de los lípidos relacionadas con el tratamiento deben tratarse a nivel clínico según resulte apropiado.

**Redistribución de las grasas:** Se ha asociado el tratamiento antirretroviral combinado con la redistribución de la grasa corporal (lipodistrofia) en pacientes infectados con VIH. Actualmente se desconocen las consecuencias a largo plazo de estos eventos. El conocimiento sobre el mecanismo está incompleto. Se ha establecido una hipótesis sobre una conexión entre la lipomatosis visceral y los inhibidores de proteasa, y la lipoatrofia y los inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa. Se ha asociado mayor riesgo de lipodistrofia con factores individuales tales como una edad más avanzada, y con factores relacionados con el fármaco tales como una mayor duración del tratamiento antirretroviral y perturbaciones metabólicas asociadas. El examen clínico debe incluir la evaluación de signos físicos de distribución de las grasas. Debe considerarse la medición de lípidos séricos en ayuno y glucosa sanguínea en ayuno. Los trastornos en los lípidos deben manejarse como sea clínicamente apropiado.

**Síndrome de Reactivación Inmunitaria:** Se ha informado síndrome de reactivación inmune en pacientes tratados con tratamiento antirretroviral combinado, incluyendo APTIVUS®. Durante la fase inicial del tratamiento antirretroviral combinado, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta antiinflamatoria a las infecciones indolentes poco activas u oportunistas residuales (tales como infección por *Mycobacterium avium*, citomegalovirus, neumonía por *Pneumocystis jirovecii* (antes *P. carinii*), tuberculosis o reactivación de herpes simples y herpes zoster), que puede necesitar mayor evaluación y tratamiento.

Se ha reportado el desarrollo de trastornos autoinmunes (enfermedad de Graves, polimiositis, síndrome de Guillain-Barré) cuyo tiempo de inicio es variable, y puede ocurrir varios meses después de la iniciación del tratamiento.

**Exantema:** En sujetos que recibían APTIVUS®, co-administrado con dosis bajas de ritonavir, se han notificado casos de exantema 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® co-administrado con dosis bajas de ritonavir. Además, en un ensayo de interacciones en mujeres voluntarias sanas a las que se les administró una dosis única de etinilestradiol seguido de APTIVUS® co-administrado con bajas dosis de ritonavir, un 33% de los sujetos desarrollaron un exantema. Tanto en hombres como en mujeres se han notificado casos de exantema acompañado de dolor o rigidez de las articulaciones, trastornos orofaríngeo o prurito generalizado.

**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.

**Advertencias sobre el uso concomitante de otros fármacos:** APTIVUS® administrado con ritonavir puede alterar las concentraciones en plasma de otras drogas y otras drogas pueden alterar la concentración en plasma de tipranavir y ritonavir. Para la descripción de los mecanismos y de los potenciales mecanismos que contribuyen al perfil de interacciones de APTIVUS® (ver "Interacciones").





5384

**Inhibidores de proteasa:** El uso concomitante de APTIVUS®, co-administrado con baja dosis de ritonavir, con los inhibidores de proteasa amprenavir, atazanavir, lopinavir o saquinavir (cada uno co-administrado con ritonavir a baja dosis) produce reducciones significativas en las concentraciones plasmáticas de estos inhibidores de proteasa. No se recomienda combinar inhibidores de proteasa con APTIVUS® / ritonavir. Los pacientes que reciben la combinación de APTIVUS®/amprenavir, ambos co-administrados con ritonavir a baja dosis, pueden presentar un mayor riesgo de elevaciones en las transaminasas hepáticas de grado 3/4.

**Inhibidores de HMG-CoA Reductasa:** Los Inhibidores de la HMG-CoA Reductasa simvastatina y lovastatina son altamente dependientes de CYP3A4 en cuanto al metabolismo. Por lo tanto, el uso concomitante de APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis, con estos productos medicinales, no se recomienda debido a un mayor riesgo de miopatía, incluyendo rabiomíolisis. Además debe tenerse cuidado y deben considerarse las dosis más bajas posibles de atorvastatina si APTIVUS®, co-administrado con bajas dosis de ritonavir, se usa en forma concurrente con atorvastatina, que es metabolizado en menor grado por CYP3A4. El uso de inhibidores de la HMG-CoA Reductasa que no sean atorvastatina debe ser reconsiderado.

**Inhibidores de fosfodiesterasa (PDE5):** Debe usarse precaución particular cuando se prescriben inhibidores de fosfodiesterasa (PDE5) (por ej. sildenafil, vardenafil o tadalafil) en

pacientes que reciben APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis. Se espera que la coadministración de APTIVUS® y ritonavir a baja dosis con inhibidores de PDE5 aumente sustancialmente las concentraciones de los inhibidores de PDE5 y pueda producir un aumento en eventos adversos asociados con los inhibidores de PDE5 incluyendo hipotensión, cambios visuales y priapismo.

El uso concomitante con tadalafil a la primera dosis de APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis, resulta en un incremento de la biodisponibilidad de tadalafil, aunque esto no se observa en estado estable de APTIVUS®/ritonavir. Si tadalafil es usado en los primeros días de tratamiento de APTIVUS®/ritonavir, entonces se debe usar el tadalafil a las dosis más bajas. Luego de 7-10 días de tratamiento con APTIVUS®/ritonavir, la dosis de tadalafil puede ser incrementada tanto como sea clínicamente necesario (Ver "Interacciones").

**Anticonceptivos orales y estrógenos:** Dado que los niveles de etinilestradiol se reducen, deben tomarse medidas anticonceptivas adicionales o alternativas cuando se coadministran anticonceptivos orales basados en estrógenos con APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis. En pacientes que están utilizando estrógenos como terapia de reemplazo hormonal se debe monitorear clínicamente si existen signos de deficiencia estrogénicas. Las mujeres que usan estrógenos pueden presentar un mayor riesgo de erupción eritema no serio.

**Analgésicos narcóticos:** la coadministración de APTIVUS® y ritonavir a baja dosis con única dosis de metadona puede reducir en aproximadamente un 50% las concentraciones de metadona (área bajo la curva-ABC- y concentración máxima-C<sub>max</sub>). Por lo tanto en dichos casos, debe realizarse un monitoreo a los pacientes para determinar el síndrome por retiro de los opiáceos. Puede ser necesario un aumento en la dosis de metadona. Se espera que APTIVUS®, co-administrado con baja dosis de ritonavir, reduzca las concentraciones de meperidina y aumente las concentraciones del metabolito normeperidina. No se recomienda un



aumento de la dosis y el uso prolongado de meperidina con APTIVUS®, co-administrado con ritonavir de en baja dosis, debido a las concentraciones más elevadas del metabolito normeperidina que tiene actividad analgésica y actividad estimulante del Sistema Nervioso Central (SNC) (por ej. convulsiones).

**Anticonvulsivos:** Se debe usar con precaución cuando se co-administra con carbamazepina, fenobarbital o fenitoína. APTIVUS® puede ser menos efectivo debido a la disminución de la concentración plasmática de tipranavir en pacientes tratados con esos anticonvulsivantes.

**Disulfiram/Metronidazol:** Las cápsulas blandas de APTIVUS® contienen alcohol que puede producir reacciones similares a disulfiram cuando se coadministra con disulfiram u otros fármacos que producen esta reacción (por ej., metronidazol).

**Propionato de Fluticasona:** En un estudio de interacciones medicamentosas se evidenció que ritonavir incrementó la concentración en plasma de propionato de fluticasona en sujetos sanos, con una reducción significativa de las concentraciones del cortisol plasmático. El uso concomitante de APTIVUS® con bajas dosis de ritonavir con propionato de fluticasona puede producir efectos similares.

Efectos sistémicos de los corticoides, incluido Síndrome de Cushing y supresión adrenal, fueron reportados durante la fase de post-venta en pacientes que utilizaron ritonavir y propionato de fluticasona tanto en forma inhalatoria como intranasal. Por lo tanto la coadministración de propionato de fluticasona y APTIVUS®/ritonavir no es recomendada a menos que el potencial beneficio al paciente supere el riesgo de los efectos adversos sistémicos de los corticoides.

**Midazolam:** Si APTIVUS®/ritonavir es co-administrado con midazolam por vía parenteral, se debe instituir un monitoreo cercano en búsqueda de signos de depresión respiratoria y/o sedación prolongada, y debería considerarse un ajuste en la dosis.

**Trazadona:** El uso concomitante de trazadona y APTIVUS® co-administrado con bajas dosis de ritonavir puede incrementar las concentraciones plasmáticas de trazadona. Eventos adversos como náuseas, mareos, hipotensión y síncope fueron observados cuando se administró en forma concomitante trazadona y ritonavir. Si se utiliza la combinación de APTIVUS® co-administrado con baja dosis de ritonavir con trazadona, debe ser usada con precaución y se debe considerar usar dosis más bajas de trazadona.

**Colchicina:**

En los pacientes con función renal y hepática normal, se aconseja el ajuste del régimen de dosificación de colchicina en co-administración (ver "Interacciones").

**Salmeterol:**

No se recomienda el uso concomitante de salmeterol y APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a dosis baja (ver "Interacciones").

**Advertencias relacionadas con ciertos excipientes**

APTIVUS® cápsulas blandas contiene 50.4 mg de sorbitol para la máxima dosis recomendada diaria. Los pacientes con raros trastornos hereditarios de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.



Las cápsulas blandas de APTIVUS® contienen etanol al 7 % (v/v). Esto debe tenerse en cuenta en el caso de su administración a mujeres embarazadas o en período de lactancia, a niños y a personas de grupos de alto riesgo, como ser pacientes con enfermedad hepática o epilepsia. El etanol podría ser perjudicial para aquéllos que padecen alcoholismo.

**Fertilidad, Embarazo y Lactancia:**

No existen estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas para el tratamiento de infección con VIH-1. APTIVUS® debe usarse durante el embarazo sólo si el potencial beneficio justifica el potencial riesgo para el feto. No se observó teratogenicidad en estudios reproductivos preclínicos con tipranavir

En forma consistente con la recomendación de que las madres infectadas con VIH no amamenten a sus bebés para evitar el riesgo de transmisión post-natal de VIH, las madres deben discontinuar la lactancia si reciben APTIVUS®.

No están disponibles datos clínicos de fertilidad para tipranavir. Los estudios preclínicos llevados a cabo con tipranavir no mostraron efectos adversos sobre la fertilidad.

**Empleo en Pediatría:** No existe suficiente información en pacientes pediátricos de menos de 2 años de edad, el tratamiento con APTIVUS® no está recomendado en esta población.

**Efectos sobre la capacidad de conducir y usar máquinas:** No se han realizado estudios en torno a los efectos de APTIVUS®/ ritonavir sobre la capacidad para conducir vehículos y operar maquinaria. No obstante, algunos pacientes han reportado mareos, somnolencia y fatiga; por lo tanto, debe recomendarse precaución a los pacientes al conducir vehículos u operar maquinarias. Los pacientes deben evitar realizar tareas potencialmente peligrosas, como conducir vehículos u operar maquinarias, si presentan fatiga, mareos o somnolencia.

**Interacciones:**

Tipranavir es un sustrato inductor e inhibidor del citocromo P450 CYP3A. Sin embargo, cuando se coadministra con ritonavir a la dosificación recomendada, hay una inhibición neta de P450

CYP3A. La coadministración de APTIVUS® y ritonavir a baja dosis con agentes principalmente metabolizados por CYP3A puede producir cambios en las concentraciones plasmáticas de tipranavir o de los otros agentes, lo que podría alterar su efecto terapéutico y efectos adversos. Los agentes que están contraindicados específicamente debido a la magnitud de interacción esperada y el potencial de eventos adversos serios se enumeran en **Contraindicaciones**.

Se llevó a cabo un estudio fenotípico múltiple en 16 voluntarios sanos para cuantificar la influencia de 10 días de tratamiento con APTIVUS® y ritonavir sobre la actividad hepática de CYP 1A2 (cafeína), 2C9 (warfarina), 2C19 (omeprazol), 2D6 (dextrometorfano), y la actividad intestinal y hepática de CYP3A4/5 (midazolam), y de la glicoproteína P (P-gp) (digoxina). Este estudio determinó el efecto a la primera dosis y en el estado estable de 500 mg de APTIVUS®, co-administrado con 200 mg de ritonavir dos veces al día en cápsula. No se observó efecto neto sobre el CYP2C9, o la P-gp hepática a la primer dosis y en estado estable. No se observó efecto neto luego de la primera dosis sobre el CYP1A2, pero si una moderada inducción en estado estable. Se observó una leve inhibición luego de la primera dosis en el CYP2C19 y una moderada inducción en estado estable. Se observó una potente inhibición en el CYP2D6 y en ambas CYP3A4/5 hepática e intestinal, luego de la primera dosis y en estado estable. La





actividad intestinal de la P-gp fue inhibida sólo luego de la primera dosis pero no en estado estable.

APTIVUS® es metabolizado por CYP3A y es sustrato de P-gp. La coadministración de tipranavir y agentes que inducen CYP3A y/o P-gp puede disminuir las concentraciones de tipranavir y reducir su efecto terapéutico. La coadministración de APTIVUS® y de los productos medicinales que inhiben al P-gp pueden incrementar las concentraciones plasmáticas de tipranavir.

#### **Inhibidores de Fusión:**

*Enfuvirtide:* La utilización concomitante de enfuvirtide con APTIVUS®, administrado conjuntamente con ritonavir en bajas dosis, está asociado con un aumento de la concentración plasmática mínima de tipranavir en estado estable para la población del estudio, en aproximadamente un 45%. También se observaron aumentos similares para las concentraciones plasmáticas mínimas de lopinavir (23%) y saquinavir (63%) luego de la combinación con enfuvirtide. Se desconoce el mecanismo de dicha interacción. No se recomienda el ajuste de dosis de tipranavir o ritonavir.

#### **Inhibidor de transferencia de cadena de integrasa:**

*Raltegravir:* Múltiples dosis de APTIVUS®/ritonavir no tuvieron un efecto significativo sobre las concentraciones séricas de raltegravir. Datos favorables de eficacia reunidos en estudios de fase III respaldan que APTIVUS®/ritonavir pueda ser co-administrado con raltegravir sin un ajuste de dosis.

#### **Inhibidores nucleósidos de la transcriptasa inversa:**

*Zidovudina:* APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis, reduce el ABC de zidovudina en aproximadamente 35%. No hay impacto en los niveles de zidovudina

glucuronizada. La relevancia clínica de las reducciones de los niveles en plasma de zidovudina no se han establecido y el ajuste de la dosificación de zidovudina no se recomienda en este momento.

*Didanosina:* APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis, provoca una reducción en el ABC de didanosina. La relevancia clínica de las reducciones de los niveles en plasma de didanosina no se han establecido. La administración de didanosina con recubrimiento entérico y APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis, debe estar separada, por lo menos, por 2 horas para eliminar la incompatibilidad.

*Lamivudina, estavudina y emtricitabina:* APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis, no produce un cambio significativo en el ABC de lamivudina, estavudina o emtricitabina. No se recomienda ajuste de la dosificación de lamivudina, estavudina o emtricitabina.

*Abacavir:* APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis, reduce el ABC de abacavir en aproximadamente 40%. La relevancia clínica de las reducciones de los niveles en plasma de abacavir no se han establecido y el ajuste de la dosificación de abacavir no se recomienda en este momento.

**Inhibidores nucleótidos de la transcriptasa inversa:**

*Tenofovir*: APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis, no produjo un cambio significativo en las concentraciones plasmáticas de tenofovir. No se recomienda ajuste de la dosificación de tenofovir.

**Inhibidores no nucleósidos de la transcriptasa inversa:**

*Nevirapina*: No se ha observado una significativa interacción entre APTIVUS® co-administrado con ritonavir a baja dosis y nevirapina. Por lo tanto, no se recomienda ajuste de la dosificación.

*Efavirenz*: La co-administración de 600 mg de efavirenz una vez al día en estado estable con APTIVUS® y ritonavir a baja dosis (500/200 mg dos veces al día) en estado estable, no ha tenido impacto significativo sobre el ABC y la  $C_{max}$  de tipranavir (2.9% y 8.3% de disminución, respectivamente), y resulta en un incremento sin importancia clínica de la concentración plasmática de las 12 hs. (19.2%). APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis, no tiene impacto significativo sobre el ABC y  $C_{min}$  de efavirenz.

**Etravirina**

APTIVUS®/ ritonavir causó una disminución del 76 % en el AUC de etravirina que podría afectar significativamente la respuesta virológica a etravirina. No se recomienda la coadministración de etravirina y APTIVUS®/ritonavir.

**Rilpivirina**

No se ha estudiado el uso de rilpivirina coadministrada con APTIVUS®/ ritonavir. Se demostró un aumento de las concentraciones plasmáticas de rilpivirina en el caso del uso concomitante de rilpivirina con lopinavir o darunavir potenciado con ritonavir, pero no se recomienda un ajuste de la dosis. Si APTIVUS®/ritonavir se coadministra con rilpivirina, es posible que sea necesario realizar un monitoreo estrecho y/o un ajuste de la dosis de alguno de estos fármacos.

**Inhibidores de proteasa:**

*Amprenavir, atazanavir, lopinavir, saquinavir*: En un estudio clínico de inhibidores de proteasa con doble refuerzo en terapia combinada en tratamiento múltiple en pacientes adultos, VIH-1 con experiencia previas, APTIVUS® co-administrado con bajas dosis de ritonavir, causaron un 55%, 70% y 78% de reducción de la  $C_{min}$  de amprenavir, lopinavir y saquinavir respectivamente. En forma similar se observó una reducción de la  $C_{min}$  del 81% de atazanavir en voluntarios sanos en estudio de interacciones.

Por lo tanto, la administración concomitante de APTIVUS® co-administrado con bajas dosis de ritonavir, con amprenavir/ritonavir, atazanavir/ritonavir, lopinavir/ritonavir o saquinavir/ritonavir no está recomendado, la relevancia clínica de la reducción de sus niveles no se ha establecido. Si la administración concomitante es considerada absolutamente necesaria, no se recomienda un ajuste de dosis en este momento.

Actualmente no se encuentran datos disponibles sobre interacciones de APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis, con inhibidores de proteasa diferentes de los enumerados anteriormente.

**Antagonista de los receptores adrenérgicos alfa 1:**

*Alfuzosin*: La co-administración de tipranavir y alfuzosin da como resultado concentraciones aumentadas de alfuzosin y puede producir hipotensión.

**Anticonvulsivantes:**

*Carbamazepina, Fenobarbital y Fenitoína* deberían ser usadas con precaución en combinación con APTIVUS®/ritonavir. El uso concomitante de carbamazepina a la dosis de 200 mg dos veces al día, incrementa las concentraciones plasmáticas de carbamazepina (23% aproximadamente en la  $C_{min}$  para el total de la carbamazepina y carbamazepina-10,11 epóxido, ambas fracciones farmacológicamente activas), y disminuye la  $C_{min}$  de tipranavir (por 61% aproximadamente comparada con controles históricos), lo que puede resultar en disminución de la efectividad.

**Antipsicóticos:**

Pimozida, sertindol y quetiapina

La coadministración de APTIVUS®/ ritonavir junto con pimozida, sertindol o quetiapina está contraindicada debido a la inhibición de la CYP3A por parte de APTIVUS®/ritonavir, lo que puede conducir a eventos serios potencialmente fatales, incluyendo coma.

**Antifúngicos:**

*Fluconazol:* APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis, no aumenta de manera sustancial la farmacocinética en el estado estable de fluconazol. El fluconazol aumenta el ABC y  $C_{min}$  de tipranavir en un 56% y 104%, respectivamente, cuando se compara con datos históricos. No se recomienda ajuste de las dosis. No se recomiendan dosis de Fluconazol >200 mg/día.

*Itraconazol y Ketoconazol:* En base a consideraciones teóricas, se espera que APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis, aumente las concentraciones de itraconazol o ketoconazol. El itraconazol y el ketoconazol debe usarse con precaución (no se recomiendan dosis >200 mg/día).

*Voriconazol :* Debido a que múltiples sistemas de isoenzimas CYP están involucradas en el metabolismo de voriconazol, es dificultoso predecir la interacción de APTIVUS® co-administrado con bajas dosis de ritonavir.

**Anti-gotosos:**

*Colchicina:* La colchicina es un sustrato de la CYP3A4 y de la P-gp. En combinación con APTIVUS®/ritonavir, se recomienda realizar una reducción de la dosis de colchicina o una interrupción del tratamiento con colchicina en los pacientes con función renal y hepática normal. Para el tratamiento de los ataques de gota, la dosis de colchicina recomendada en los pacientes que reciben APTIVUS®/ritonavir es 0,6 mg (1 comprimido), seguida de 0,3 mg (medio comprimido) 1 hora después. La dosis siguiente de colchicina (0,6 mg, 1 comprimido) debe tomarse después de transcurrido un mínimo de 72 horas desde la dosis inicial. Para el tratamiento de la profilaxis de ataques de gota: cuando la dosis inicial de colchicina fue de 0,6 mg dos veces al día, la dosis debe ajustarse a 0,3 mg una vez al día. Y cuando fue de 0,6 mg una vez al día, la dosis debe ajustarse a 0,3 mg cada dos días. En los pacientes con **insuficiencia renal o hepática**, no se debe coadministrar colchicina con APTIVUS®/ritonavir.





## Agentes contra el Virus de la Hepatitis C

### Boceprevir

En un estudio de farmacocinética en voluntarios sanos, boceprevir redujo la exposición de ritonavir, lopinavir potenciado con ritonavir, atazanavir potenciado con ritonavir y darunavir potenciado con ritonavir. La exposición a boceprevir se redujo a razón de un 45 % y un 32 % cuando se coadministró con lopinavir potenciado con ritonavir y darunavir potenciado con ritonavir, respectivamente. Estas interacciones medicamentosas pueden reducir la efectividad de los inhibidores de la proteasa del VIH y/o de boceprevir cuando se administran conjuntamente [46]; es por ello que no se recomienda la coadministración de boceprevir con APTIVUS®/ritonavir.

### Telaprevir

No se ha estudiado la coadministración de APTIVUS® y telaprevir. Telaprevir es metabolizado en el hígado por la CYP3A y es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp), pero otras enzimas pueden estar involucradas en el metabolismo. Cuando se coadministra con telaprevir, se observa un efecto heterogéneo en los niveles plasmáticos del telaprevir y del inhibidor de la proteasa potenciado con ritonavir, dependiendo de los inhibidores de la proteasa. Por lo tanto, no se recomienda coadministrar telaprevir con APTIVUS®/ritonavir.

### Antagonistas del receptor de endotelina:

**Bosentan:** En pacientes que han estado recibiendo APTIVUS®/ritonavir por al menos 10 días, iniciar bosentan a 62,5 mg una vez al día o día por medio en base a la tolerabilidad individual. En pacientes que actualmente no están recibiendo APTIVUS®/ritonavir: Discontinuar el uso de bosentan al menos 36 horas antes del inicio de APTIVUS®/ritonavir. Después de al menos 10 días tras el inicio de APTIVUS®/ritonavir, reanudar bosentan a 62,5 mg una vez al día o día por medio en base a la tolerabilidad individual.

### Inhibidores de la HMG CoA Reductasa:

**Atorvastatina:** APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis, aumenta las concentraciones plasmáticas de atorvastatina en aproximadamente 8-10 veces y reduce las ABC de los metabolitos de hidroxilados en aproximadamente 85 %. Atorvastatina no cambia en forma significativa el ABC,  $C_{\max}$  o  $C_{\min}$  de tipranavir. No se recomienda la coadministración de atorvastatina y APTIVUS®/ritonavir. En los casos en los que fuera necesaria la coadministración, no se deberá exceder una dosis diaria de atorvastatina de 10 mg. Se recomienda iniciar el tratamiento con la dosis más baja posible de atorvastatina con monitoreo cuidadoso o considerar otros inhibidores de la HMG-CoA reductasa tales como pravastatina, fluvastatina o rosuvastatina.

**Rosuvastatina y Pravastatina:** APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis, aumenta el AUC (37 %) y  $C_{\max}$  (123%) de rosuvastatina. La co-administración de TPV/r y rosuvastatina se debe iniciar con la dosis más baja (5mg/día) de rosuvastatina, con titulación según la respuesta al tratamiento, acompañada de una cuidadosa vigilancia clínica de síntomas asociados a rosuvastatina, tal como se describen en su etiqueta. Sobre la base de similitudes en la eliminación de pravastatina y rosuvastatina se recomienda también iniciar la administración de pravastatina a la dosis más baja posible (10 mg / día) con cuidadoso seguimiento de síntomas asociados a pravastatina, como se describe en su etiqueta.



5384

**Beta agonista inhalado:**

*Salmeterol:* No se recomienda la administración concurrente de APTIVUS®/ritonavir. La combinación puede dar como resultado aumento del riesgo de eventos adversos cardiovasculares asociados con salmeterol, incluyendo prolongación de QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.

**Inductores de isoenzimas CYP:**

*Rifabutina:* APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis, aumenta las concentraciones plasmáticas de rifabutina por hasta un máximo de 3 veces, y el metabolito activo 25-O-desacetil-rifabutina por hasta un máximo de 20 veces. La rifabutina aumenta la  $C_{min}$  de tipranavir por un 16%. Se recomiendan reducciones de la dosis de rifabutina por lo menos 75% de la usual de 300 mg/día (es decir 150 mg día por medio, o tres veces por semana). Pacientes que reciben rifabutina con APTIVUS® /ritonavir deben ser monitoreados muy de cerca por la posibilidad de eventos adversos asociados al tratamiento con rifabutina. Puede ser necesaria una reducción adicional de la dosis.

*Rifampicina:* El uso concomitante de APTIVUS® y rifampicina está contraindicado. La co-administración de inhibidores de la proteasa, incluyendo APTIVUS®, con rifampicina se espera que disminuya sustancialmente las concentraciones de inhibidor de la proteasa y puede resultar en niveles sub-óptimos de tipranavir, y conducir a la pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a APTIVUS® o a la clase de inhibidores de la proteasa.

**Inhibidores de la isoenzimas CYP:**

*Claritromicina:* APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis, aumenta el ABC y  $C_{min}$  de claritromicina en un 19% y 68%, respectivamente, y reduce el ABC del metabolito activo 14-hidroxi en más del 95%. Estos cambios no se consideran relevantes desde el punto de vista clínico. La claritromicina aumenta la  $C_{min}$  de tipranavir en más del 100%. Este gran aumento en la  $C_{min}$  puede ser relevante desde el punto de vista clínico. Los pacientes que usan claritromicina en dosis de más de 500 mg dos veces al día deben recibir monitoreo cuidadoso para determinar signos de toxicidad.

Para pacientes con insuficiencia renal deben considerarse los siguientes ajustes de la dosis: Para pacientes con clearance de creatinina ( $CL_{CR}$ ) 30 a 60 ml/min la dosis de claritromicina debe reducirse en 50%. Para pacientes con  $CL_{CR} < 30$  ml/min la dosis de claritromicina debe reducirse en 75%. No es necesario ajuste de las dosis para pacientes con función renal normal.

**Cobicistat y productos que contienen cobicistat**

No se debe administrar APTIVUS®/ritonavir en forma concomitante con cobicistat o productos que contengan cobicistat. El cobicistat inhibe significativamente las enzimas hepáticas, así como también otras vías metabólicas. Al administrarse conjuntamente, las exposiciones de tipranavir y cobicistat evidencian un marcado descenso en comparación con los valores observados para tipranavir cuando se administra potenciado con ritonavir en dosis bajas [53].

**Inhibidores de la DNA polimerasa análogos de nucleósidos:**

*Valaciclovir:* La co-administración de valaciclovir, APTIVUS® y ritonavir no se asoció con efectos farmacocinéticos clínicamente relevantes. Por lo tanto, estos agentes pueden co-administrarse sin ajuste de dosis.



5384

**Anticonceptivos Orales/Estrógenos:**

APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis, reduce el ABC y  $C_{m\acute{a}x}$  de etinilestradiol en 50%, aunque no altera de manera significativa el comportamiento de farmacocinético de la noretindrona. Se deben usar medidas anticonceptivas alternativas o adicionales cuando se coadministran anticonceptivos basados en estrógenos con APTIVUS® y ritonavir a baja dosis. En pacientes que están utilizando estrógenos como terapia de reemplazo se debe monitorear clínicamente si existen signos de deficiencia estrogénica.

Se debe observar que otros compuestos que son sustratos de CYP3A pueden presentar aumento de las concentraciones plasmáticas cuando se coadministran con APTIVUS® y ritonavir a baja dosis.

**Inhibidores de la 5-fosfodiesterasa:**

*Tadalafil:* El uso concomitante de APTIVUS®, junto con dosis bajas de ritonavir y tadalafil resultó en un aumento de 2.3 veces en la exposición a tadalafil con la primera dosis de APTIVUS®/ritonavir y sin cambios en la exposición a tadalafil con concentraciones de tipranavir/ritonavir en estado de equilibrio. Si se utiliza tadalafil dentro de los primeros días de tratamiento de APTIVUS®/ritonavir, entonces debería administrarse la menor dosis. Sin embargo, luego de una dosificación de 7-10 días de APTIVUS®/ritonavir, se alcanzan las concentraciones en estado de equilibrio para tipranavir y ritonavir y se puede aumentar la dosis de tadalafil, en la medida que sea clínicamente necesario.

*Sildenafil:* No se ha establecido una dosis segura y efectiva cuando se utiliza junto con APTIVUS®/ritonavir. Existe un potencial aumentado para eventos adversos asociados a sildenafil (los cuales incluyen alteraciones visuales, hipotensión, erección prolongada, y síncope).

La coadministración de APTIVUS®/ritonavir con sildenafil cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar está contraindicada.

**Inhibidores de la Bomba de Protones:**

*Omeprazol:* APTIVUS®, administrado conjuntamente con ritonavir en bajas dosis, disminuye el ABC y la  $C_{m\acute{a}x}$  del omeprazol un 71% y 73%, respectivamente. No se observaron cambios clínicamente significativos en tipranavir/ritonavir en estado estable. Puede ser necesario aumentar la dosis de omeprazol durante la administración de APTIVUS® y ritonavir

**Productos vegetales:**

Los preparados herbales que contengan Hipérico de San Juan no deben ser combinados con APTIVUS®, co-administrado con dosis bajas de ritonavir. Se espera que la co-administración de inhibidores de la proteasa, incluyendo APTIVUS®, con Hipérico, pueda disminuir sustancialmente las concentraciones de inhibidor de la proteasa y puede resultar en niveles sub-óptimos de tipranavir y conducir a la pérdida de respuesta virológica y la posible resistencia a APTIVUS® o a la clase de inhibidores de la proteasa

**Otros agentes:**

*Buprenorfina / naloxona:* La co-administración de buprenorfina / naloxona con APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a dosis bajas, no dio lugar a cambios en el efecto clínico de la buprenorfina / naloxona. En comparación con controles históricos, la  $C_{min}$  de tipranavir se



5384

redujo en un 39% con esta combinación. La relevancia clínica de este cambio en las concentraciones plasmáticas de tipranavir es desconocida.

**Bupropion:** APTIVUS®, co-administrado con una dosis baja de ritonavir en estado estable, resultó en aproximadamente un 50% de disminución de C<sub>max</sub> y AUC de bupropión. Debe recomendarse un cuidadoso seguimiento clínico cuando se combinen estos tres medicamentos.

**Midazolam:** El uso concomitante de APTIVUS®/ritonavir y midazolam oral está contraindicado. Ritonavir es un potente inhibidor de CYP3A, por lo tanto afectará las drogas metabolizadas por esta enzima. La administración de midazolam endovenoso a dosis única, incrementó la concentración plasmática en 2.8 veces (ABC 0-24 horas) cuando se co-administró con APTIVUS®/ritonavir en estado estable. Si APTIVUS®/ritonavir es co-administrado con midazolam parenteral, se debe instituir un seguimiento cercano de la depresión respiratoria y/o sedación prolongada,, pudiéndose considerar un ajuste de dosis.

**Inmunosupresores (ciclosporina, tacrolimus, sirolimus):** La co-administración de APTIVUS® con ritonavir a bajas dosis sobre un sustrato para CYP3A4/5, demostró una potente inhibición a la primera dosis y en estado estable de APTIVUS®/ritonavir. Cuando se co-administró con un sustrato para la P-gp, se observó una moderada inhibición de la P-gp con la primera dosis de APTIVUS®/ritonavir, pero no se observó ningún efecto sobre P-gp en el de estado estable de APTIVUS®/ritonavir. Se puede anticipar que similares efectos serán observados con estos inmunosupresores. Se recomienda el monitoreo de las concentraciones plasmáticas de estos inmunosupresores cuando se combina con APTIVUS®/ritonavir.

**Warfarina y otros anticoagulantes orales:** El efecto de la co-administración de APTIVUS® con bajas dosis de ritonavir sobre la S-warfarina, resulta en 18% de incremento de la exposición a S-warfarina en la primera dosis de APTIVUS®/ritonavir, y 12% de disminución en la exposición a S-warfarina en estado estable de APTIVUS®/ritonavir. Se recomienda un monitoreo clínico y de laboratorio (RIN) más frecuente cuando estos productos se combinan.

**Teofilina:** Se espera que APTIVUS® co-administrado con ritonavir a bajas dosis, reduzca las concentraciones de teofilina. Puede requerirse un aumento en la dosificación de teofilina y debe considerarse monitoreo terapéutico.

**Desipramina:** Se espera que Tipranavir, co-administrado con ritonavir a baja dosis, aumente las concentraciones de desipramina. Se recomienda reducción de la dosis y monitoreo de la concentración de desipramina.

**Loperamida:** Un estudio de interacción farmacodinámica en voluntarios sanos demostró que la administración de loperamida y APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis, no produce ningún cambio relevante desde el punto de vista clínico en la respuesta respiratoria a dióxido de carbono. El análisis farmacocinético demostró que el ABC y C<sub>max</sub> de loperamida se reducen en 51% y 61%, respectivamente, y la C<sub>min</sub> de tipranavir en un 26%. Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios.



**Tadalafil:** El uso concomitante de APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a bajas dosis, y tadalafil, resulta en un incremento de 2.3 veces en tadalafil ante la primera dosis de APTIVUS®/ritonavir, y sin cambios en tadalafil con el estado estable de APTIVUS®/ritonavir. Si tadalafil es usado dentro de los primeros días del tratamiento de APTIVUS®/ritonavir, se debe elegir la menor dosis de tadalafil. Sin embargo, luego de 7-10 días de tratamiento con APTIVUS®/ritonavir cuando se llega al estado estable de tipranavir y ritonavir, la dosis de tadalafil puede ser incrementada, si es clínicamente necesario.

**Digoxina:** APTIVUS®, co-administrado con dosis bajas de ritonavir, puede duplicar la exposición a digoxina administrada por vía oral en una primera dosis, mientras que el efecto neto en el estado estable consiste más bien en una ligera disminución de la exposición a digoxina. Se recomienda el monitoreo de las concentraciones séricas de digoxina hasta conseguir el estado de equilibrio.

**Antiácidos:** Cuando APTIVUS®, co-administrado con dosis bajas de ritonavir, fue co-administrado con 20 ml de un antiácido líquido con base de aluminio y magnesio, el ABC de 12 hs, la  $C_{máx}$  y la  $C_{mín}$  de tipranavir se redujeron en un 25-29%. Las administraciones de APTIVUS®, co-administrado con dosis bajas de ritonavir, y antiácidos deben estar separadas por un intervalo de tiempo de al menos dos horas.

#### REACCIONES ADVERSAS:

APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis, se ha estudiado en estudios clínicos en más de 6300 adultos HIV positivos como tratamiento combinado. Más de 900 adultos en estudios clínicos formales, incluyendo 541 en los estudios principales RESIST-1 y RESIST-2 de Fase III, han recibido tratamiento con 500 mg/200 mg dos veces al día durante por lo menos 48 semanas.

En RESIST-1 y RESIST-2 en la rama de APTIVUS®/ritonavir, los eventos adversos más frecuentes fueron diarrea, náuseas, cefalea, fiebre, vómitos, fatiga y dolor abdominal. Los eventos adversos que conducen a discontinuación (a las 48 semanas por el cálculo de Kaplan-Meir), se informaron en un 13.3% de los pacientes tratados con APTIVUS®/ritonavir, y 10.8% de los pacientes en la rama comparadora.

Las siguientes características de seguridad clínica (hepatotoxicidad, hiperlipemia, acontecimientos hemorrágicos, exantema) fueron observadas con mayor frecuencia entre pacientes tratados APTIVUS®/ritonavir comparados con la rama de pacientes tratados con los comparadores en los estudios RESIST.

**Hepatotoxicidad:** La frecuencia de alteración de las enzimas hepáticas AST y/o ALT grado 3 o 4 fue más alta en los pacientes tratados con APTIVUS®/ritonavir en comparación con los pacientes de la rama comparadora. Un análisis multivariado evidenció que niveles basales de AST y ALT por encima de DAIDS grado 1 y coinfección con hepatitis B o C fueron factores de riesgo para estas elevaciones. La mayoría de los pacientes pudieron continuar el tratamiento con APTIVUS®/ritonavir.

**Hiperlipemia:** Las elevaciones de los triglicéridos y del colesterol grado 3 o 4, ocurrieron más frecuentemente en pacientes de la rama tratados con APTIVUS®/ritonavir que los pacientes de





5307  
la rama comparadora. A las 48 semanas, estas tasas fueron del 25,2% de los pacientes en el grupo tratado con APTIVUS ®/ritonavir, y del 15,5% en el grupo comparador.

Las reacciones adversas clínicamente significativas de cualquier intensidad (Grados 1-4) en todos los ensayos de Fase II y Fase III de pacientes adultos tratados con la dosis de 500 mg/200 mg de tipranavir/ritonavir dos veces al día (n=1397) están listadas a continuación por clase de sistema de órganos.

Trastornos de la sangre y del sistema linfático:  
neutropenia, anemia, trombocitopenia.

Trastornos del sistema inmune:  
hipersensibilidad.

Trastornos del metabolismo y la nutrición:  
hipertrigliceridemia, hiperlipemia, disminución del apetito, disminución de peso hiperamilasemia, hipercolesterolemia, diabetes mellitus, hiperglucemia, deshidratación, consunción facial.

Trastornos psiquiátricos:  
insomnio, trastorno del sueño.

Trastornos del sistema nervioso:  
dolor de cabeza, hemorragia intracraneal, mareo, neuropatía periférica, somnolencia.

Trastornos respiratorios, torácicos y del mediastino:  
disnea.

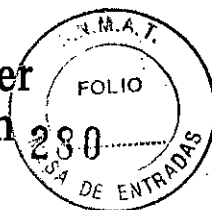
Trastornos gastrointestinales:  
diarrea, náuseas, vómitos, flatulencia, dolor abdominal, distensión abdominal, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, pancreatitis, aumento de lipasa.

Trastornos hepatobiliares:  
enzimas hepáticas elevadas, pruebas de función hepática anormales, hepatitis tóxica, insuficiencia hepática (incluyendo evolución fatal), hepatitis, esteatosis hepática, hiperbilirrubinemia.

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:  
erupción cutánea, prurito, lipohipertrofia, exantema, lipoatrofia, lipodistrofia adquirida.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo:  
mialgia, espasmo muscular.

Trastornos renales y urinarios:  
insuficiencia renal.



5384

Trastornos generales y del sitio de administración:  
Fatiga, pirexia, enfermedad simil influenza, malestar.

Se observó reactivación de las infecciones por virus herpes simplex y varicela zoster en los estudios RESIST

Anormalidades de Laboratorio: Las frecuencias de anomalías marcadas de laboratorio clínico (Grado 3 o 4) informadas en por lo menos 2 % en los pacientes tratados en la rama APTIVUS®/ritonavir de los estudios de fase III (RESIST 1 y 2) luego de 48 semanas, fueron: aumento de AST (6.1%), aumento de ALT (9.6%), aumento de amilasa (6%), aumento de colesterol (4.2 %), aumento de triglicéridos (24.9%) y reducción de los recuentos de glóbulos blancos (5.7%).

En los estudios clínicos RESIST-1 Y RESIST-2 que se extendieron por 96 semanas, la proporción de pacientes que desarrollaron elevaciones continuas de AST y/o ALT grado 2/4 fue de 26% a la semana 48 y 29.3% a la semana 96 con APTIVUS®/ritonavir, y 13.7% a la semana 48 y 14.6% a la semana 96 en la rama comparadora de inhibidor de proteasa/ritonavir, mostrando que el riesgo de desarrollar elevación de transaminasas durante el segundo año de tratamiento, es menor que durante el primero. Las elevaciones grado 3/4 de AST y/o ALT con APTIVUS® co-administrado con ritonavir a bajas dosis, continuaron incrementándose desde 10% en la semana 48 a 14.7% a la semana 96, y para el comparador inhibidor de proteasa/ritonavir desde 3.4% en la semana 48 a 4.5% en la semana 96.

#### **Evaluación del ECG**

Prolongación de QT: APTIVUS®/ritonavir a dosis terapéuticas no prolonga el intervalo QTc ni induce prolongación de QT. APTIVUS®/ritonavir a dosis terapéuticas no induce efectos clínicamente relevantes sobre el ECG.

#### **Pediátrico**

APTIVUS®, coadministrado con ritonavir a dosis bajas, ha sido estudiado en 115 pacientes pediátricos infectados por HIV de 2 a 18 años de edad en el estudio clínico 1182.14. Durante las primeras 48 semanas de tratamiento, se randomizaron 58 pacientes pediátricos a tipranavir/ritonavir en dosis de 290 mg/m<sup>2</sup>/115mg/m<sup>2</sup> dos veces por día y 57 pacientes a dosis de tipranavir/ritonavir de 375 mg/m<sup>2</sup>/150 mg/m<sup>2</sup> dos veces al día. Todos los pacientes pediátricos a excepción de tres tenían experiencia previa a tratamiento.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron similares a las descritas en adultos y la frecuencia de la mayoría de las reacciones adversas tendieron a ser menores en los pacientes pediátricos. Las erupciones cutáneas y los vómitos fueron más frecuentes en los pacientes pediátricos en comparación con los adultos.

Las anomalías de laboratorio resultantes del tratamiento más frecuentes fueron similares a las observadas en adultos.



5384

**SOBREDOSIFICACION:**

No existe un antídoto conocido para la sobredosis con tipranavir. El tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas de soporte generales.

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. (011)-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. (011)-4300-2115, Htal. Fernández tel. (011)-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. (011) 4658-7777/4654-6648."

**CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:**

APTIVUS® cápsulas blandas debe almacenarse en la heladera a 2° - 8° C antes de la apertura del frasco. Una vez abierto, las cápsulas blandas pueden almacenarse a 25° C, permitiéndose un rango entre 15° y 30° C. Luego de la fecha de apertura, las cápsulas blandas deben utilizarse dentro de los siguientes 60 días.

**PRESENTACION:**

Envases conteniendo 120 cápsulas de gelatina blandas de 250 mg.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 52.830

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Ingelheim am Rhein, Alemania.

Fabricado por:

Catalent Pharma Solutions LLC, 2725 Scherer Drive, St. Petersburg, Florida. EEUU.

Acondicionado por:

Boehringer Ingelheim Roxane Inc., Wilson Road 1809, Columbus, Ohio. EEUU.

Importado por:

**BOEHRINGER INGELHEIM S.A.**

Juana Azurduy 1534, C.A.B.A.

Tel.: (011)-4704-8333

Directora Técnica: Valeria Mauro, Farmacéutica.

**NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

**Fecha de última revisión:**



<b>INFORMACION AL PACIENTE</b>	538
--------------------------------	-----

**Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar este medicamento, porque contiene información importante para usted.**

- **Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.**
- **Si tiene alguna duda, consulte por favor a su médico o farmacéutico.**
- **Este medicamento se le ha recetado solamente a usted, y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.**
- **Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.**

**APTIVUS®**  
**TIPRANA VIR**

Cápsulas blandas 250 mg

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

**Cada cápsula blanda contiene:**

Tipranavir

250 mg

En un excipiente de ricinoleato de macrogolglicerol, etanol (0,1 g/cápsula), mono/diglicéridos de ácido caprílico/cáprico, propilenglicol, agua purificada, trometamina, y propilgalato, cápsula de gelatina, c.s.p.

**1. Qué es Aptivus y para qué se utiliza**

Aptivus pertenece a un grupo de medicamentos llamados inhibidores de proteasa y se utiliza en el tratamiento de la infección por el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH). Aptivus es un inhibidor de la enzima proteasa del VIH, que el VIH necesita para multiplicarse. Mediante la inhibición la enzima proteasa, Aptivus ayuda a controlar la infección por VIH. Aptivus debe tomarse junto con:

- dosis bajas de ritonavir (que ayuda a Aptivus a alcanzar un nivel suficientemente alto en su sangre)
- otros medicamentos para el tratamiento del VIH. Su médico decidirá qué otros medicamentos debe tomar. Ello dependerá de, por ejemplo:
- qué otros medicamentos ya ha tomado para el tratamiento del VIH
- a qué medicamentos es resistente su VIH. Si su VIH es resistente a algunos medicamentos utilizados en el tratamiento del VIH, esto significa que el medicamento no funcionará tan bien.

Aptivus se utiliza específicamente para el tratamiento del VIH que es resistente a la mayoría de los otros inhibidores de proteasa. Antes de iniciar el tratamiento, su médico habrá tomado muestras de sangre para comprobar la resistencia de su VIH. Estas pruebas habrán confirmado que el VIH de su sangre es resistente a la mayoría de los otros inhibidores de proteasa. El tratamiento con Aptivus es por lo tanto adecuado para



5384

usted. No debe utilizar Aptivus si nunca ha recibido tratamiento con antirretrovirales o hay disponibles otras opciones con antirretrovirales.

Las cápsulas blandas de Aptivus están indicadas para:

- adolescentes de 12 años o mayores
- adulto

## 2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Aptivus

Debe tomar Aptivus en asociación con dosis bajas de ritonavir y otros medicamentos antirretrovirales. Por lo tanto, es importante que usted también conozca estos medicamentos.

Por lo tanto, debe leer detenidamente los prospectos de ritonavir y sus otros medicamentos antirretrovirales. Si tiene cualquier otra pregunta sobre ritonavir o los otros medicamentos que se le han recetado, consulte con su médico o farmacéutico.

No tome Aptivus

- si es alérgico a tipranavir o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.
- si tiene problemas en el hígado de moderados a graves. Su médico tomará muestras de sangre para comprobar el funcionamiento de su hígado (su función hepática). En base a su función hepática puede tener que retrasar o interrumpir el tratamiento con Aptivus.
- si está actualmente tomando medicamentos que contengan:
  - rifampicina (utilizada para tratar la tuberculosis)
  - cisaprida (utilizada para tratar los problemas de estómago)
  - pimozida, sertindol, quetiapina (utilizados para tratar la esquizofrenia)
  - triazolam o midazolam oral (tomados por la boca). Estos medicamentos se utilizan para tratar la ansiedad o los trastornos del sueño
  - derivados ergóticos (utilizados para tratar los dolores de cabeza)
  - astemizol o terfenadina (utilizados para tratar las alergias o la fiebre del heno)
  - simvastatina o lovastatina (utilizados para disminuir el colesterol en sangre)
  - amiodarona, bepridil, flecainida, propafenona o quinidina (utilizados para tratar los trastornos cardíacos)
  - metoprolol (utilizado para tratar la insuficiencia cardíaca)
  - alfuzosina y sildenafil (cuando se utilizan para tratar un trastorno raro de los vasos sanguíneos caracterizado por un aumento de la presión en la arteria pulmonar).

No tome productos que contengan hipérico (*Hypericum perforatum*; una planta para la depresión).

Éste puede impedir que Aptivus actúe de forma adecuada.

## Advertencias y precauciones

Consulte a su médico o farmacéutico antes de empezar a tomar Aptivus.  
Informe a su médico si tiene:



- hemofilia del tipo A o B
- diabetes
- enfermedad del hígado.

Si tiene:

- resultados altos en las pruebas de función hepática
- infección por hepatitis B o C

presenta un alto riesgo de daño hepático grave y potencialmente mortal mientras tome tratamiento antirretroviral en general, incluyendo Aptivus. Su médico controlará el funcionamiento de su hígado mediante análisis de sangre antes y durante el tratamiento con Aptivus. Si tiene una enfermedad del hígado o hepatitis su médico decidirá si necesita realizar análisis adicionales. Debe informar a su médico lo antes posible si nota signos o síntomas de hepatitis:

- fiebre
- malestar (no sentirse bien en general)
- náuseas (malestar de estómago)
- vómitos
- dolor abdominal
- cansancio
- ictericia (coloración amarillenta de la piel y los globos oculares)

#### **Aptivus no cura la infección por VIH:**

Debe saber que puede continuar desarrollando infecciones y otras enfermedades asociadas con la enfermedad del VIH. Por lo tanto, debe permanecer en contacto con su médico de forma regular.

Además, debe saber que cuando toma Aptivus todavía existe riesgo de contagio del VIH a otras personas a través de la sangre o contacto sexual. Por lo tanto, debe continuar utilizando las precauciones adecuadas para evitar el contagio del VIH. Por ejemplo, debe utilizar preservativos y no dar el pecho ni donar sangre.

#### **Erupciones:**

En aproximadamente 1 de cada 10 pacientes en tratamiento con Aptivus se han notificado erupciones de leves a moderadas, incluyendo entre ellas:

- ronchas
- erupción con pequeñas manchas rojas, planas o con elevación
- sensibilidad al sol

Algunos pacientes que tuvieron erupciones también presentaron:

- dolor de las articulaciones o rigidez
- opresión en la garganta
- picor generalizado

En pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado puede producirse una redistribución, una acumulación o una pérdida de grasa corporal. Contacte con su médico si observa cambios en la grasa corporal.



5384

Su médico puede decidir controlar sus niveles de lípidos (grasa) en sangre antes y durante el tratamiento con Aptivus.

En algunos pacientes con infección por VIH (SIDA) avanzada y antecedentes de infección oportunista pueden aparecer signos y síntomas de inflamación de infecciones previas poco después de iniciar el tratamiento anti-VIH. Se cree que estos síntomas son debidos a una mejoría en la respuesta inmune del organismo, permitiéndole combatir infecciones que estaban presentes sin ningún síntoma aparente. Si observa cualquier síntoma de infección informe a su médico inmediatamente.

Además de las infecciones oportunistas, también pueden aparecer trastornos autoinmunitarios (una afección que ocurre cuando el sistema inmunitario ataca tejido corporal sano) después de que usted haya empezado a tomar medicamentos para el tratamiento de su infección por VIH. Los trastornos autoinmunitarios pueden aparecer muchos meses después del inicio del tratamiento. Si usted observa cualquier síntoma de infección u otros síntomas como por ejemplo debilidad muscular, debilidad que empieza en las manos y pies y que asciende hacia el tronco del cuerpo, palpitaciones, temblor o hiperactividad, informe a su médico inmediatamente para recibir el tratamiento necesario.

Informe a su médico si experimenta desmayo o una sensación de latidos anormales del corazón.

Aptivus en combinación con dosis bajas de ritonavir puede provocar cambios en su ritmo cardíaco y en la actividad eléctrica de su corazón. Estos cambios pueden verse en un ECG (electrocardiograma).

**Problemas óseos:** Algunos pacientes que reciben tratamiento antirretroviral combinado pueden desarrollar una enfermedad de los huesos llamada osteonecrosis (muerte de tejido óseo provocada por la pérdida de aporte de sangre al hueso). Entre los numerosos factores de riesgo para desarrollar esta enfermedad se encuentran la duración del tratamiento antirretroviral combinado, el uso de corticosteroides, el consumo de alcohol, la inmunodepresión grave y el índice de masa corporal elevado. Los síntomas de la osteonecrosis son: rigidez en las articulaciones, dolor y molestias especialmente en cadera, rodilla y hombro, y dificultad de movimiento. Si nota cualquiera de estos síntomas, comuníquese a su médico.

### Niños y adolescentes

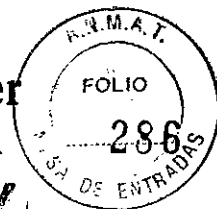
No debe utilizarse Aptivus cápsulas blandas en niños menores de 12 años.

### Pacientes de edad avanzada

Si usted tiene más de 65 años su doctor tomará las precauciones necesarias al prescribirle Aptivus cápsulas blandas y controlará cuidadosamente su tratamiento.

### Uso de Aptivus con otros medicamentos

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando, ha utilizado recientemente o podría tener que utilizar cualquier otro medicamento.



Esto es muy importante. Si utiliza otros medicamentos a la vez que Aptivus y ritonavir, esto puede aumentar o disminuir el efecto de dichos medicamentos. Estos efectos se llaman interacciones y pueden provocar efectos adversos graves, o impedir el control adecuado de otras enfermedades que pueda tener.

Interacciones con otros medicamentos para el tratamiento del VIH:

- Abacavir y zidovudina. Pertenecen a una clase de medicamentos utilizados en el tratamiento del

VIH y que se llaman inhibidores de la transcriptasa inversa análogos de nucleósidos (INTIs). Su médico sólo le recetará abacavir y zidovudina si no puede tomar otros INTIs.

- Aparte de eso, puede utilizar Aptivus, junto con ritonavir, con otros medicamentos antiretrovirales, incluyendo:

- estavudina
- lamivudina
- emtricitabina
- tenofovir

- didanosina: Si está tomando comprimidos de didanosina con recubrimiento entérico, debe tomarlos al menos dos horas antes o después de Aptivus

- efavirenz
- nevirapina
- Etravirina
- Rilpivirina
- raltegravir.

- Inhibidores de la Proteasa (IPs): El uso de Aptivus puede provocar disminuciones importantes de los niveles en sangre de otros inhibidores de la proteasa de VIH. Por ejemplo, los niveles de los inhibidores de la proteasa amprenavir, atazanavir, lopinavir y saquinavir se verán disminuidos.

El uso de Aptivus con atazanavir puede aumentar mucho los niveles en sangre de Aptivus y ritonavir.

Su médico considerará detenidamente si debe tratarle con combinaciones de Aptivus e inhibidores de proteasa.

Otros medicamentos con los que puede interaccionar Aptivus:

- anticonceptivos orales/ terapia de reemplazo hormonal (TRH): Si está utilizando la píldora anticonceptiva para evitar el embarazo, debe utilizar un método anticonceptivo adicional o diferente (p. ej. una barrera contraceptiva como los preservativos). En general no se recomienda utilizar Aptivus con ritonavir, junto con anticonceptivos orales o terapia de reemplazo hormonal (TRH). Debe consultar con su médico si desea seguir tomando anticonceptivos orales o TRH. Si utiliza anticonceptivos orales o TRH tiene un mayor riesgo de presentar una erupción en la piel mientras esté tomando Aptivus. Si apareciera una erupción, ésta es normalmente de leve a moderada. Debe consultar con su médico ya que podría necesitar interrumpir temporalmente o bien el tratamiento con Aptivus o bien el tratamiento con anticonceptivos orales o TRH

- carbamazepina, fenobarbital y fenitoína (utilizados en el tratamiento de la epilepsia).

Éstos podrían disminuir la eficacia de Aptivus





5304

- Antipsicóticos (Pimozida, sertindol y quetiapina)
- sildenafil, tadalafil (medicamento utilizado para obtener y mantener una erección). Los efectos de sildenafil, tadalafil pueden verse aumentados si se utilizan junto con Aptivus.
- omeprazol, esomeprazol, lansoprazol, pantoprazol, rabeprazol (inhibidores de la bomba de protones, utilizados para disminuir la producción de ácido gástrico)
- metronidazol
- Cobicistat
- Valaciclovir
- Agentes contra el Virus de la Hepatitis C: Boceprevir, Telaprevir.
- disulfiram (utilizado para tratar la dependencia al alcohol)
- buprenorfina/naloxona (medicamentos utilizados para tratar el dolor intenso)
- ciclosporina, tacrolimus, sirolimus (utilizados para prevenir el rechazo de órganos (para suprimir el sistema inmune))
- warfarina (utilizada para tratar y prevenir la trombosis)
- digoxina (utilizada para tratar las arritmias del corazón y la insuficiencia cardíaca)
- medicamentos antifúngicos incluyendo fluconazol, itraconazol, ketoconazol o voriconazol.

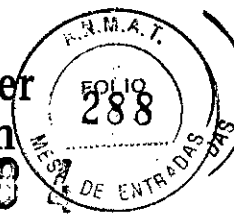
No se recomiendan los siguientes medicamentos:

- fluticasona (utilizada para el tratamiento del asma)
- atorvastatina (utilizada para disminuir el colesterol en sangre).
- salmeterol (utilizado para conseguir un control del asma a largo plazo y para la prevención del broncoespasmo con EPOC).
- colchicina (utilizada para tratar los ataques de gota – se debe hacer un ajuste de dosis en la colchicina)
- bosentán (utilizado para tratar la hipertensión arterial pulmonar)
- halofantrina o lumefantrina (utilizados para tratar la malaria)
- tolterodina (utilizada para tratar la vejiga hiperactiva (con síntomas de frecuencia urinaria, necesidad imperiosa de orinar o incontinencia de urgencia)).

Aptivus puede producir una pérdida de eficacia de algunos medicamentos, incluyendo entre ellos:

- metadona, meperidina (petidina), utilizados como sustitutos de la morfina
- Su médico puede tener que aumentar o disminuir la dosis de otros medicamentos que esté tomando junto con Aptivus, como por ejemplo:
- rifabutina y claritromicina (antibióticos)
  - teofilina (utilizada para el tratamiento del asma)
  - desipramina, trazodona y bupropión (utilizados para el tratamiento de la depresión; bupropión también se utiliza para dejar de fumar)
  - midazolam (administrado en inyección); midazolam es un sedante utilizado en el tratamiento de la ansiedad y para ayudarle a dormir
  - rosuvastatina o pravastatina (utilizadas para disminuir el colesterol en sangre).

Si toma líquidos antiácidos a base de aluminio y magnesio (utilizados para tratar la dispepsia y el reflujo gastroesofágico), el intervalo de tiempo entre la toma de Aptivus y el antiácido debe ser como mínimo de dos horas.



Informe a su médico si está utilizando medicamentos como por ejemplo antiagregantes plaquetarios y anticoagulantes, o si está utilizando vitamina E. En estos casos su médico puede considerar necesarias ciertas medidas de precaución.

### **Embarazo, lactancia y fertilidad**

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento. Se desconoce si Aptivus puede utilizarse con seguridad durante el embarazo. No debe dar el pecho a su hijo porque es posible que su hijo se infecte con el VIH a través de la leche materna. Consultar también en la sección 2 el párrafo correspondiente a "anticonceptivos orales/terapia de reemplazo hormonal (TRH)".

Aptivus contiene cantidades muy pequeñas de alcohol.

### **Conducción y uso de máquinas**

Algunos de los efectos adversos de Aptivus podrían afectar su capacidad para conducir o manejar maquinaria (p. ej. mareo y somnolencia). Si le ocurre, no conduzca ni maneje maquinaria.

### **Aptivus cápsulas blandas contiene etanol**

Aptivus contiene un 7% de etanol en volumen (alcohol); esto es, hasta 400 mg por dosis diaria, equivalente a 8 ml de cerveza o menos de 4 ml de vino por dosis. Perjudicial para personas que padecen alcoholismo. Debe ser tenido en cuenta en mujeres embarazadas o lactantes, niños y en grupos de alto riesgo, como pacientes con enfermedades del hígado o epilepsia.

Aptivus también contiene aceite de ricino polioxietileno, el cual puede provocar molestias de estómago y diarrea.

Este medicamento contiene pequeñas cantidades de sorbitol. Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **3: Cómo tomar Aptivus**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico.

Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas. Debe tomar Aptivus junto con ritonavir.

Aptivus cápsulas blandas debe tomarse con alimentos.

La dosis recomendada para un adulto o adolescente de 12 años en adelante, es:

- 500 mg (dos cápsulas blandas de 250 mg) de Aptivus junto con
- 200 mg (dos cápsulas de 100 mg) de ritonavir dos veces al día y con alimentos.



Tome siempre este medicamento en asociación con otros medicamentos antirretrovirales. Debe seguir las instrucciones de estos medicamentos según los prospectos que se proporcionan.  
Debe continuar tomando Aptivus tanto tiempo como su médico le indique.

**Si toma más Aptivus del que debe**

Informe a su médico lo antes posible si toma una dosis de Aptivus superior a la recetada.

**Si olvidó tomar Aptivus**

Si olvida una dosis de Aptivus o ritonavir durante más de 5 horas, espere y tome la siguiente dosis de Aptivus y ritonavir a la hora habitual. Si olvida una dosis de Aptivus y/o ritonavir durante menos de 5 horas, tome la dosis olvidada inmediatamente. Después, tome la siguiente dosis de Aptivus y ritonavir a la hora habitual.  
No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas.

**Si interrumpe el tratamiento con Aptivus**

Se ha demostrado que tomar todas las dosis a las horas adecuadas:

- aumenta en gran medida la eficacia de sus medicamentos antirretrovirales combinados
- disminuye las posibilidades de que su VIH desarrolle resistencia a sus medicamentos antirretrovirales.

Por lo tanto, es importante que continúe tomando Aptivus correctamente tal y como se

ha descrito anteriormente. NO interrumpa su tratamiento con Aptivus a menos que su médico se lo indique.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

**4. Posibles efectos adversos**

Al igual que todos los medicamentos, Aptivus puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Puede ser difícil diferenciar entre:

- efectos adversos producidos por Aptivus,
- efectos adversos producidos por otros medicamentos que también está tomando
- complicaciones de la infección por VIH.

Por esta razón es muy importante que informe a su médico de cualquier cambio en su salud.

**Efectos adversos importantes asociados con Aptivus:**

- Anomalías de la función hepática
- Hepatitis e hígado graso
- Fallo del hígado. Puede producir la muerte
- Aumento de los niveles de bilirrubina en sangre (un producto de degradación de la hemoglobina)



5384

Debe informar a su médico si nota:

- Pérdida de apetito
- Náuseas (malestar de estómago)
- Vómitos y/o ictericia que pueden ser síntomas de alteración del funcionamiento del hígado
- Sangrado
- \*Sangrado en el cerebro. Esto puede producir incapacidad permanente o muerte, y ha sucedido en algunos pacientes tratados con Aptivus en ensayos clínicos. En la mayoría de estos pacientes el sangrado puede haber tenido otras causas. Por ejemplo, tenían otras enfermedades o estaban recibiendo otros medicamentos que pueden haber provocado el sangrado.

**Posibles efectos adversos:**

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

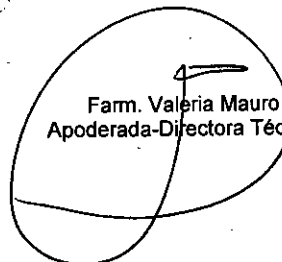
- Diarrea
- Náuseas (malestar de estómago)

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- Vómitos
- Dolor abdominal (dolor de barriga)
- Flatulencia
- Cansancio
- Dolor de cabeza
- Erupciones leves, p. ej. con ronchas o con pequeñas manchas rojas planas o con elevación
- Aumento de los niveles de lípidos (grasa) en sangre
- Deposiciones blandas
- Dispepsia

Poco frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas

- Disminución de los glóbulos blancos y rojos de la sangre
- Disminución de las plaquetas de la sangre
- Reacciones alérgicas (hipersensibilidad)
- Disminución del apetito
- Diabetes
- Aumento del azúcar en sangre
- Aumento de los niveles en sangre de colesterol
- Insomnio y otros trastornos del sueño
- Somnolencia
- Mareo
- Entumecimiento y/o hormigueo y/o dolor en los pies o manos
- Dificultad para respirar
- Reflujo gastroesofágico
- Inflamación del páncreas
- Inflamación de la piel
- Picazón





- Pérdida o aumento de grasa corporal y otros cambios en la distribución de grasa (ver más abajo)
  - Calambres musculares
  - Dolor muscular
  - Enfermedad del riñón
  - Síntomas parecidos a la gripe
  - Fiebre
  - Pérdida de peso
  - Aumento de los niveles en sangre de la enzima pancreática amilasa
  - Aumento de la actividad de las enzimas del hígado
  - Hepatitis con daño de las células del hígado debido a los efectos de una toxina
- Raros: pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas
- Fallo del hígado (incluyendo desenlace mortal)
  - Hepatitis
- Aumento de los niveles de bilirrubina en sangre (un producto de degradación de la hemoglobina)
- Deshidratación (cuando el cuerpo no tiene suficiente agua)
  - Adelgazamiento de la cara
  - Hemorragia intracraneal\* (ver arriba)
  - Aumento de los niveles en sangre de la enzima pancreática lipasa.

5384

#### Más información de posibles efectos adversos en relación al tratamiento antirretroviral combinado:

##### - Sangre

El tratamiento antirretroviral combinado también puede producir:

- Aumento del ácido láctico en sangre
- Aumento del azúcar en sangre. Puede disminuir el efecto de la insulina (utilizada por los diabéticos para disminuir el azúcar en sangre)
- Hipertrigliceridemia (aumento de los triglicéridos (grasa) en sangre)
- Hipercolesterolemia (aumento del colesterol en sangre).
- Sangrado
- Aumento del sangrado. Si tiene hemofilia del tipo A y B, puede padecer un aumento del sangrado. Esto puede presentarse en la piel o en las articulaciones. Si padece aumento del sangrado debe consultar a su médico inmediatamente.

El tratamiento antirretroviral combinado puede producir cambios en la forma del cuerpo debido a cambios en la distribución de la grasa. Éstos pueden incluir pérdida de grasa de las piernas, brazos y cara, incremento de la grasa en el abdomen (barriga) y en otros órganos internos, aumento de las mamas y bultos de grasa en la parte posterior del cuello ("joroba de búfalo"). Por el momento se desconocen la causa y los efectos a largo plazo de estas alteraciones.

#### Trastornos musculares

Ha habido notificaciones de dolor muscular, sensibilidad a la presión o debilidad. Éstas suceden particularmente cuando Aptivus u otros inhibidores de la proteasa se toman junto con análogos de



nucleósidos. En raras ocasiones estos trastornos musculares han sido graves, incluyendo rotura de tejido muscular (rabdomiólisis).

#### Otros efectos adversos en niños y adolescentes

Los efectos adversos más frecuentes fueron por lo general similares a los descritos en adultos. Los vómitos, las erupciones y la fiebre se observaron más frecuentemente en niños que en adultos.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

#### **SOBREDOSIFICACION:**

No existe un antídoto conocido para la sobredosis con tipranavir. El tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas de soporte generales.

"Ante esta eventualidad concurrir al hospital o comunicarse con los centros de toxicología: Htal. de Niños R. Gutiérrez tel. (011)-4962-6666/2247, Htal. P. de Elizalde tel. (011)-4300-2115, Htal. Fernández tel. (011)-4801-5555 y Htal. A. Posadas tel. (011) 4658-7777/4654-6648."

#### **CONDICIONES DE CONSERVACION Y ALMACENAMIENTO:**

APTIVUS® cápsulas blandas debe almacenarse en la heladera a 2° - 8° C antes de la apertura del frasco. Una vez abierto, las cápsulas blandas pueden almacenarse a 25° C, permitiéndose un rango entre 15° y 30° C. Luego de la fecha de apertura, las cápsulas blandas deben utilizarse dentro de los siguientes 60 días.

#### **PRESENTACION:**

Envases conteniendo 120 cápsulas de gelatina blandas de 250 mg.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N° 52.830

***"Ante cualquier inconveniente con el producto, el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT: <http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> O llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"***

***Para acceso a la información de prescripción médica completa ingresar a [http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones\\_net/applications/consultas/lomac/](http://www.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/applications/consultas/lomac/) "Listado Oficial de Medicamentos Actualmente Comercializados (LOMAC)" o bien contactar a Boehringer Ingelheim al teléfono (011)-4704-8333.***

Bajo licencia de:

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL

Fabricado por:

Catalent Pharma Solutions LLC, 2725 Scherer Drive, St. Petersburg, Florida. EEUU.

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.  
Todos los derechos reservados.

Farm. Valeria Mauro  
Apoderada-Directora Técnica

PROYECTO DE PROSPECTO

ORIGINAL



Boehringer  
Ingelheim



Acondicionado por:

Boehringer Ingelheim Roxane Inc., Wilson Road 1809, Columbus, Ohio. EEUU. **5381**

Importado por:

**BOEHRINGER INGELHEIM S.A.**

Juana Azurduy 1534, C.A.B.A.

Directora Técnica: Valeria Mauro, Farmacéutica.

Tel.: (011)-4704-8333

**NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Fecha de última revisión:

2014 Boehringer Ingelheim, Argentina.  
Todos los derechos reservados.

Farm. Valeria Mauro  
Apoderada-Directora Técnica