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

DISPOSICIÓN Nº 2645

BUENOS AIRES, 07 MAY 2013

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-020219-09-8 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 proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada APTIVUS / TIPRANAVIR, Forma farmacéutica y concentración: CÁPSULAS 250 mg, aprobada por Certificado Nº 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.

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 Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 704 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada APTIVUS / TIPRANAVIR, Forma farmacéutica y concentración: CAPSULAS 250 mg, aprobada por Certificado Nº 52.830 y Disposición Nº 1355/06, propiedad de la firma BOEHRINGER INGELHEIM S.A. representante en Argentina de BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, cuyos textos constan de fojas 626 a 703.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 1355/06 los prospectos autorizados por las fojas 626 a 651, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I 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 Nº 52.830 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 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 prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-020219-09-8

DISPOSICIÓN Nº 2645

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 2645 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 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 250 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 1355/06.-

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 2846/09.-	Prospectos de fs. 626 a 703, corresponde desglosar de fs. 626 a 651.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexado 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

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

BOEHRINGER INGELHEIM INTERNATIONAL GmbH, Titular del Certificado de Autorización Nº 52.830 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....07 MAY 2013.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-020219-09-8

DISPOSICIÓN Nº 2645

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

ORIGINAL

2645

Proyecto de Prospecto

Boehringer Ingelheim

A.N.M.A.T. FOLIO 626 Dirección de Evaluación de Medicamentos

APTIVUS®
TIPRANAVIR
Cápsulas 250 mg
VENTA BAJO RECETA INDUSTRIA ESTADOUNIDENSE

Cada cápsula 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.

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.

INDICACIONES
APTIVUS® cápsulas (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.
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

Farm. MARISA CARCIONE
APODERADA Y DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088

A.N.M.A.T. FOLIO 627 Dirección de Evaluación de Medicamentos

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®/ritomavir: 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^3, respectivamente, (rangos intercuartil de 66-285 y 53-280 células/mm^3); la mediana del ARN de VIH-1 basal en plasma fue de 4,79 y 4,8 $\log_{10}$ copias/ml, respectivamente (rangos intercuartil de 4,32-5.24 y 4.25-5.27 $\log_{10}$ 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 ($\log_{10}$ 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^3)	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 falta de eficacia	12.5 %	45.9 %
Rebote virológico	23.1 %	18.3 %
Respuesta virológica no confirmada	49.5 %	69.9 %
Discontinuó debido a algún evento adverso	8.7 %	4.7 %
Discontinuó 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

Farm. MARISA CARCIONE
APODERADA Y DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088

A.N.M.A.T. FOLIO 628 Dirección de Evaluación de Medicamentos

*** 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).

MARISA CARCIONE
APODERADA Y DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088

Tabla 1. Proporción de pacientes que llegaron a una respuesta al tratamiento a la semana 48 (descenso confirmado ≥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**[1]	
	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%
≥5	47%	15%	13%	13%
Todos los pacientes	61%	23%	29%	14%

[1] 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**[1]	
	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
≥5	-1.9	-0.6	-0.6	-0.4
Todos los pacientes	-2.0	-1.0	-1.0	-0.5

[1] Incluidos pacientes que no recibieron Enfuvirtide y aquéllos que fueron previamente tratados con y continuaron con Enfuvirtide

Farm. MARISA CARCIONE
APODERADA Y DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088

A.N.M.A.T. FOLIO 630

-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/m2/150 mg/m2 en comparación con 290 mg/m2/115mg/m2, más terapia optimizada de base que consistía en al menos dos drogas inhibitorias antirretrovirales no inhibidoras 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 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) log10 copias/mL y la mediana de recuento basal de CD4 fue 379 (rango 2 a 2578) células/mm3, 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 ≤ a 200 células/mm3, 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.

Farm. MARISA CARCIONE
APODERADA / DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088

A.N.M.A.T. FOLIO 631 Dirección de Evaluación de Medicamentos

A 48 semanas, 42.7% de los pacientes tuvieron una carga viral <400 copias/mL. La proporción de pacientes con carga viral < 400copias 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/m2/150mg/m2 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/m2/115 mg/m2. En la semana 48 para los grupos de dosis de 375mg/m2/150mg/m2 y 290 mg/m2/115 mg/m2, 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/mm3 y 100 células/mm3 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_{50}) que oscilan desde 0,03 hasta 0,07 µM (18-42 ng/ml). Tipranavir demostró actividad antirretrovial *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_{50} de la droga estaban dentro de un rango de 0.164- 1 µM y 0.233-0.522 µM 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 ≥ 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.

Farm. MARISA CARCIONE
APODERADA Y DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088

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 VHI-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.

Farm. MARISA CARCIONE
APODERADA Y DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088

A.N.M.A.T. FOLIO 633 Dirección de Especialidades Medicinales

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-glucoproteína 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 ($C_{máx}$) de 94.8 ± 22.8 uM en las pacientes mujeres (n=14) y 77.6 ± 16.6uM 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 ± 24.3 uM para las mujeres y 35.6 ± 16.7 en los hombres. El ABC de tipranavir con un intervalo de dosis de 12 horas fue un promedio de 851 ± 309 uM.h (CL= 1.15 l/h) para pacientes mujeres y 710 ± 207 uM.h (CL= 1.27 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 de APTIVUS® coadministradas con ritonavir en estado estable, no se observaron cambios clínicamente significativos en Cmax, Cp12h, 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 líquido conteniendo aluminio y magnesio, el ABC_{12h}, $C_{máx}$ 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% ± 0,006%; y pacientes VIH positivos 0,019% ± 0,076%). Las concentraciones plasmáticas totales de tipranavir para estas muestras variaron de 9 a 82 µM. 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.

Farm. MARISA CARCIONE
APODERADA Y DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088

El metabolismo de tipranavir en presencia de ritonavir en baja dosis es mínimo. En un estudio en humanos de ^{14}C-tipranavir (^{14}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 glucurónido de tipranavir.
Eliminación: La administración de ^{14}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 tipranavir fue de 43,9 μM para las mujeres y 31,1 μM 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.

Farm. MARISA CARCIONE
APODERADA Y DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088

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/m2/150mg/m2 dos veces por día fueron entre 46.9 y 61.3 µM. 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 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/m2, es decir 1 a 2 cápsulas de 250 mg, coadministrados con ritonavir 150mg/m2 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.

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, 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.

Farm. MARISA CARCIONE
APODERADA Y DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088

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 (amiodarona, bepridilo, flecainida, propafenona, quinidina), antihistamínicos (astemizol, terfenadina), derivados del ergot (dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina), agentes para motilidad gastrointestinal (cisaprida), neurolépticos (pimozida, sertindol), sedantes/hipnóticos (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)
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 (véase también 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 (véase también Interacciones).

ADVERTENCIAS y PRECAUCIONES:
APTIVUS® debe administrarse con ritonavir a baja dosis para asegurar su efecto terapéutico (ver Dosificación y 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 no se podrá administrar a niños menores de 12 años.

Farm. MARISA CARCIONE
APODERADA Y DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088

2645
A.N.M.A.T.
FOLIO
637
Dirección de Evaluación de Prod. Int.

Boehringer Ingelheim

Insuficiencia Hepática y Toxicidad:
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**.

Farm. MARISA CARCIONE
APODERADA Y DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088

Tratamiento en pacientes vírgenes de tratamiento (näive):
En un estudio realizado a pacientes sin tratamiento antirretroviral previo (pacientes näive), 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 naive, 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 de APTIVUS® más ritonavir en bajas dosis, y de pacientes pediátricos tratados con APTIVUS® cápsulas 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.

Farm. MARISA CARCIONE
APODERADA Y DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088

A.N.M.A.T. FOLIO 639 Dirección de Evaluación de Medicamentos

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 Reconstitución Inmune: Se ha informado síndrome de reconstitución 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 jiroveci (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

Farm. MARISA CARCIONE
APODERADA Y DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088

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 antiretroviral 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**.

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 rabdomiólisis. 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**).

Farm. MARISA CARCIONE
APODERADA Y DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088

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_{max}-). 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 de la 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.

Farm. MARISA CARCIONE
APODERADA Y DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088

Colchicina:
Se aconseja el ajuste del régimen de dosificación de colchicina en co-administración (ver sección "Interacciones").

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

APTIVUS® cápsulas 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.

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 amamanten 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 hay estudios específicos sobre la capacidad de conducir vehículos y usar maquinaria.

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.

Farm. MARISA CARCIONE
APODERADA Y DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088

M.S.A.L.M.A.T. FOLIO 643 Dirección de Evaluación de Productos Farmacéuticos

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

Abacavir: APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis, reduce el ABC de abacavir en aproximadamente 40%. La relevancia clínica de la 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.

Farm. MARISA CARCIONE
APODERADA Y DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088

A.N.M.A.T. FOLIO 644 Dirección de Evaluación de Productos

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 concentranción 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.

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 esta 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 tiprananvir 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.

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).

Farm. MARISA CARCIONE
APODERADA Y DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088

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: Tratamiento de ataques de gota: Co-administración de colchicina en pacientes tratados con APTIVUS/ritonavir: 0,6 mg (1 comprimido) x 1 dosis, seguido por 0,3 mg (medio comprimido) 1 hora más tarde. La dosis debe repetirse no antes de 3 días.

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, $C_{máx}$ o C_{min} de tipranavir. 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 $C_{máx}$ (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.

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.

Farm. MARISA CARCIONE
APODERADA Y DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088

A.N.M.A.T. FOLIO 646 Dirección Nacional de Productos Médicos

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.

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.

Anticonceptivos Orales/Estrógenos:
APTIVUS®, co-administrado con ritonavir a baja dosis, reduce el ABC y $C_{máx}$ 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).

MARCELA CARCIONE
APODERADA Y DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088

A.N.M.A.T. FOLIO 647 Dirección de Evaluación de Productos

Inhibidores de la Bomba de Protones:
Omeprazol: APTIVUS®, administrado conjuntamente con ritonavir en bajas dosis, disminuye el ABC y la $C_{máx}$ 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 Cmin de tipranavir se 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 Cmax 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.

Farm. MARISA CARCIONE
APODERADA Y DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088

A.N.M.A.T. FOLIO 648 Dirección de Evaluación de Medicamentos

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 $C_{máx}$ de loperamida se reducen en 51% y 61%, respectivamente, y la C_{min} 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_{min} 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.

Farm. MARISA CARCIONE
APODERADA Y DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088

M.A.T. FOLIO 649 Dirección de Evaluación de Productos

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 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, anorexia, 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, heces flojas, dispepsia, enfermedad de reflujo gastroesofágico, pancreatitis, aumento de lipasa.

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

Trastornos de la piel y el tejido subcutáneo:

Farm. MARISA CARCIONE
APODERADA Y DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088

erupción cutánea, prurito, lipohipertrofia, exantema, lipoatrofia, lipodistrofia adquirida.

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

Trastornos renales y urinarios:
insuficiencia renal.

Trastornos generales y del sitio de administración:
Fatiga, pirexia, enfermedad símil 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 anormalidades 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 cínicamente 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/m2/115mg/m2 dos veces por día y 57 pacientes a dosis de tipranavir/ritonavir de 375 mg/m2/150 mg/m2 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 descriptas 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 anormalidades de laboratorio resultantes del tratamiento más frecuentes fueron similares a las observadas en adultos.

MARISA CARCIONE
APODERADA Y DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088

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 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 de gelatina blandas de 250mg.

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:
Cardinal Health PTS, 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. tel. (011)-4704-8333
Av. del Libertador 7208, Buenos Aires.
Directora Técnica: Farm. Romina Farrú

NO DEJAR LOS MEDICAMENTOS AL ALCANCE DE LOS NIÑOS
Fecha de última revisión:

Farm. MARISA CARCIONE
APODERADA Y DIRECTORA TECNICA
M.N. 12.088