

CLAVES DEL información de prescripción

Estos puntos destacados no incluyen toda la información necesaria para usar tipranavir con seguridad y eficacia. Ver ficha técnica completa de tipranavir.

Aptivus® (tipranavir) cápsulas

Aptivus® (tipranavir) solución oral

Aprobación inicial en los Estados

Unidos: 2005

6

5.12 Los pacientes con hemofilia

5.13 Resistencia / Resistencia Cruz

REACCIONES ADVERSAS

6.1 Los ensayos clínicos en adultos

----- CAMBIOS mayor reciente -----

Dosificación y administración (2) 5/2010

Contraindicaciones, las interacciones medicamentosas (4.2) 4/2010

Advertencias y Precauciones, las interacciones medicamentosas (5.3) 4/2010

----- INDICACIONES Y USO -----

APTIVUS, un inhibidor de proteasa, co-administrado con ritonavir, está indicado para el tratamiento antirretroviral combinado de los pacientes infectados por VIH-1 que son el tratamiento experimentado y se infectaron con VIH-1 resistentes a más de un inhibidor de la proteasa (1)

- No utilice tipranavir / ritonavir en pacientes sin tratamiento previo (1)

----- DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN -----

- Adultos: 500 mg APTIVUS, coadministrado con 200 mg de ritonavir dos veces al día (2,1)
- Los pacientes pediátricos (edad de 2 a 18 años): La dosificación se basa en el peso corporal o área de superficie corporal que no exceda de dosis de adulto (2.2)
- APTIVUS tomada con cápsulas o solución de ritonavir puede tomarse con o sin comida (2)
- APTIVUS tomada con ritonavir comprimidos debe tomarse con las comidas (2)
- Almacenar las botellas sin abrir de APTIVUS cápsulas en el refrigerador (16)
- No congelar o refrigerar la solución oral de tipranavir (16)

----- FORMAS FARMACÉUTICAS Y

CONCENTRACIONES -----

Cápsulas: 250 mg (3)

Solución oral: 100 mg / ml (3)

----- Contraindicaciones -----

- Los pacientes con (clase B de Child-Pugh o C) moderada o grave insuficiencia hepática (4.1, 5.1)
- Uso con medicamentos altamente dependiente de CYP 3A para el despacho o son inductores de CYP 3A potentes (4.2, 5.3, 7)

Información completa: CONTENIDO *

ADVERTENCIA: HEPATOTOXICIDAD y hemorragia intracraneal

1 INDICACIONES Y USO

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

2.1 adultos

2.2 Los pacientes pediátricos (de 2 a 18 años)

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

4 Contraindicaciones

4.1 Deterioro hepático

4.2 Interacciones con la drogas

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

5.1 Insuficiencia hepática y toxicidad

5.2 Hemorragia intracraneal

5.3 Interacciones con la drogas

5.4 Efectos sobre la agregación de plaquetas y la coagulación

5.5 Consumo de vitamina E

5.6 Erupción

5.7 sulfá alérgicos

5.8 Diabetes Mellitus / Hiperglucemia

5.9 Síndrome de reconstitución inmune

5.10 La redistribución de grasa

5.11 Los lípidos elevados

ID Referencia:

----- Y ADVERTENCIAS PRECAUCIONES -----

- Insuficiencia hepática: Suspender en busca de signos y síntomas de la hepatitis clínica o elevaciones asintomáticas de ALT / AST > 10 veces el LSN o elevaciones asintomáticas de ALT / AST 5-10 veces ULN con aumentos concomitantes en la bilirrubina total. Monitorear pruebas de función hepática antes de la terapia y con frecuencia a partir de entonces. (5,1)
- La hemorragia intracraneal / la agregación plaquetaria y la coagulación: utilizar con precaución en pacientes con riesgo de aumento del riesgo de hemorragia (5,2, 5,4)

Ver ficha técnica y etiquetado actualizado en el envase con fita

- **ADVERTENCIA: HEPATO TOXICIDAD y hemorragia** para reducir el riesgo de reacciones adversas graves o que amenazan la vida (5,3)
- **hepatitis clínica y descompensación hepática incluyendo algunas muertes. vigilancia adicional se justifica en pacientes con hepatitis crónica o enfermedad de hepatitis (5,1)**
- **Riesgo de Síndrome de Intoxicación por drogas se produce una reacción severa de la piel o se sospecha. (5,6) Utilizar con precaución en pacientes con alergia conocida a sulfonamidas. (5,7)**

- Los pacientes pueden desarrollar nueva aparición o exacerbaciones de la diabetes mellitus, hiperglucemia (5,8), síndrome de reconstitución inmune (5.9), la redistribución / acumulación de grasa corporal (5.10), y lípidos elevados. (5,11) Monitor de colesterol y triglicéridos antes de la terapia y periódicamente después.
- Hemofilia: hemorragia espontánea puede ocurrir, y el factor VIII adicional puede ser necesario (5.12)

----- REACCIONES ADVERSAS -----

- En los adultos las reacciones adversas más frecuentes (incidencia > 4%) fueron diarrea, náuseas, pirexia, vómitos, fatiga, dolor de cabeza, y dolor abdominal (6,1)
- En pacientes pediátricos (edad de 2 a 18 años), las reacciones adversas más frecuentes fueron generalmente similares a los observados en adultos. Sin embargo, la erupción fue más frecuente en los pacientes pediátricos que en los adultos. (6,2)

Para notificar las reacciones adversas sospechaba, en contacto con Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. al (800) 542-6257 o (800) 459-9906 TTY, o FDA al 1-800-FDA-1088 o www.fda.gov/medwatch.

----- FÁRMACO INTERACCIONES -----

La coadministración de APTIVUS puede alterar las concentraciones de otros fármacos y otros medicamentos pueden alterar la concentración de tipranavir. El potencial para las interacciones fármaco-fármaco debe ser considerado antes de y durante la terapia. (4.2, 5.3, 7)

----- Uso en poblaciones específicas -----

El riesgo-beneficio no ha sido establecida en pacientes pediátricos <2 años de edad (8.4)

Ver 17 para obtener INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN AL PACIENTE y la FDA aprobada etiqueta para el paciente.

Revisado: 4/2011

- 6.2 Los ensayos clínicos en pacientes pediátricos
- 7 **INTERACCIONES CON LA DROGAS**
 - 7.1 Posibilidad de APTIVUS / ritonavir afecte a otros Drugs
 - 7.2 Potencial para Otras Drogas que Afectan Tipranavir
- 8 **USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**
 - 8.1 El embarazo
 - 8.3 Madres lactantes
 - 8.4 uso pediátrico
 - 8.5 uso geriátrico
 - 8.6 Deterioro hepático
- 10 **SOBREDOSIS**
- 11 **DESCRIPCIÓN**
- 12 **FARMACOLOGÍA CLÍNICA**
 - 12.1 Mecanismo de acción
 - 12.2 farmacodinámica
 - 12.3 farmacocinética
 - 12.4 Microbiología
- 13 **TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA**
 - 13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad
 - 13.2 Toxicología y / o farmacología animal de
- 14 **ESTUDIOS CLÍNICOS**

- 14.1 Los pacientes adultos
- 14.2 Los pacientes pediátricos

16 **PRESENTACIÓN / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN**
17 **INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE**

- 17.1 Insuficiencia hepática y toxicidad
- 17.2 Hemorragia intracraneal
- 17.3 Interacciones con la drogas

17.4 El uso de la vitamina E
17.5 Erupción
17.6 sulfa alérgicos
17.7 anticonceptivos

17.8 La redistribución de grasa
17.9 Administración

* Las secciones o subsecciones omitidas de la información de prescripción completa no se enumeran.

Información de prescripción completa

ADVERTENCIA: HEPATOTOXICIDAD y hemorragia intracraneal

hepatotoxicidad:

hepatitis clínica y descompensación hepática, incluyendo algunas muertes, se han reportado. vigilancia adicional se justifica en pacientes con hepatitis B crónica o co-infección de hepatitis C, ya que estos pacientes tienen un mayor riesgo de hepatotoxicidad[Ver Advertencias y precauciones (5.1)].

Hemorragia intracraneal:

Tanto mortales como no mortales hemorragia intracraneal se han reportado [Ver Advertencias y precauciones (5.2)].

1 INDICACIONES Y USO

APTIVUS, coadministrado con ritonavir, está indicado para el tratamiento antirretroviral combinado de VIH-1 en pacientes infectados que son tratamiento con experiencia e infectadas con VIH-1 resistentes a más de un inhibidor de la proteasa (PI).

Esta indicación se basa en el análisis de VIH-1 los niveles de ARN de plasma en dos estudios controlados de APTIVUS / ritonavir de 48 semanas de duración en adultos con experiencia de tratamiento y un estudio abierto de 48 semanas en pacientes pediátricos de 2 años a 18 años. Los estudios se realizaron adultos en clínicamente avanzada, 3-clase antirretroviral (NRTI, NNRTI, PI) adultos con experiencia en tratamiento con evidencia de VIH-1 de replicación pesar de la terapia antirretroviral en curso.

Los siguientes puntos deben ser considerados al iniciar el tratamiento con APTIVUS / ritonavir:

- No se recomienda el uso de APTIVUS / ritonavir en pacientes sin tratamiento previo [ver Advertencias y precauciones (5.1)].
- El uso de otros agentes activos con APTIVUS / ritonavir se asocia con una mayor probabilidad de respuesta al tratamiento [ver Farmacología clínica (12.4) y los estudios clínicos (14)].
- Genotípica o fenotípica pruebas y / o el historial de tratamiento deben guiar el uso de APTIVUS / ritonavir [ver Farmacología clínica (12.4)]. El número de mutaciones inhibidores de la proteasa primaria de referencia afecta la respuesta virológica a APTIVUS / ritonavir [ver Farmacología clínica (12.4)].
- Use precaución cuando se prescribe APTIVUS / ritonavir a pacientes con elevación de las transaminasas, hepatitis B o co-infección C o pacientes con insuficiencia hepática leve [ver Advertencias y precauciones (5.1)].
- pruebas de función hepática deben ser realizadas al inicio del tratamiento con APTIVUS / ritonavir y monitoreados con frecuencia durante la duración del tratamiento [ver Advertencias y precauciones (5.1)].
- El potencial de interacción fármaco-fármaco de APTIVUS / ritonavir cuando se administran conjuntamente con otros fármacos debe ser considerado antes de y durante APTIVUS uso / ritonavir [véase Contraindicaciones (4.2) y Interacciones farmacológicas (7)].
- Tenga precaución al prescribir tipranavir / ritonavir en pacientes que pueden estar en riesgo de aumento de sangrado o que están recibiendo medicamentos conocidos por aumentar el riesgo de sangrado [véase Advertencias y Precauciones (5.4)].
- El riesgo-beneficio de tipranavir / ritonavir no ha sido establecida en pacientes pediátricos <2 años de edad. No hay resultados de los estudios que demuestran el efecto de APTIVUS / ritonavir sobre la progresión clínica del VIH-1.

2 DOSIFICACIÓN Y ADMINISTRACIÓN

APTIVUS debe ser co-administrado con ritonavir para ejercer su efecto terapéutico. Si no se correctamente co-administrar APTIVUS con ritonavir resultará en niveles plasmáticos de tipranavir que será insuficiente para lograr el efecto antiviral deseado y alterará algunas interacciones entre medicamentos.

- APTIVUS administra conjuntamente con cápsulas o solución de ritonavir puede tomarse con o sin comida
- APTIVUS coadministrado con ritonavir comprimidos sólo debe tomarse con

las comidas [ver Farmacología clínica (12.3)]

APTIVUS se puede administrar ya sea como cápsulas o solución oral a cualquiera de pacientes pediátricos o adultos.

Debido a la necesidad de que la coadministración de tipranavir con ritonavir, por favor refiérase a la información de prescripción de ritonavir.

2.1 adultos

La dosis recomendada en adultos de APTIVUS es de 500 mg (dos cápsulas de 250 mg o 5 ml solución oral) administrados conjuntamente con 200 mg de ritonavir, dos veces al día.

2.2 Los pacientes pediátricos (de 2 a 18 años)

Los profesionales sanitarios deben prestar especial atención al cálculo preciso de la dosis de APTIVUS, la transcripción de la orden de medicamentos, la dispensación de la información y la dosificación de instrucciones para minimizar el riesgo de errores de medicación, sobredosis, y una dosis insuficiente.

Los médicos deben calcular la dosis apropiada de APTIVUS para cada niño individual basado en el peso corporal (kg) o área de superficie corporal (BSA, m²) y no debe exceder la dosis recomendada en adultos.

Antes de prescribir APTIVUS cápsulas de 250 mg, los niños deben ser evaluados para la capacidad de tragar cápsulas. Si un niño no es capaz de tragar una cápsula de APTIVUS, la formulación en solución oral APTIVUS debe ser prescrito.

La dosis pediátrica recomendada de APTIVUS es 14 mg / kg con 6 mg / kg de ritonavir (o 375 mg / m² co-administrado con ritonavir 150 mg / m²) tomado dos veces al día para no exceder una dosis máxima de APTIVUS 500 mg coadministrado con ritonavir 200 mg dos veces al día. Para los niños que desarrollan intolerancia o toxicidad y no puede continuar con APTIVUS 14 mg / kg con 6 mg / kg de ritonavir, los médicos pueden considerar disminuir la dosis a APTIVUS 12 mg / kg con 5 mg / kg de ritonavir (o APTIVUS 290 mg / m² co- administrado con 115 mg / m² ritonavir) dos veces al día siempre que su virus no es resistente a inhibidores de la proteasa múltiples [véase Reacciones adversas (6.2), Uso en poblaciones específicas (8.4), y Estudios clínicos (14.2)].

área de superficie corporal se puede calcular de la siguiente manera:

$$\text{Mosteller Fórmula: BSA (m}^2\text{)} = \sqrt{\frac{\text{Altura (cm)} \times \text{Wt (kg)}}{3600}}$$

3 FORMAS FARMACÉUTICAS Y CONCENTRACIONES

Cápsulas: 250 mg., cápsulas oblongas de color rosa impresos con TPV 250

Solución oral: 100 mg / ml, líquido transparente amarillo, viscoso con un sabor caramelo buttermint-mantequilla

4 Contraindicaciones

4.1 Deterioro hepático

APTIVUS está contraindicado en pacientes con moderada o grave (Child-Pugh Clase B o C, respectivamente) insuficiencia hepática [ver Advertencias y precauciones (5.1)].

4.2 Interacciones con la drogas

La coadministración de APTIVUS / ritonavir con fármacos que son altamente dependientes del CYP 3A para el despacho o son potentes inductores de CYP 3A están contraindicados (ver Tabla 1). Estas recomendaciones se basan tanto en estudios de interacción farmacológica o se predice interacciones debido a la magnitud esperada de la interacción y el potencial de los acontecimientos graves o pérdida de eficacia. Para obtener información acerca de las recomendaciones clínicas [véase Interacciones farmacológicas (7.2)].

Mesa 1 Drogas que están contraindicados con tipranavir coadministrado con		ritonavir
Clase de drogas	Fármacos dentro de la clase que son Contraindicado con APTIVUS Co-administrado con ritonavir	Comentarios clínicos:
Alfa antagonista 1-adrenoreceptor	alfuzosina	Potencialmente aumento de las concentraciones de alfuzosina puede resultar en hipotensión.
antiarrítmicos	La amiodarona, bepridil, flecainida, propafenona, quinidina	Potencial de reacciones graves y / o que amenazan la vida tales como arritmias cardíacas secundaria a los incrementos en plasma concentraciones de antiarrítmicos.
antimicrobianos	rifampicina	Puede conducir a la pérdida de respuesta virológica y posible resistencia a APTIVUS o a la clase de inhibidores de la proteasa o de otros co antirretroviral administrada agentes.
derivados de la ergotamina	Dihidroergotamina, ergonovina, ergotamina, metilergonovina	Potencial de toxicidad ergot aguda caracterizada por vasoespasmo periférico e isquemia de las extremidades y otros tejidos.
agente de motilidad GI	cisaprida	Potencial de arritmias cardíacas.
Productos a base de hierbas	La hierba de San Juan (<i>Hypericum perforatum</i>)	Puede conducir a la pérdida de la respuesta virológica y posible resistencia a la Tipranavir o a la clase de proteasa inhibidores.
inhibidores de la HMG CoA reductasa	Lovastatina, simvastatina	Potencial de miopatía, incluyendo rabdomiólisis.
neuroléptico	pimozida	Potencial de arritmias cardíacas.
inhibidores de la PDE-5	Sildenafil (Revatio) [para el tratamiento de hipertensión arterial pulmonar]	Una dosis segura y eficaz no se ha establecido cuando se usa con tipranavir / ritonavir. Hay una mayor posibilidad de eventos adversos sildenafil-asociado (que incluyen visual perturbaciones, hipotensión, erección prolongada, y síncope).
Sedantes / hipnóticos	midazolam oral, triazolam	Prolongado o aumento de la sedación o depresión respiratoria.

Debido a la necesidad de que la coadministración de tipranavir con ritonavir, por favor refiérase a la información de prescripción de ritonavir para una descripción de las contraindicaciones de ritonavir.

5 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Por favor, consulte la información de prescripción de ritonavir para obtener información adicional sobre las medidas de precaución.

5.1 Insuficiencia hepática y toxicidad

hepatitis clínica y descompensación hepática, incluyendo algunas muertes, se reportaron con APTIVUS coadministrado con 200 mg de ritonavir. Estos por lo general se han producido en los pacientes con enfermedad avanzada por VIH-1 que toman múltiples medicaciones concomitantes. Una relación causal con tipranavir / ritonavir no se pudo establecer.

Los médicos y pacientes deben estar atentos a la aparición de signos o síntomas de hepatitis, tales como fatiga, malestar general, anorexia, náuseas, ictericia, bilirrubinuria, heces acólicas, sensibilidad hepática o hepatomegalia. Los pacientes con signos o síntomas de hepatitis clínica deben interrumpir el tratamiento tipranavir / ritonavir y solicitar una evaluación médica.

Todos los pacientes deben ser seguidos muy de cerca con el seguimiento clínico y de laboratorio, especialmente aquellos con hepatitis B crónica o co-infección C, ya que estos pacientes tienen un mayor riesgo de hepatotoxicidad. pruebas de función hepática deben realizarse antes de iniciar el tratamiento con APTIVUS / ritonavir, y con frecuencia durante la duración del tratamiento.

Si se producen elevaciones asintomáticas en AST o ALT mayor que 10 veces el límite superior de lo normal, la terapia / ritonavir APTIVUS debe interrumpirse. Si elevaciones asintomáticas en AST o ALT entre 5 - se producen 10 veces el límite superior normal y el aumento de la bilirrubina total mayor de 2,5 veces el límite superior de lo normal, la terapia / ritonavir APTIVUS debe interrumpirse.

pacientes tratados previamente con hepatitis B crónica o co-infección de hepatitis C o transaminasas elevados están en riesgo de aproximadamente 2 veces para el desarrollo de Grado 3 o 4 elevaciones de transaminasas o descompensación hepática. En dos, aleatorizado y abierto grande, los ensayos clínicos controlados con un comparador activo (1182,12 y 1182,48) de pacientes tratados previamente, se observaron grado 3 y 4 aumentos en las transaminasas hepáticas en 10,3% (10,9 / 100 PEY) que reciben APTIVUS / ritonavir a través de la semana 48. En un estudio de pacientes sin tratamiento previo, el 20,3% (21/100 PEY) experimentaron Grado 3 o 4 elevaciones de transaminasas hepáticas mientras recibe APTIVUS / ritonavir 500 mg / 200 mg hasta la semana 48.

Tipranavir se metaboliza principalmente por el hígado. Se debe tener precaución cuando se administre APTIVUS / ritonavir a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), ya que las concentraciones de tipranavir pueden aumentarse [ver Farmacología clínica (12.3)].

5.2 Hemorragia intracraneal

APTIVUS, coadministrado con 200 mg de ritonavir, se ha asociado con informes de hemorragia intracraneal tanto fatal y no fatal (ICH). Muchos de estos pacientes tenían otras condiciones médicas o estaban recibiendo medicamentos concomitantes que puedan haber causado o contribuido a estos acontecimientos. No hay un patrón de los parámetros de coagulación anormales se ha observado en pacientes en general, o que precede al desarrollo de la ICH. Por lo tanto, la medición rutinaria de los parámetros de coagulación no está indicado actualmente en el tratamiento de los pacientes en APTIVUS.

5.3 Interacciones con la drogas

Véase la Tabla 1 para una lista de fármacos contraindicados con APTIVUS / ritonavir debido a potencialmente mortales eventos adversos, las interacciones

farmacológicas importantes, o debido a la pérdida de la actividad virológica [véase Contraindicaciones (4.2)]. Véase la Tabla 4 para una lista de otras interacciones de drogas potencialmente significativas establecidos y con APTIVUS / ritonavir.

5.4 Efectos sobre la agregación de plaquetas y la coagulación

Tipranavir / ritonavir debe utilizarse con precaución en pacientes que pueden estar en riesgo elevado de hemorragia por traumatismo, cirugía u otras condiciones médicas, o que están recibiendo medicamentos conocidos por aumentar el riesgo de sangrado, tales como agentes antiplaquetarios y anticoagulantes, o que están tomando altas dosis suplementarias de vitamina E.

En ratas, el tratamiento tipranavir solo indujo cambios dependientes de la dosis en los parámetros de coagulación, eventos y muerte de sangrado. La co-administración con vitamina E aumentó significativamente estos efectos [ver Toxicología no clínica (13.2)]. Sin embargo, los análisis de plasma almacenado de pacientes adultos tratados con APTIVUS cápsulas y pediátrica

los pacientes tratados con la solución oral de APTIVUS (que contiene un derivado de vitamina E) no mostraron ningún efecto de APTIVUS / ritonavir sobre la vitamina K factores de coagulación dependientes de (factor II y factor VII), Factor V, o en protrombina o tiempo de tromboplastina parcial activada.

En experimentos in vitro, se observó tipranavir para inhibir la agregación de plaquetas humanas en niveles consistentes con las exposiciones observadas en pacientes que reciben APTIVUS / ritonavir.

5.5 Consumo de vitamina E

Los pacientes que toman APTIVUS solución oral deben ser advertidos de no tomar suplementos de vitamina E mayor de un multivitamínico estándar como solución oral de APTIVUS contiene 116 UI / ml de vitamina E, que es más alta que la ingesta diaria de referencia (adultos de 30 UI, pediatría aproximadamente 10 UI).

5.6 Erupción

Sarpullido, incluyendo urticaria, erupción maculopapular, fotosensibilidad y posible, se ha reportado en los sujetos que recibieron tipranavir / ritonavir. En algunos casos, la erupción se acompaña de dolor en las articulaciones o rigidez, opresión en la garganta o prurito generalizado. En los ensayos clínicos controlados en adultos, se observó erupción cutánea (todos los grados, toda causalidad) en 10% de las mujeres y en 8% de los hombres que reciben APTIVUS / ritonavir a través de 48 semanas de tratamiento. El tiempo medio de aparición de la erupción fue de 53 días y la mediana de duración de la erupción fue de 22 días. La tasa de interrupción para la erupción en los ensayos clínicos fue del 0,5%. En un programa incontrolada compasivo uso (n = 3920), se reportaron casos de erupción, algunos de los cuales fueron graves, acompañados de mialgia, fiebre, eritema, descamación, y erosiones de la mucosa. En el ensayo clínico pediátrico, la frecuencia de exantema (todos los grados, toda causalidad) a través de 48 semanas de tratamiento fue de 21%. En general, la mayoría de los pacientes pediátricos tenido erupciones cutáneas leves y 5 (5%) tenían erupción moderada. Global de 3% de los pacientes pediátricos interrumpió el tratamiento con APTIVUS debido a la erupción cutánea y la tasa de interrupción para la erupción en pacientes pediátricos fue de 0,9%. Descontinuar e iniciar un tratamiento adecuado si la erupción severa de la piel.

5.7 sulfa alérgicos

APTIVUS debe utilizarse con precaución en pacientes con alergia conocida a sulfonamidas. Tipranavir contiene un resto sulfonamida. El potencial de sensibilidad cruzada entre los fármacos de la clase de sulfonamida y APTIVUS es desconocida.

5.8 Diabetes Mellitus / Hiperglucemia

Nuevos casos de diabetes mellitus, exacerbación de diabetes mellitus e hiperglucemia preexistente se han reportado durante la vigilancia posterior a la comercialización en el VIH-1 en pacientes infectados que reciben tratamiento con inhibidores de la proteasa. Algunos pacientes requirieron iniciación o ajustar la dosis de insulina o agentes hipoglucemiantes orales para el tratamiento de estos eventos. En algunos casos, se ha producido la cetoacidosis diabética. En aquellos pacientes que suspendieron el tratamiento con inhibidores de la proteasa, la hiperglucemia persistió en algunos casos.

Debido a que estos eventos han sido reportados voluntariamente durante la práctica clínica, las estimaciones de la frecuencia no se pueden hacer y no se ha establecido una relación causal entre el tratamiento con inhibidores de proteasa y estos eventos.

5.9 Síndrome de reconstitución inmune

Síndrome de reconstitución inmune ha sido reportado en pacientes tratados con terapia antirretroviral de combinación, incluyendo APTIVUS. Durante la fase inicial de la combinación de tratamiento antirretroviral, los pacientes cuyo sistema inmune responde pueden desarrollar una respuesta inflamatoria frente a infecciones oportunistas indolentes o residuales (tales como infección por Mycobacterium avium, citomegalovirus, neumonía por Pneumocystis jirovecii, tuberculosis, o la reactivación de herpes simple y herpes zóster), que pueden requerir evaluación y tratamiento.

5.10 La redistribución de grasa

La redistribución / acumulación de grasa corporal, incluyendo obesidad central, aumento de grasa dorso cervical (joroba de búfalo), adelgazamiento periférico, adelgazamiento facial, aumento de pecho, y la "aparición cushingoide" se han observado en pacientes que reciben terapia antirretroviral. El mecanismo y consecuencias a largo plazo de estos eventos son actualmente desconocidos. Una relación casual no ha sido establecida.

5.11 Los lípidos elevados

El tratamiento con APTIVUS coadministrado con 200 mg de ritonavir ha dado lugar a grandes aumentos en la concentración de colesterol total y triglicéridos [ver Reacciones adversas (6)]. Análisis de triglicéridos y colesterol se deben realizar antes de iniciar la terapia APTIVUS / ritonavir y a intervalos periódicos durante la terapia. trastornos lipídicos deben tratarse como clínicamente apropiado; teniendo en cuenta las posibles interacciones fármaco-fármaco [véase Interacciones farmacológicas (7.2)].

5.12 Los pacientes con hemofilia

Ha habido informes de aumento de hemorragia, incluyendo hematomas cutáneos espontáneos y hemartrosis en pacientes con hemofilia tipo A y B tratados con inhibidores de la proteasa. En algunos pacientes se le dio Factor VIII adicional. En más de la mitad de los casos notificados, se continuó o se reintrodujo si el tratamiento se había interrumpido el tratamiento con inhibidores de la proteasa. Una relación causal entre los inhibidores de proteasa y estos eventos no se ha establecido.

5.13 Resistencia / Resistencia Cruz

Debido a que el potencial para el VIH-1 resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa no se ha explorado completamente en APTIVUS / ritonavir pacientes tratados, se desconoce el efecto que el tratamiento con APTIVUS tendrá en la actividad de los inhibidores de la proteasa administrados posteriormente.

6 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se describen, con mayor detalle, en otras secciones:

- Insuficiencia hepática y toxicidad [ver Advertencias y precauciones (5.1)]
- Hemorragia intracraneal [ver Advertencias y precauciones (5.2)]
- Rash [ver Advertencias y precauciones (5.6)]

Debido a la necesidad de que la coadministración de tipranavir con ritonavir, por favor refiérase a ritonavir información de prescripción de las reacciones adversas asociadas con ritonavir.

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy variables, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas de los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica clínica.

6.1 Los ensayos clínicos en adultos

APTIVUS, coadministrado con ritonavir, se ha estudiado en un total de 6308 VIH-1 adultos positivos como terapia de combinación en estudios clínicos. De estos, 1299 pacientes tratados previamente recibieron la dosis de 500/200 mg BID. Nueve ciento nueve (909) adultos, incluyendo 541 en los ensayos clínicos controlados 1182.12 y 1182.48, se han tratado durante al menos 48 semanas [véase Estudios clínicos (14)].

En 1182,12 y 1182,48 en el brazo APTIVUS / ritonavir, las reacciones adversas más frecuentes fueron diarrea, náuseas, pirexia, vómitos, fatiga, dolor de cabeza, y dolor abdominal. Las tasas de 48 semanas de Kaplan-Meier de reacciones adversas que conducen a la discontinuación fueron 13,3% para APTIVUS pacientes / ritonavir-tratada y 10,8% para los pacientes del grupo comparador.

Reacciones adversas notificadas en los ensayos clínicos controlados 1182.12 y 1182.48, basados en reacciones emergentes del tratamiento clínicos adversos de intensidad moderada a severa (Grados 2 - 4) en al menos 2% de los sujetos con experiencia de tratamiento en ninguno de los grupos de tratamiento se resumen en la

Tabla 2 abajo.

Mesa 2 Adverse Reacciones notificadas en aleatorios, ensayos clínicos controlados (1182.12 y 1182.48) basados en reacciones Emergentes del Tratamiento clínicos adversos de intensidad moderada a grave (Grados 2 - 4) en al menos 2% de los sujetos con experiencia de tratamiento en cualquiera de los tratamientos GrupoA (48-semanas Los análisis)

	Porcentaje de pacientes (tasa por 100 pacientes- re años)	
	exposu APTIVUS / ritonavir (500/200 mg BID) + OBRc (N = 749; 757,4 años-paciente de exposición)	Comparador PI / ritonavirb + OBR (N = 737; 503,9 años-paciente de exposición)
Sangre y trastornos linfáticos		
Anemia	3,3% (3,4)	2,3% (3,4)
neutropenia	2,0% (2,0)	1,0% (1,4)
Desórdenes gastrointestinales		
Diarrea	15,0% (16,5)	13,4% (21,6)
Náusea	8,5% (9,0)	6,4% (9,7)
vómitos	5,9% (6,0)	4,1% (6,1)
Dolor abdominal	4,4% (4,5)	3,4% (5,1)
dolor abdominal superior	1,5% (1,5)	2,3% (3,4)
Trastornos generales		
Pirexia	7,5% (7,7)	5,4% (8,2)
Fatiga	5,7% (5,9)	5,6% (8,4)
investigaciones		
Reducción de peso	3,1% (3,1)	2,2% (3,2)
ALT aumentó	2,0% (2,0)	0,5% (0,8)
aumento de la GGT	2,0% (2,0)	0,4% (0,6)
Trastornos metabólicos y nutricionales		
hipertrigliceridemia	3,9% (4,0)	2,0% (3,0)
hiperlipidemia	2,5% (2,6)	0,8% (1,2)
Deshidratación	2,1% (2,1)	1,1% (1,6)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Mialgia	2,3% (2,3)	1,8% (2,6)
Trastornos del Sistema Nervioso		
Dolor de cabeza	5,2% (5,3)	4,2% (6,3)
Neuropatía periférica	1,5% (1,5)	2,0% (3,0)
Desórdenes psiquiátricos		
Insomnio	1,7% (1,7)	3,7% (5,5)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
disnea	2,1% (2,1)	1,0% (1,4)
La piel y del tejido subcutáneo		
Erupción	3,1% (3,1)	3,8% (5,7)

^{una}Se excluyen las anomalías de laboratorio que fueron los eventos adversos

^{segundo}Comparador PI / ritonavir: lopinavir / ritonavir 400/100 mg BID, indinavir / ritonavir 800/100 mg BID, saquinavir / ritonavir 1000/100 mg BID, amprenavir / ritonavir 600/100 mg BID

^{do}Optimizado régimen de base

Las reacciones adversas menos comunes

Otras reacciones adversas reportadas en <2% de los pacientes adultos (n = 1474) tratados con APTIVUS / ritonavir 500/200 mg en la Fase 2 y 3 de ensayos clínicos se enumeran a continuación por sistema corporal:

La sangre y del sistema linfático: trombocitopenia

Desórdenes gastrointestinales: Distensión abdominal, dispepsia, flatulencia, reflujo gastroesofágico, pancreatitis

Trastornos generales: Enfermedad de tipo gripal, malestar

Trastornos hepato biliares: Hepatitis, insuficiencia hepática, hiperbilirrubinemia, hepatitis citolítica, hepatitis tóxica, esteatosis hepática

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad

investigaciones: Enzimas hepáticas aumentaron, pruebas de función hepática anormal, aumento de la lipasa

Trastornos metabólicos y nutricionales: Anorexia, disminución del apetito, la diabetes mellitus, desgaste facial, hiperamilasemia, hipercolesterolemia, hiperglucemia, la toxicidad mitocondrial

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: calambre muscular

Trastornos del Sistema Nervioso: Mareos, hemorragia intracraneal, somnolencia

Desórdenes psiquiátricos: desorden del sueño

Trastornos renales y urinarios: insuficiencia renal

Trastornos cutáneos y del tejido subcutáneo: Exantema, lipoatrofia, lipodistrofia adquirida, lipohipertrofia, prurito

Las anomalías de laboratorio

anomalías de laboratorio emergentes del tratamiento informados en 48 semanas en los ensayos clínicos controlados 1182.12 y 1182.48 en adultos se resumen en la Tabla 3 a continuación.

Mesa 3 Treatment-emergente Anormalidades de laboratorio reportados en $\geq 2\%$ de los pacientes adultos (48 semanas Los análisis)

, ensayos clínicos controlados aleatorios 1182.12 y 1182.48

Porcentaje de pacientes (tasa por cada 100 pacientes-año de

APTIVUS / ritonavir (500/200 mg
exposición
BID) + OBR
(N = 738)

Comparador PI / ritonavir +
OBR * (n = 724)

	Límite	APTIVUS / ritonavir (500/200 mg exposición BID) + OBR (N = 738)	Comparador PI / ritonavir + OBR * (n = 724)
Hematología			
disminución del recuento leucocitario			
Grado 3	<2,0 x 103 / l	5,4% (5,6)	4,8% (7,7)
Grado 4	<1,0 x 103 / l	0,3% (0,3)	1,1% (1,7)
Química			
Amilasa			
Grado 3	> 2,5 x ULN	5,7% (5,9)	6,4% (10,4)
Grado 4	> 5 x LSN	0,3% (0,3)	0,7% (1,1)
ALT			
Grado 2	> 2,5-5 x LSN	14,9% (16,5)	7,5% (12,4)
Grado 3	> 5-10 x ULN	5,6% (5,7)	1,7% (2,6)
Grado 4	> 10 x LSN	4,1% (4,1)	0,4% (0,7)
AST			
Grado 2	> 2,5-5 x LSN	9,9% (10,5)	8,0% (13,3)
Grado 3	> 5-10 x ULN	4,5% (4,6)	1,4% (2,2)
Grado 4	> 10 x LSN	1,6% (1,6)	0,4% (0,6)
ALT y / o AST			
grado 2-4	> 2,5 x ULN	26,0% (31,5)	13,7% (23,8)
Colesterol			
Grado 2	> 300 - 400 mg / dL	15,6% (17,7)	6,4% (10,5)
Grado 3	> 400 - 500 mg / dL	3,3% (3,3)	0,3% (0,4)
Grado 4	> 500 mg / dl	0,9% (1,0)	0,1% (0,2)
Los triglicéridos			
Grado 2	400-750 mg / dl	35,9% (49,9)	26,8% (51,0)
Grado 3	> 750 - 1200 mg / dL	16,9% (19,4)	8,7% (14,6)
Grado 4	> 1200 mg / dL	8,0% (8,4)	4,3% (7,0)

* Comparador PI / ritonavir: lopinavir / ritonavir 400/100 mg BID, indinavir / ritonavir 800/100 mg BID, saquinavir / ritonavir 1000/100 mg BID, amprenavir / ritonavir 600/100 mg BID

En ensayos clínicos controlados 1182.12 y 1182.48 que se extiende hasta 96 semanas, la proporción de pacientes que desarrollaron Grado 2-4 ALT y / o elevaciones de AST aumentó del 26% en la semana 48 a 32,1% en la semana 96 con APTIVUS / ritonavir. El riesgo de desarrollar elevaciones de las transaminasas es mayor durante el primer año de tratamiento.

6.2 Los ensayos clínicos en pacientes pediátricos

APTIVUS, coadministrado con ritonavir, se ha estudiado en un total de 135 de VIH-1 infectadas pacientes pediátricos de 2 años de edad hasta 18 años como terapia de combinación. Este estudio incluyó a VIH-1 infectados, pacientes pediátricos con experiencia en tratamiento (con la excepción de 3 pacientes sin tratamiento previo), con la línea de base ARN VIH-1 de al menos 1500 copias / ml. Ciento diez (110) pacientes se inscribieron en un ensayo clínico abierto aleatorizado, de 48 semanas (Estudio 1182.14) y 25 pacientes fueron incluidos en otros estudios clínicos que incluyen acceso expandido y de uso Programas de Emergencia.

Las reacciones adversas observadas en la ficha técnica del estudio 1182.14 fue similar a los adultos. Pirexia (6,4%), vómitos (5,5%), tos (5,5%), erupción cutánea (5,5%), náuseas (4,5%) y diarrea (3,6%) fueron las reacciones adversas notificadas con mayor frecuencia (Grado 2-4, todo causa) en pacientes pediátricos. Erupción se informó con mayor frecuencia en los pacientes pediátricos que en los adultos.

Las anormalidades más comunes de laboratorio Grado 3-4 fueron los aumentos de CPK (11%), ALT (6,5%), y amilasa (7,5%).

Debido a los informes anteriores de hemorragia intracraneal tanto fatal y no fatal (ICH), se realizó un análisis de los eventos hemorrágicos. A las 48 semanas de tratamiento, la frecuencia de los pacientes pediátricos con ninguna reacción adversa de sangrado fue de 7,5%. No se informó de drogas relacionadas con hemorragia grave reacción adversa. La reacción adversa más frecuente fue el sangrado epistaxis (3,7%). Ninguna otra reacción adversa sangrado se informó en la frecuencia de $> 1\%$. Adicional ensayo de seguimiento a través de 100 semanas mostró una frecuencia acumulada 12% de cualquier reacción adversa hemorragia.

7 INTERACCIONES CON LA DROGAS

Véase también Contraindicaciones (4.2), Advertencias y precauciones (5.3), y Farmacología Clínica (12.3).

7.1 Posibilidad de APTIVUS / ritonavir afecte a otros Drugs

APTIVUS coadministrado con ritonavir a la dosis recomendada es un inhibidor neto de CYP 3A y puede aumentar las concentraciones plasmáticas de agentes que son metabolizados principalmente por CYP 3A. Por lo tanto, la coadministración de APTIVUS / ritonavir con fármacos altamente dependientes de la CYP 3A para el despacho y para el cual las concentraciones plasmáticas elevadas están asociadas con graves y / o potencialmente mortales eventos está contraindicado [véase Contraindicaciones (4.2)]. La co-administración con otros sustratos CYP 3A puede requerir un ajuste de la dosis o un control adicional [véase Interacciones farmacológicas (7)].

Clínicamente significativas interacciones fármaco-fármaco de APTIVUS coadministrado con ritonavir se resumen en la Tabla 4 a continuación.

Un estudio de cóctel fenotípica se llevó a cabo con 16 voluntarios sanos para cuantificar la influencia de los 10 días de / ritonavir administración cápsula APTIVUS sobre la actividad de hepática CYP 1A2 (cafeína), 2C9 (warfarina), 2C19 (omeprazol), 2D6 (dextrometorfano) y la actividad de intestinal y hepática CYP 3A4 / 5 (midazolam) y la glicoproteína P (P-gp) (digoxina). Este estudio determinó la primera dosis y en estado estacionario efectos de la 500 mg de APTIVUS coadministrado con 200 mg de ritonavir dos veces al día en forma de cápsula. APTIVUS solución oral co-administrados con cápsulas de ritonavir demostró efectos similares como cápsulas de APTIVUS co-administrados con ritonavir.

No hubo ningún efecto neto sobre el CYP 2C9 o hepática P-gp en la primera dosis o en estado estacionario. No hubo efecto neto después de la primera dosis de la CYP 1A2, pero no hubo inducción moderada en estado estacionario. Hubo modesta inhibición del CYP 2C19 en la primera dosis, pero no había marcada inducción en estado estacionario. inhibición potente de CYP 2D6 y ambos hepática e intestinal CYP 3A4 / 5 actividades se observaron después de la primera dosis y el estado de equilibrio.

la actividad de P-gp intestinal y hepático se evaluó mediante la administración de digoxina oral e intravenosa, respectivamente. Los resultados de digoxina indican P-gp se inhibió después de la primera dosis de APTIVUS / ritonavir, seguido de la inducción de P-gp en el tiempo. Por lo tanto, es difícil predecir el efecto neto de APTIVUS administrado con ritonavir sobre las concentraciones de biodisponibilidad y de plasma oral de fármacos que son sustratos duales de CYP 3A y P-gp. El efecto neto variará dependiendo de la afinidad relativa de los fármacos co administrado para CYP 3A y P-gp, y el grado de intestinal de primer paso del metabolismo / flujo de salida. Un estudio de la inducción in vitro en hepatocitos humanos mostró un aumento en UGT1A1 por tipranavir similar a la provocada por la rifampicina. No se han establecido las consecuencias clínicas de este hallazgo.

7.2 Potencial para Otras Drogas que Afectan Tipranavir

Tipranavir es un sustrato 3A CYP y un sustrato de P-gp. La coadministración de APTIVUS / ritonavir y fármacos que inducen CYP 3A y / o P-gp pueden disminuir las concentraciones plasmáticas de tipranavir. La coadministración de tipranavir / ritonavir y fármacos que inhiben la P-gp puede aumentar las concentraciones plasmáticas de tipranavir. La coadministración de APTIVUS / ritonavir con fármacos que inhiben la CYP 3A no puede aumentar aún más las concentraciones plasmáticas de tipranavir, porque el nivel de metabolitos es baja siguiente estacionario administración estado de APTIVUS / ritonavir 500/200 mg dos veces al día.

Clínicamente significativas interacciones fármaco-fármaco de APTIVUS coadministrado con ritonavir se resumen en la Tabla 4 a continuación.

Mesa Otro 4Established y potencialmente significativo Interacciones medicamentosas: Las alteraciones en la dosis o régimen puede ser recomendados en base a los estudios de interacción o previstos Interacción

fármaco concomitante Clase: efecto sobre la concentración de tipranavir o clínica comentario Drogas
nameConcomitant Fármaco

VIH-1 Agentes Antivirales

Los inhibidores de fusión:

enfuvirtida	↑ Ελ τυπραν απιρ	En el estado estacionario, las concentraciones mínimas fueron de aproximadamente tipranavir 45% mayor en los pacientes enfuvirtida coadministrado en la fase 3 ensayos. El mecanismo de este aumento no se conoce. Dosis No se recomiendan ajustes.
-------------	---------------------	---

Inversa análogos de nucleósidos inhibidores de la transcriptasa:

Abacavir	↓ Αβαχαπιρ ΑΥΧ εν απροξιμαδαμεντε εν 40%	Relevancia clínica de la reducción en los niveles de abacavir no establecido. ajuste de la dosis de abacavir no se puede recomendar en este momento.
didanosina (CE)	↓ Διδανοσινα	Relevancia clínica de la reducción en los niveles de didanosina no establecido. Para la absorción óptima, didanosina debe ser separado de dosificación APTIVUS / ritonavir por al menos 2 horas.
zidovudina	↓ Ζιδοσυδινα ΑΥΧ εν απροξιμαδαμεντ εν 35%. χογγεντραχιονεσ γλυχυρ ίνι δο ΖΔς σε ιναλτεραδα.	Relevancia clínica de la reducción de los niveles de zidovudina no establecido. ajustar la dosis de zidovudina no se puede recomendar en este momento.

Inhibidores de la Proteasa (co-administrado con 200 mg de ritonavir):

Fosamprenavir		
Lopinavir	↓ Αμπρεναπιρ	
Saquinavir	↓ Λοπιναπιρ ↓ Σαθιναπιρ	No se recomienda la combinación de un inhibidor de la proteasa con tipranavir / ritonavir.

Inhibidores de la Proteasa (co-administrado con 100 mg de ritonavir):

atazanavir	↓ Αταζαναπιρ ↑ Ελ τυπραναπιρ	
------------	---------------------------------	--

La integrasa del virus Strand inhibidores de la transferencia:

raltegravir	↓ Ελ ραλτεγ ραπιρ	APTIVUS / ritonavir reduce las concentraciones plasmáticas de raltegravir. Desde que se observó una eficacia comparable de esta combinación en fase 3 estudios, ajuste de la dosis no es recomendado.
-------------	----------------------	---

Agentes para infecciones oportunistas antifúngicos:

Mesa Otro 4 Established y potencialmente significativo Interacciones medicamentosas: Las alteraciones en la dosis o régimen puede ser recomendados en base a los estudios de interacción o previstos Interacción

fármaco concomitante	Clase: efecto sobre la concentración de tipranavir o clínica	comentario	Drogas
nameConcomitant	Fármaco		
itraconazol ketoconazol voriconazol	↑ Τιπραναπιρ, □ Φλυχοναζολε	no son necesarios. No se recomiendan dosis de fluconazol □200 mg / día.	
	↑ Ελ ιτραχοναζολ (νο σε ηα εστυδι αδο) ↑ Κετοχοναζολ (νο εστυδιαδο)	Basándose en consideraciones itraconazol teórico y ketoconazol deben usarse con precaución. No se recomiendan dosis altas (□200 mg / día).	
	↑ voriconazol (no se ha estudiado)	Debido a múltiples enzimas implicadas en el metabolismo de voriconazol, es difícil predecir la interacción.	
antimicrobianos			
:			
claritromicina	↑ Ελ τιπραναπιρ, ↑ χλαριτρομιχίνα, μεταβολίτο ↓ 14-ηίδροξί-χλαριτρο μιχίνα	No es necesario ajustar la dosis de APTIVUS o claritromicina para los pacientes con función renal normal es necesaria. Para los pacientes con insuficiencia renal los siguientes ajustes de la dosificación deben ser considerados:	
		<ul style="list-style-type: none"> • Para los pacientes con CLCR 30 a 60 ml / min la dosis de claritromicina se debe reducir en un 50%. • Para los pacientes con CLCR □30 ml / min la dosis de claritromicina se debe disminuir en un 75%. 	
rifabutina	Tipranavir no cambió, □ Rifabutin ↑ δεσαχετίλ-ρίφαβυτίνα	estudio de dosis única. se recomiendan reducciones de dosis de rifabutina en un 75% (por ejemplo, 150 mg cada dos días). se justifica aumento de la monitorización de los eventos adversos en los pacientes que recibieron la combinación. Además reducción de la dosis puede ser necesario.	
Otros fármacos que suelen utilizarse			
anticonvulsivos:			
Carbamazepina , fenobarbital o fenitoína	↓ tipranavir	Se debe tener precaución cuando se prescriba carbamazepina, fenobarbital y / o fenitoína. APTIVUS puede ser menos eficaz debido a la disminución de la concentración de plasma de tipranavir en pacientes que toman estos agentes de forma concomitante.	
Ácido valproico	↓ χίδο παλπροίχο	Se debe tener precaución cuando se prescribe ácido valproico. El ácido valproico puede ser menos eficaz debido a la disminución de la concentración en plasma de ácido valproico en pacientes que toman APTIVUS concomitantemente.	
antidepresivos:			
trazodona	↑ τραζοδόνα	El uso concomitante de trazodona y APTIVUS / ritonavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de trazodona. Se han observado eventos adversos de náuseas, mareos, hipotensión y síncope después de la administración conjunta de trazodona y ritonavir. Si trazodona se utiliza con un inhibidor de CYP 3A4, como APTIVUS / ritonavir, la combinación debe utilizarse con precaución y una dosis más baja de trazodona debe ser considerado.	
desipramina	Combinación con tipranavir / ritonavir no ha sido estudiada ↑ Λα δεσιπραμίνα	se recomienda reducir la dosis y la monitorización de concentración de desipramina.	
Selectivos de recaptación de inhibidores de la recaptación: Fluoxetina La sertralina paroxetina	Combinación con tipranavir / ritonavir no ha sido estudiada ↑ Λα φλοξετίνα ↑ Λα παροξετίνα ↑ σερτραλίνα	Los antidepresivos tienen un amplio índice terapéutico, pero pueden necesitar ser ajustado al iniciar la terapia APTIVUS / ritonavir dosis.	
Anti-gota			
La colchicina	↑ La colchicina	<u>Los pacientes con insuficiencia renal o hepática no deben administrarse colchicina con APTIVUS / ritonavir.</u> <u>El tratamiento de ataques de gota: La coadministración de colchicina en pacientes de tipranavir / ritonavir:</u> <ul style="list-style-type: none"> • 0,6 mg (1 tableta) x 1 dosis, seguido de 0,3 mg (comprimido media) 1 hora más tarde. Dosis que se repite no antes de 3 días. <u>Profilaxis de ataques de gota: La coadministración de colchicina en pacientes de tipranavir / ritonavir:</u>	

Mesa Otro 4 Established y potencialmente significativo Interacciones medicamentosas: Las alteraciones en la dosis o régimen puede ser recomendados en base a los estudios de interacción o previstos Interacción

fármaco concomitante Clase: efecto sobre la concentración de tipranavir o clínica comentario Drogas
nameConcomitant Fármaco

		<ul style="list-style-type: none"> • Si el régimen colchicina original de 0,6 mg dos veces al día, el régimen se debe ajustar a 0,3 mg una vez al día. • Si el régimen colchicina original, fue de 0,6 mg una vez al día, el régimen se debe ajustar a 0,3 mg una vez cada dos días. <p><u>Tratamiento de la fiebre mediterránea familiar (FMF): La co-administración</u> de la colchicina en pacientes tratados con tipranavir / ritonavir:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dosis máxima diaria de 0,6 mg (se puede dar como 0,3 mg dos veces al día).
--	--	---

Las benzodiazepinas:

Parenteral midazolam administrado	↑ Ελ μιδαζολαμ	El midazolam se metaboliza ampliamente por el CYP 3A4. Se espera que los incrementos en la concentración de midazolam a ser significativamente mayor con oral que la administración parenteral. Por lo tanto, APTIVUS no debe administrarse con midazolam administrado por vía oral [véase Contraindicaciones (4)]. Si APTIVUS se coadministra con midazolam parenteral, cerca de la monitorización clínica de la depresión respiratoria y / o sedación prolongada deben ejercerse y ajustes de la dosificación debe ser considerado.
-----------------------------------	----------------	---

La buprenorfina / naloxona	↔ Λα βυπρενορφινα ↓ tipranavir	Tipranavir / ritonavir no dio lugar a cambios en la eficacia clínica de buprenorfina / naloxona. En comparación con los controles históricos tipranavir C _{min} se redujo aproximadamente el 40% con esta combinación. Los ajustes de dosis no se pueden recomendar.
----------------------------	-----------------------------------	---

Bloqueadores de los canales de calcio:

Diltiazem	Combinación con tipranavir / ritonavir no estudiada. No se puede predecir el efecto TPV bloqueadores de calcio.	Caution está justificada, y se ofrece seguimiento clínico de los pacientes.
Felodipine nicardipina Nisoldipina verapamilo	ritonavir en amigos de calcinell P3A y P-que son sustratos duales dep V / CY debido a los efectos de ritonavir en contradictorios de CYP3A TP y P-gp.	
	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Diltiazem te pero no P ↑ Φελοδιπινε (ΧΨΠ3Α συσ τραπετο Συβστρα γπ) ↑ nicardipina pero no ↓ nisoldipina (Substra CYP3A claro si se trata de una subs P-gp) ↓ verapamilo 	

Disulfiram / Metronidazole	Combinación con cápsulas de APTIVUS TPV / ritonavir no ha sido estudiados contienen alcohol que puede producir reacciones cuando se co-administran con disulfiram u otros fármacos que producen esta reacción (por ejemplo, metronidazol).	
----------------------------	--	--

antagonistas del receptor de endotelina

bosentan	↑ Bosentan	<p>La administración concomitante de bosentan en pacientes tratados con tipranavir / ritonavir:</p> <p>En los pacientes que han estado recibiendo tipranavir / ritonavir durante al menos 10 días, comience a bosentan a 62,5 mg una vez al día o cada dos días en base a la tolerabilidad individual.</p> <p>La coadministración de tipranavir / ritonavir en pacientes tratados con bosentan:</p> <p>Deje de usar bosentan al menos 36 horas antes de la iniciación de APTIVUS / ritonavir.</p> <p>Después de al menos 10 días después de la iniciación de APTIVUS / ritonavir, reanudar bosentan a 62,5 mg una vez al día o cada dos días en base a la tolerabilidad individual.</p>
----------	------------	---

HMG-CoA reductasa:

La rosuvastatina atorvastatina	<ul style="list-style-type: none"> ↑ Λα ατορπαστατινα ↓ μετα-ηιδροξι ατορπαστατινα metabolitos CoA reductasa ↑ Ελ τιπραναπιρ ↑ Λα ροσουπαστατινα 	<p>Utilizar la dosis más baja posible de atorvastatina o rosuvastatina monitoreo cuidadoso, o considerar otros inhibidores de la HMG-tales como pravastatina o fluvastatina cuando está en uso concomitante de APTIVUS, coadministrado con 200 mg de ritonavir.</p>
-----------------------------------	--	---

hipoglucemiantes:

Combinación con tipranavir / ritonavir no se justifica Un monitoreo cuidadoso. ha sido estudiada

ID Referencia: 2927818

Mesa Otro 4 Established y potencialmente significativo Interacciones medicamentosas: Las alteraciones en la dosis o régimen puede ser recomendados en base a los estudios de interacción o previstos Interacción

fármaco concomitante	Clase:	efecto sobre la concentración de tipranavir o clínica	comentario	Drogas
name	Concomitant	Fármaco		
glipizida	—	Glipizide (CYP 2C9)		
Gliburida	—	Glyburide (CYP 2C9)		
Pioglitazona	↑	Pioglitazona (CYP 2C8 y CYP 3A4)		
Repaglinida	↓	Repaglinida (CYP 2C8 y CYP 3A4)		
tolbutamida	—	La tolbutamida (CYP 2C9)		
El efecto de TPV / ritonavir sobre el sustrato CYP 2C8 no se conoce.				
inmunosupresores:				
		Combinación con tipranavir / ritonavir no ha sido estudiado. No se puede predecir el efecto de TPV / ritonavir sobre inmunosupresores debido a efecto conflictiva de TPV / ritonavir en CYP 3A y P-gp.	Aumento de la frecuencia de control de los niveles plasmáticos de	Se recomienda fármacos inmunosupresores.
ciclosporina	↓	ciclosporina		
sirolimus	↓	sirolimus		
tacrolimus	↓	Tacrolimus		
Inhalado agonista beta:				
			No se recomienda la administración concomitante de tipranavir / ritonavir. La combinación puede dar lugar a aumento del riesgo de adverso cardiovascular eventos asociados con salmeterol, incluyendo prolongación del intervalo QT, palpitaciones y taquicardia sinusal.	
salmeterol	↑	El salmeterol		
Inhalada / nasal Esteroides:				
fluticasona	↑	φλυτιχασονα		El uso concomitante de propionato de fluticasona y tipranavir / ritonavir puede aumentar las concentraciones en plasma de propionato de fluticasona, resultando en concentraciones de cortisol en suero significativamente reducidos. Co administración de propionato de fluticasona y APTIVUS / ritonavir no es salvo que el beneficio potencial para el paciente supere el riesgo de efectos secundarios sistémicos de los corticoesteroides.
Los analgésicos narcóticos:				
		Las combinaciones con tipranavir / ritonavir no ha sido estudiado	aumento de la dosis y el uso a largo plazo de meperidina no son	
meperidina	↓	Λα μεπεριδινα, ↑ νορμεπεριδινα	recomendadas debido al aumento de las concentraciones del metabolito normeperidina que tiene tanto actividad analgésica y la actividad estimulante del SNC (por ejemplo, convulsiones).	
Metadona	↓	μεταδονα	puede ser necesario aumentar la dosis de metadona cuando se administra-co	
		↓ Σ-μεταδονα, > ↓ Ρ-μεταδονα	con APTIVUS y 200 mg de ritonavir.	
Anticonceptivos orales / Estrógenos:				
Etinilestradiol	↓	χονχεντραχιονεσ ετινιλ εστραδιολ εν υν 50%	Los métodos alternativos de anticoncepción no hormonal deben ser utilizados cuando el estrógeno anticonceptivos orales basadas se co-administran con APTIVUS y 200 mg de ritonavir. Los pacientes que utilizan estrógenos terapia de reemplazo hormonal debe monitorizarse clínicamente los signos de la deficiencia de estrógenos. Las mujeres que utilizan estrógenos pueden tener un mayor riesgo de exantema no grave.	
Inhibidores de la bomba de protones:				
			puede ser necesario aumentar la dosis de omeprazol cuando se administra-co	
omeprazol	↓	Ομεπραζολ, ↔ τιπραναωιρ	con APTIVUS y ritonavir.	
Inhibidores PDE-5:				
		vardenafil	Sólo la combinación de tadalafil con APTIVUS / ritonavir se ha estudiado (a las dosis utilizadas para el tratamiento de la disfunción eréctil).	
Sildenafil	↑	ελ σιλδεναφιλ (νο σε ηα εστυδιαδο)		
tadalafil	↑	Ταδαλαφιλ χον πριμερα δοσισ ΑΠΤΙΥΣ / ριτονα		

π

ρ

— Tadalafil en estado tipranavir / ritonavir estacionario
↑ ζαρδεναφιλ (vo σε ηα εστυδιαδο)

Co-administración con APTIVUS / ritonavir puede resultar en un aumento de la PDE-5 eventos adversos inhibidor-asociados, incluyendo hipotensión, síncope, alteraciones visuales, y priapismo.

El uso de inhibidores PDE-5 para la hipertensión arterial pulmonar (PAH):

- El uso de sildenafil (Revatio) está contraindicado cuando se utiliza para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar (PAH) [véase Contraindicaciones (4.2)].
- Se recomiendan los siguientes ajustes de dosis para el uso de tadalafilo (Adcirca) con tipranavir / ritonavir:

Co-administración de tadalafilo (Adcirca) en pacientes en Tipranavir / ritonavir:

En los pacientes que recibieron tipranavir / ritonavir durante al menos una semana,
Adcirca comenzar a los 20 mg una vez al día. Aumentar a 40 mg una vez

diario

Mesa Otro 4 Established y potencialmente significativo Interacciones medicamentosas: Las alteraciones en la dosis o régimen puede ser recomendados en base a los estudios de interacción o previstos Interacción

fármaco concomitante Clase: efecto sobre la concentración de tipranavir o clínica comentario Drogas
nameConcomitant Fármaco

en base a la tolerabilidad individual.

La coadministración de tipranavir / ritonavir en pacientes tratados con tadalafilo (Adcirca):

Evitar el uso de tadalafilo (Adcirca) durante el inicio de tipranavir / ritonavir. Pare Adcirca al menos 24 horas antes de iniciar APTIVUS / ritonavir. Después de al menos una semana después de la iniciación de APTIVUS / ritonavir, reanudar Adcirca a 20 mg una vez al día. Aumentar a 40 mg una vez al día sobre la base de la tolerabilidad individual.

El uso de inhibidores PDE-5 para la disfunción eréctil:

El uso concomitante de inhibidores PDE-5 con APTIVUS / ritonavir debe utilizarse con precaución y en ningún caso la dosis inicial de:

- sildenafil exceda de 25 mg en 48 horas
- tadalafilo exceda de 10 mg cada 72 horas
- vardenafil exceda de 2,5 mg cada 72 horas

Utilizar con un mayor monitoreo de efectos secundarios.

Warfarin↔

S-WarfarinFrequent INR (razón normalizada internacional) de control a la iniciación de APTIVUS / ritonavir terapia.

↑ αυμεντο, διςμινυχι ↓, ↔ νινγ |ν χαμβιο, **t incapaces de predecir**

8 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

8.1 El embarazo

Efectos teratogénicos, embarazo categoría C.

Investigación de la fertilidad y el desarrollo embrionario temprano con disódico tipranavir se realizó en ratas, se llevaron a cabo estudios de teratogenicidad en ratas y conejos, y el desarrollo pre y postnatal fueron explorados en ratas.

No se detectó teratogenicidad en estudios de reproducción realizados en ratas y conejos preñados hasta niveles de dosis de 1000 mg / kg / día y 150 mg / kg / día tipranavir, respectivamente, a los niveles de exposición de aproximadamente 1,1 veces y 0,1 veces la exposición humana. A 400 mg / kg / día y superiores en las ratas, la toxicidad fetal (disminución de los pesos de osificación y corporales esternebras) se observó, que corresponde a una AUC de 1310 M · h o aproximadamente 0,8 veces la exposición humana a la dosis recomendada. En ratas y conejos, la toxicidad fetal no se observó en 40 mg / kg / día y 150 mg / kg / día, respectivamente, correspondientes en consecuencia para Cmax / niveles AUC0-24h de 30,4! M / 340? M · h y 8,4 M / 120? M · h. Estos niveles de exposición (AUC) son aproximadamente 0,2 veces y 0,1 veces la exposición en humanos a la dosis recomendada.

En estudios de pre y post-desarrollo en ratas, tipranavir no mostró efectos adversos a 40 mg / kg / día (~0,2 veces la exposición humana), pero causó la inhibición del crecimiento en crías y toxicidad materna a niveles de dosis de 400 mg / kg / día (~0,8 veces la exposición humana). No hay funciones post-destete se vieron afectados en cualquier nivel de dosis.

No hay estudios adecuados y bien controlados en mujeres embarazadas para el tratamiento de la infección por VIH-1. APTIVUS debe utilizarse durante el embarazo sólo si el beneficio potencial justifica el riesgo potencial para el feto.

Registro Antirretroviral del Embarazo

Para monitorear los resultados materno-fetales de mujeres embarazadas expuestas a tipranavir, un Registro Antirretroviral del Embarazo ha sido establecida. Se anima a los médicos para registrar a los pacientes llamando al (800) 258 a 4.263.

8.3 Madres lactantes

Los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades recomiendan que el VIH-1 de madres infectadas no amamantan a sus hijos para evitar el riesgo de transmisión postnatal del VIH-1. Debido tanto a la posibilidad de transmisión del VIH-1 y los posibles efectos adversos de APTIVUS, las madres deben ser instruidos para no dar el pecho si están recibiendo tipranavir.

8.4 uso pediátrico

La seguridad, perfil farmacocinético, y respuestas virológicas e inmunológicas de solución y cápsulas orales APTIVUS se evaluaron en el VIH-1 infectadas edad pacientes pediátricos de 2 a 18 años [ver Reacciones Adversas (6.2) y estudios clínicos (14.2)].

Las reacciones adversas más frecuentes (grados 2-4) fueron similares a los descritos en los adultos. Sin embargo, la erupción se informó con mayor frecuencia en los pacientes pediátricos que en los adultos [véase Advertencias y precauciones (5.6) y Reacciones Adversas (6.2)].

El riesgo-beneficio no ha sido establecida en pacientes pediátricos <2 años de edad.

8.5 uso geriátrico

Los estudios clínicos de tipranavir / ritonavir no incluyeron un número suficiente de sujetos de 65 años o más para determinar si responden de manera diferente a los sujetos más jóvenes. En general, se debe tener precaución en la administración y monitorización de APTIVUS en pacientes de edad avanzada que reflejan la mayor frecuencia de disminución hepática, renal o cardíaca, y de enfermedades concomitantes u otra terapia de fármacos.

8.6 Deterioro hepático

Tipranavir se metaboliza principalmente por el hígado. Se debe tener precaución cuando se administre APTIVUS / ritonavir a pacientes con insuficiencia hepática leve (Child-Pugh clase A), ya que las concentraciones de tipranavir pueden aumentarse [ver Farmacología clínica (12.3)]. APTIVUS / ritonavir está contraindicado en pacientes con moderada o grave (clase B de Child-Pugh o Child-Pugh Clase C) insuficiencia hepática [véase Contraindicaciones (4.1)].

10 SOBREDOSIS

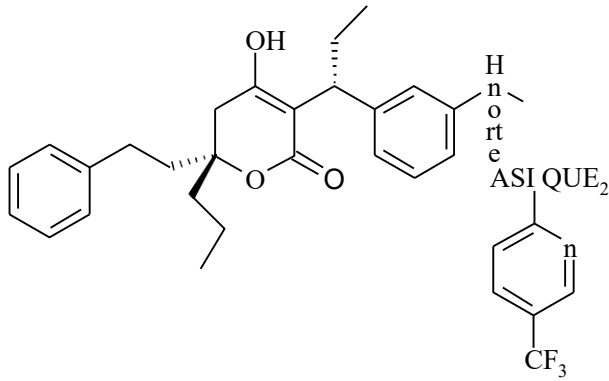
No se conoce ningún antídoto para la sobredosis de APTIVUS. El tratamiento de la sobredosis debe consistir en medidas generales de soporte, incluyendo monitorización de los signos vitales y observación del estado clínico del paciente. Si está indicado, la eliminación de tipranavir no absorbida puede conseguirse mediante una emesis o lavado gástrico. La administración de carbón activado también se puede utilizar para ayudar en la eliminación del fármaco no absorbido. Puesto

que tipranavir se une fuertemente a proteínas, la diálisis es poco probable que proporcione una eliminación significativa del fármaco.

11 DESCRIPCIÓN

APTIVUS es un inhibidor de la proteasa del VIH-1 que pertenece a la clase de sulfonamidas 4-hidroxi-5,6-dihidro-2-pirona.

El nombre químico de tipranavir es 2-piridinossulfonamida, N- [3 - [(1R) -1 - [(6R) -5,6-dihidro-4-hidroxi-2-oxo-6- (2-feniletil) -6 propil-2H-piran-3 il] propil] fenil] -5- (trifluorometil). Tiene una fórmula molecular de C₃₁H₃₃F₃N₂O₅S y un peso molecular de 602,7. Tipranavir tiene la siguiente fórmula estructural y es un único estereoisómero con la configuración 1R, 6R.



Tipranavir es de color blanco a blanquecino a sólido ligeramente amarillo. Es fácilmente soluble en alcohol deshidratado y el propilenglicol, e insoluble en tampón acuoso a pH 7,5.

cápsulas de gelatina blanda APTIVUS son para la administración oral. Cada cápsula contiene 250 mg de tipranavir. Los principales ingredientes inactivos en la cápsula son alcohol deshidratado (7% w / w o 0,1 g por cápsula), polioxil aceite de 35 ricino, propilenglicol, mono / diglicéridos de ácido caprílico / cáprico y gelatina.

APTIVUS solución oral está disponible en una fuerza de 100 mg / ml de tipranavir. APTIVUS solución oral es un líquido transparente amarillo, viscoso con un sabor caramelo buttermint-mantequilla. Los principales ingredientes inactivos en la solución oral son polietilenglicol 400, vitamina E succinato de polietilenglicol (TPGS), agua purificada y propilenglicol. Cada mililitro de solución oral APTIVUS contiene 116 UI de vitamina E, y cuando se toma a la dosis máxima recomendada de 500 mg / 200 mg resultados tipranavir / ritonavir BID en una dosis diaria de 1.160 UI.

12 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

12.1 Mecanismo de acción

Tipranavir está un fármaco antiviral [ver Farmacología clínica (12.4)].

12.2 farmacodinámica

Evaluación de ECG

El efecto de APTIVUS / ritonavir en el intervalo QTcF se midió en un estudio en el que 81 sujetos sanos recibieron los siguientes tratamientos dos veces al día durante 2,5 días: APTIVUS / ritonavir (500/200 mg), APTIVUS / ritonavir a una dosis supra-terapéutica (750/200 mg), y placebo / ritonavir (- / 200 mg). Después de la línea de base y el ajuste placebo, la media de cambio máximo QTcF fue de 3,2 ms (1-sided 95% superior CI: 5,6 ms) para la dosis de 500/200 mg y 8,3 ms (1-sided 95% superior CI: 10,9 ms) para la supra-terapéutica 750/200 mg dosis.

Actividad antiviral in vivo

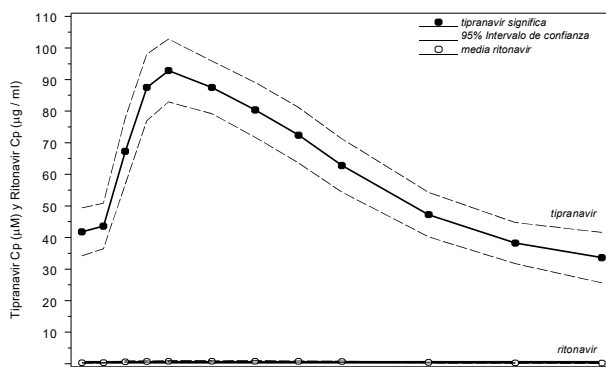
El cociente inhibidoras medias (CI) determina a partir de 264 pacientes adultos con experiencia de tratamiento fue de aproximadamente 80 (rango intercuartil: 31 a 226), a partir de los ensayos clínicos controlados 1182.12 y 1182.48. El IQ se define como la concentración de tipranavir canal dividido por el valor EC₅₀ viral, corregida para la unión de proteínas. Hubo una relación entre la proporción de pacientes con una reducción ≥ 1 log₁₀ de la carga viral desde el nivel basal en la semana 48 y su valor de CI. Entre los 198 pacientes que recibieron APTIVUS / ritonavir sin nuevo uso enfuvirtida (por ejemplo, nuevo enfuvirtida, definida como la iniciación de la enfuvirtida por primera vez), la tasa de respuesta fue del 23% en aquellos con un valor de CI <80 y 59% en aquellos con ≥ 80 un valor de coeficiente intelectual. Entre los 66 pacientes que recibieron APTIVUS / ritonavir con nuevo enfuvirtida, las tasas de respuesta en pacientes con un valor de CI < 80 frente a aquellos con un valor de IQ ≥ 80 eran 55% y 71%, respectivamente. Estos grupos de CI se derivan a partir de una población seleccionada y no están destinados a representar los puntos de interrupción clínicos.

12.3 farmacocinética

Con el fin de alcanzar concentraciones plasmáticas de tipranavir eficaces y un dos veces al día régimen de dosificación, la coadministración de APTIVUS con ritonavir es esencial [ver Dosificación y administración (2)]. Ritonavir inhibe hepática 3A del citocromo P450 (CYP 3A), la bomba de eflujo de P-gp intestinal y posiblemente intestinal 3A CYP. En una evaluación de rango de dosis en 113 1 de VIH-voluntarios masculinos y femeninos negativos, hubo un aumento de 29 veces en la mañana media geométrica concentraciones plasmáticas mínimas de estado estacionario de tipranavir siguientes APTIVUS coadministrado con dosis bajas de ritonavir (500 / 200 mg dos veces al día) en comparación con APTIVUS 500 mg dos veces al día sin ritonavir. En los adultos la concentración de ritonavir sistémica media cuando se le dio 200 mg de ritonavir con 500 mg de APTIVUS fue similar a las concentraciones observadas cuando se administró 100 mg con los otros inhibidores de la proteasa.

La Figura 1 muestra las concentraciones medias plasmáticas de tipranavir y ritonavir en estado estacionario durante 30 VIH-1 en pacientes adultos infectados dosificados con 500/200 mg tipranavir / ritonavir durante 14 días.

Figura 1 La media de Steady Estado tipranavir de plasma Las concentraciones (IC 95%) con coadministración con ritonavir (tipranavir / ritonavir 500/200 mg BID)



0
02468

Tiempo (h)

10

12

Absorción y biodisponibilidad

La absorción de tipranavir en humanos es limitada, aunque no cuantificación absoluta de la absorción está disponible. Tipranavir es un sustrato de P-gp, un débil inhibidor de P-gp, y parece ser un inductor de P-gp potente también. Los datos in vivo sugieren que tipranavir / ritonavir, a la dosis de 500/200 mg, es un inhibidor de P-gp después de la primera dosis y la inducción de P-gp se produce con el tiempo. concentraciones Tipranavir mínimas en estado estacionario son aproximadamente 70% inferiores a los del Día 1, presumiblemente debido a la inducción de P-gp intestinal.

El estado estacionario se alcanza en la mayoría de los sujetos después de 7-10 días de dosificación.

Dosificación APTIVUS 500 mg con cápsulas de 200 mg de ritonavir dos veces al día durante más de 2 semanas y sin restricción de la comida produjo los parámetros farmacocinéticos para el varón y el VIH-1 en pacientes positivos femeninos presentados en la Tabla 5.

Mesa Parámetros 5Pharmacokinetic

una de tipranavir / ritonavir 500/200 mg para el VIH-1 en pacientes positivos por Género

	Las hembras (n = 14)	Los machos (n = 106)
Cptrough (□M)	41,6 ± 24,3	35,6 ± 16,7
Cmax (□M)	94,8 ± 22,8	77,6 ± 16,6
Tmax (h)	2.9	3.0
AUC0-12 h (□M□h)	851 ± 309	710 ± 207
CL (L / h)	1.15	1.27
V (L)	7.7	10.2
t1 / 2 (h)	5.5	6.0

una parámetros farmacocinéticos de la población presentan como media ± desviación estándar

Efectos de los alimentos sobre la absorción oral

Para APTIVUS cápsulas o solución oral coadministrado con cápsulas de ritonavir en el estado estacionario, se observaron cambios clínicamente significativos en tipranavir Cmax, Cp12h, y AUC en condiciones de alimentación (500 a 682 Kcal, 23-25% de calorías de grasa) en comparación con condiciones de ayuno [véase Dosificación y administración (2)]. El efecto de los alimentos sobre la exposición tipranavir cuando APTIVUS cápsulas o solución oral es coadministrado con ritonavir comprimidos no ha sido evaluada [ver Dosificación y administración (2)]. Para obtener información sobre el efecto de los alimentos sobre la biodisponibilidad de los comprimidos de ritonavir, por favor refiérase a la tableta ritonavir información de prescripción.

Distribución

Tipranavir se une ampliamente a las proteínas plasmáticas (> 99,9%). Se une tanto a la albúmina de suero humano y glicoproteína α -1-ácido. La fracción media de tipranavir (dosificado sin ritonavir) no unido en el plasma fue similar en muestras clínicas de voluntarios sanos y pacientes VIH-1 positivos. Las concentraciones totales de tipranavir plasma para estas muestras fue de 9 a 82 □M. La fracción no unida de tipranavir parecía ser independiente de la concentración total de fármaco en este intervalo de concentración.

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

Metabolismo

In vitro estudios de metabolismo con microsomas hepáticos humanos indicaron que CYP 3A4 es el enzima CYP predominante implicada en el metabolismo de tipranavir.

El aclaramiento oral de tipranavir disminuyó después de la adición de ritonavir, que puede representar una disminución del aclaramiento de primer paso del fármaco en el tracto gastrointestinal, así como el hígado.

El metabolismo de tipranavir en presencia de 200 mg de ritonavir es mínimo. Administración de 14C-tipranavir a los sujetos que recibieron tipranavir / ritonavir 500/200 mg dosificados a estado estacionario demostraron que tipranavir inalterado representó el 98,4% o más de la radiactividad total en plasma circulante a las 3, 8, o 12 horas después de la dosificación. Sólo se encontraron unos pocos metabolitos en el plasma, y todos estaban a niveles traza (0,2% o menos de la radiactividad en plasma). En heces, tipranavir inalterado representó la mayor parte de la radiactividad fecal (79,9% de la radiactividad fecal). El metabolito fecal más abundante, en el 4,9% de la radiactividad fecal (3,2% de la dosis), era un metabolito hidroxilo de tipranavir. En la orina, tipranavir sin cambios se encuentra en cantidades de trazas (0,5% de la radioactividad de la orina). El más abundante metabolito urinario, en el 11,0% de la orina radiactividad (0).

Eliminación

Administración de 14C-tipranavir a sujetos (n = 8) que recibieron tipranavir / ritonavir 500/200 mg dosificados a estado estacionario demostraron que más radiactividad (mediana 82,3%) se excreta en las heces, mientras que sólo una mediana de 4,4% de la radiactivo dosis administrada se recuperó en la orina. Además, la mayoría radioactividad (56%) se excreta entre 24 y 96 horas después de la dosificación. La eficaz de eliminación media vida media de tipranavir / ritonavir en voluntarios sanos (n = 67) y el VIH-1 infectadas pacientes adultos (n = 120) fue de aproximadamente 4,8 y 6,0 horas, respectivamente, en estado de equilibrio después de una dosis de 500/200 mg dos veces al día con una comida ligera.

Poblaciones especiales

Insuficiencia renal

farmacocinética APTIVUS no se han estudiado en pacientes con disfunción renal. Sin embargo, dado que el aclaramiento renal de tipranavir es despreciable, una disminución del aclaramiento corporal total no se espera en los pacientes con insuficiencia renal.

Deterioro hepático

En un estudio comparativo 9 VIH-1 los pacientes negativos con leve (Child-Pugh Clase A) insuficiencia hepática a 9 VIH-1 los controles negativos, las concentraciones plasmáticas de dosis únicas y múltiples de tipranavir y ritonavir se incrementaron en pacientes con insuficiencia hepática, pero eran dentro del rango observado en ensayos clínicos. No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia hepática leve.

La influencia del deterioro moderado hepática (Child-Pugh Clase B) o insuficiencia hepática grave (Child-Pugh Clase C) sobre la farmacocinética de dosis múltiples de tipranavir administrado con ritonavir no ha sido evaluada [ver Posología y administración (2), Contraindicaciones (4.1), y Advertencias y precauciones (5.1)].

Género

Evaluación de las concentraciones de tipranavir plasma en el estado estacionario en 10-14 h después de la dosificación de los ensayos clínicos controlados 1182.12 y 1182.48 demostrado que las mujeres generalmente tenían concentraciones de tipranavir más altos que los hombres. Después de 4 semanas de APTIVUS / ritonavir 500/200 mg BID, la concentración plasmática mínima mediana de tipranavir era 43,9 □M para las mujeres y 31,1 □M para los hombres. La diferencia en las concentraciones no garantiza un ajuste de la dosis.

Raza

Evaluación de las concentraciones de tipranavir plasma en el estado estacionario en 10-14 h después de la dosificación de los ensayos clínicos controlados 1182.12 y 1182.48 demostrado que los hombres blancos tenían generalmente más variabilidad en las concentraciones de tipranavir que en los hombres negros, pero la

concentración mediana y el rango que componen la mayoría de los datos son comparables entre las razas.

Los pacientes geriátricos

Evaluación de las concentraciones de tipranavir plasma en el estado estacionario en 10-14 h después de la dosificación de los ensayos clínicos controlados 1182.12 y 1182.48 demostró que no hubo ningún cambio en concentraciones medianas a través de tipranavir como la edad aumentó para cualquier género a través de 65 años de edad. Hubo un número insuficiente de las mujeres mayores de 65 años en los dos ensayos para evaluar los ancianos.

Los pacientes pediátricos

Entre los pacientes pediátricos en ensayo clínico 1182.14, las concentraciones de tipranavir plasma en el estado estacionario se obtuvieron 10 a 14 horas después de la administración del fármaco del estudio. Los parámetros farmacocinéticos por grupo de edad se presentan en la Tabla 6.

Mesa Parámetros 6 Pharmacokinetic

una de tipranavir / ritonavir 375 mg / m2 / 150 mg / m2 para el VIH-1 positivos pacientes pediátricos por edad

Parámetro	2 a <6 años (n = 12)	6 a <12 años (n = 8)	12 a 18 años (n = 6)
Cptrough (□M)	59,6 ± 23,6	66,3 ± 12,5	53,3 ± 32,4
Cmax (□M)	135 ± 44	151 ± 32	138 ± 52
Tmax (h)	2.5	2.6	2.7
AUC0-12 h (□M • h)	1.190 ± 332	1354 ± 256	1.194 ± 517
CL / F (l / h)	0.34	0.45	0.99
V (L)	4.0	4.7	5.3
t1 / 2 (h)	8.1	7.1	5.2

una parámetros farmacocinéticos de la población presentan como media ± desviación estándar

Interacciones con la drogas

Se realizaron estudios de interacción de fármacos con cápsulas de APTIVUS coadministrado con ritonavir, y otras drogas probable que se co-administrado y algunos fármacos comúnmente utilizados como sondas para interacciones farmacocinéticas. Los efectos de la coadministración de APTIVUS con 200 mg de ritonavir en la AUC, Cmax y Cmin de tipranavir o el fármaco co-administrado, se resumen en las Tablas 7 y 8, respectivamente. Para obtener información acerca de las recomendaciones clínicas ver Interacciones farmacológicas (7.2).

Mesa 7Drug Interacciones: Parámetros farmacocinéticos de tipranavir en la presencia de co-administrarse drogas

Co-administrado Drogas	Co administrado dosis de drogas (Programar)	tipranavir / ritonavir dosis de drogas (Programar)	norte	PK	Ratio (90% Intervalo de confianza) de tipranavir Parámetros farmacocinéticos con / sin Co-administrado de drogas; Sin Efecto = 1.00		
					do _{máx}	AUC	do _{min}
Los antiácidos (Maalox®)	20 ml (1 dosis)	500/200 mg (1 dosis)	23	↓	0.75 (0.63, 0.88)	0.73 (0.64, 0.84)	-
Atazanavir / ritonavir	300/100 mg QD (9 dosis)	500/100 mg BID (34 dosis)	13	↑	1.08 (0.98, 1.20)	1.20 (1.09, 1.32)	1.75 (1.39, 2.20)
atorvastatina	10 mg (1 dosis)	500/200 mg BID (14 dosis)	22	↔	0.96 (0.86, 1.07)	1.08 (1.00, 1.15)	1.04 (0.89, 1.22)
claritromicina	500 mg BID (25 dosis)	500/200 mg BID *	24 (68)	↑	1.40 (1.24, 1.47)	1.66 (1.43, 1.73)	2.00 (1.58, 2.47)
didanosina	400 mg (1 dosis)	500/100 mg BID (27 dosis)	5	↓	1.32 (1.09, 1.60)	1.08 (0.82, 1.42)	0.66 (0.31, 1.43)
efavirenz	600 mg QD (8 dosis)	500/100 mg BID *	21 (89)	↓	0.79 (0.69, 0.89)	0.69 (0.57, 0.83)	0.58 (0.36, 0.86)
		750/200 mg BID *	25 (100)	↔	0.97 (0.85, 1.09)	1.01 (0.85, 1.18)	0.97 (0.69, 1.28)
Etinilestradiol / noretindrona	0.035 / 1.0 mg (1 dosis)	500/100 mg BID (21 dosis)	21	↓	1.10 (0.98, 1.24)	0.98 (0.88, 1.11)	0.73 (0.59, 0.90)
		750/200 mg BID (21 dosis)	13	↔	1.01 (0.96, 1.06)	0.98 (0.90, 1.07)	0.91 (0.69, 1.20)
fluconazol	100 mg QD (12 dosis)	500/200 mg BID *	20 (68)	↑	1.32 (1.18, 1.47)	1.50 (1.29, 1.73)	1.69 (1.33, 2.09)
loperamida	16 mg (1 dosis)	750/200 mg BID (21 dosis)	24	↓	1.03 (0.92, 1.17)	0.98 (0.86, 1.12)	0.74 (0.62, 0.88)
rifabutina	150 mg (1 dosis)	500/200 mg BID (15 dosis)	21	↔	0.99 (0.93, 1.07)	1.00 (0.96, 1.04)	1.16 (1.07, 1.27)
La rosuvastatina	10 mg (1 dosis)	500/200 mg BID (24 dosis)	dieciséis	↔	1.08 (1.00, 1.17)	1.06 (0.97, 1.15)	0.99 (0.88, 1.11)
Tadalafil	10 mg (1 dosis)	500/200 mg BID (17 dosis)	17	↔	0.90 (0.80, 1.01)	0.85 (0.74, 0.97)	0.81 (0.70, 0.94)
tenofovir	300 mg (1 dosis)	500/100 mg BID	22	↓	0.83 (0.74, 0.94)	0.82 (0.75, 0.91)	0.79 (0.70, 0.90)
		750/200 mg BID (23 dosis)	20	↔	0.89 (0.84, 0.96)	0.91 (0.85, 0.97)	0.88 (0.78, 1.00)
El valaciclovir	500 mg (1 dosis)	500/200 mg BID (23 dosis)	26	↔	1.02 (0.95, 1.10)	1.01 (0.96, 1.06)	0.98 (0.93, 1.04)
zidovudina	300 mg (1 dosis)	500/100 mg BID	29	↓	0.87 (0.80, 0.94)	0.82 (0.76, 0.89)	0.77 (0.68, 0.87)
		750/200 mg BID (23 dosis)	25	↔	1.02 (0.94, 1.10)	1.02 (0.92, 1.13)	1.07 (0.86, 1.34)

*Comparación de estado estacionario a los datos históricos (n)

↑ αυμεντο, διςμινυχι | v ↓, ↔ νινγ | v χαμβιο, t incapaces de predecir

Mesa 8 Drug Interacciones: Parámetros farmacocinéticos de fármaco administrado-Co en presencia de Tipranavir / ritonavir

Co-administered Drug Medicamentos (Lista)	Co-administered Drug Dose Drug (Lista) NPK	Tipranavir / ritonavir Dosis	Tipranavir / ritonavir; Dosis		Ratio (90% Intervalo de confianza) de los parámetros farmacocinéticos fármaco administrado-Co con / sin		
					Sin Efecto = 1.00	Cmax	AUCC
Abacavira	300 mg BID (43 dosis)	250/200 mg BID	28	↓	0.56 (0.48, 0.66)	0.56 (0.49, 0.63)	-
		750/100 mg BID	14	↓	0.54 (0.47, 0.63)	0.64 (0.55, 0.74)	-
		1250/100 mg BID (42 dosis)	11	↓	0.48 (0.42, 0.53)	0.65 (0.55, 0.76)	-
Acyclovir ^h	500 mg (1 dosis)	500/200 mg BID (23 dosis)	26	↔	0.95 (0.88, 1.02)	1.07 (1.04, 1.09)	-
Amprenavir / ritonavira	600/100 mg BID (27 dosis)	500/200 mg BID (28 dosis)	dieciséis 74	↓	0,61 (0,51, 0,73) e	0,56 (0,49, 0,64) e	0,45 (0,38, 0,53) e 0,44 (0,39, 0,49) f
Atazanavir / ritonavir	300/100 mg QD (9 dosis)	500/100 mg BID (34 dosis)	13	↓	0.43 (0.38, 0.50)	0.32 (0.29, 0.36)	0.19 (0.15, 0.24)
atorvastatina	10 mg (1 dosis)	500/200 mg BID (17 dosis)	22	↑	8,61 (7,25, 10,21)	9,36 (8,02, 10,94)	5.19 (4.21, 6.40)
	Ortohidroxilado-atorvastatina		21, 12, 17	↓	0.02 (0.02, 0.03)	0.11 (0.08, 0.17)	0.07 (0.06, 0.08)
	Parahidroxibenzoato-atorvastatina		13, 22, 1	↓	1.04 (0.87, 1.25)	0.18 (0.14, 0.24)	0,33 (NA)
La buprenorfina / 16/4 Naloxoneb	mg 24/6 mg (diario)	500/200 mg BID (16 dosis)					

Mesa 8 Drug Interacciones: Parámetros farmacocinéticos de fármaco administrado-Co en presencia de Tipranavir / ritonavir

Co-administrado Fármaco	Co-administrado dosis de drogas (Programar)	tipranavir / ritonavir dosis de drogas (Programar)	norte	PK	Ratio (90% Intervalo de confianza) de los parámetros farmacocinéticos fármaco administrado-Co con / sin tipranavir / ritonavir; Sin Efecto = 1.00		
					d _o má ^x	AUC	d _o mi ⁿ
La buprenorfina			10	↔	0.86 (0.68, 1.10)	0.99 (0.80, 1.23)	0.94 (0.74, 1.19)
carbamazepina	100 mg BID (29 dosis)	500/200 mg (1 dosis)	7	↔	1.04 (1.00, 1.07)	1.05 (1.02, 1.09)	1.17 (1.11, 1.24)
	(43 dosis)	(15 dosis)	7	↔	1.10 (0.85, 1.42)	1.08 (0.91, 1.27)	1.07 (0.90, 1.27)
	200 BID mg (29 dosis)	500/200 mg (1 dosis)	17	↔	1.00 (0.96, 1.04)	1.04 (1.00, 1.08)	1.16 (1.11, 1.22)
claritromicina	500 mg BID (25 dosis)	500/200 mg BID (15 dosis)	21	↑	1.22 (1.11, 1.34)	1.26 (1.15, 1.38)	1.35 (1.22, 1.50)
14-OH-claritromicina			21	↓	0.03 (0.02, 0.04)	0.03 (0.02, 0.04)	0.05 (0.04, 0.07)
Didanosinec	200 mg dos veces, ≥ 60 kg	250/200 mg BID	10	↓	0.57 (0.42, 0.79)	0.67 (0.51, 0.88)	-
	125 mg BID, <60 kg (43 dosis)	750/100 mg BID (43 dosis)	8	↔	0.76 (0.49, 1.17)	0.97 (0.64, 1.47)	-
		1250/100 mg BID (43 dosis)	9	↔	0.77 (0.47, 1.26)	0.87 (0.47, 1.65)	-
	400 mg (1 dosis)	500/100 mg BID (27 dosis)	5	↔	0.80 (0.63, 1.02)	0.90 (0.72, 1.11)	1.17 (0.62, 2.20)
Efavirenz	600 mg QD (15 dosis)	500/100 mg BID (15 dosis)	24	↔	1.09 (0.99, 1.19)	1.04 (0.97, 1.12)	1.02 (0.92, 1.12)
		750/200 mg BID (15 dosis)	22	↔	1.12 (0.98, 1.28)	1.00 (0.93, 1.09)	0.94 (0.84, 1.04)
Etinilestradiol	0.035 mg (1 dosis)	500/100 mg BID (21 dosis)	21	↓	0.52 (0.47, 0.57)	0.52 (0.48, 0.56)	-
		750/200 mg BID (21 dosis)	13	↓	0.48 (0.42, 0.57)	0.57 (0.54, 0.60)	-
fluconazol	200 mg (Día 1), entonces 100 mg QD (6 ó 12 dosis)	500/200 mg BID (2 o 14 dosis)	19	↔	0.97 (0.94, 1.01)	0.99 (0.97, 1.02)	0.98 (0.94, 1.02)
			19	↔	0.94 (0.91, 0.98)	0.92 (0.88, 0.95)	0.89 (0.85, 0.92)
Lopinavir / ritonavira	400/100 mg BID (27 dosis)	500/200 mg BID (28 dosis)	21	↓	0.53 (0.40, 0.69) e	0.45 (0.32, 0.63) e	0.30 (0.17, 0.51) e
			69	↓	-0.48 (0.40,		0.58) f
loperamida	16 mg (1 dosis)	750/200 mg BID (21 dosis)	24	↓	0.39 (0.31, 0.48)	0.49 (0.40, 0.61)	-
N-desmetil-Loperamida			24	↓	0.21 (0.17, 0.25)	0.23 (0.19, 0.27)	-
Lamivudinea	150 mg BID (43 dosis)	250/200 mg BID (42 dosis)	64	↔	0.96 (0.89, 1.03)	0.95 (0.89, 1.02)	-
		750/100 mg BID (42 dosis)	46	↔	0.86 (0.78, 0.94)	0.96 (0.90, 1.03)	-
		1250/100 mg BID (42 dosis)	35	↔	0.71 (0.62, 0.81)	0.82 (0.66, 1.00)	-
Metadona	5 mg (1 dosis)	500/200 mg BID (16 dosis)	14	↓	0.45 (0.41, 0.49)	0.47 (0.44, 0.51)	0.50 (0.46, 0.54)
R-metadona					0.54 (0.50, 0.58)	0.52 (0.49, 0.56)	-
S-metadona					0.38 (0.35, 0.43)	0.37 (0.34, 0.41)	-
Nevirapinea	200 BID mg (43 dosis)	250/200 mg BID (42 dosis)	26	↔	0.97 (0.90, 1.04)	0.97 (0.91, 1.04)	0.96 (0.87, 1.05)
		750/100 mg BID (42 dosis)	22	↔	0.86 (0.76, 0.97)	0.89 (0.78, 1.01)	0.93 (0.80, 1.08)
		1250/100 mg BID (42 dosis)	17	↔	0.71 (0.62, 0.82)	0.76 (0.63, 0.91)	0.77 (0.64, 0.92)
noretindrona	1.0 mg (1 dosis)	500/100 mg BID (21 dosis)	21	↔	1.03 (0.94, 1.13)	1.14 (1.06, 1.22)	-
		750/200 mg BID (21 dosis)	13	↔	1.08 (0.97, 1.20)	1.27 (1.13, 1.43)	-
raltegravir	400 mg BID	500/200 mg BID	15	↓	0.82 (0.46, 1.46)	0.76 (0.49, 1.19)	0.45 (0.31, 0.66) g
rifabutina	150 mg (1 dosis) (15)	500/200 mg BID (15 dosis)	20	↑	1.70 (1.49, 1.94)	2.90 (2.59, 3.26)	2.14 (1.90, 2.41)
25-O-desacetil-20 rifabutina				↑	3.20 (2.78, 3.68)	20.71 (17.66, 24.28)	7.83 (6.70, 9.14)
Rifabutina + 25-O-desacetil-rifabutind			20	↑	1.86 (1.63, 2.12)	4.33 (3.86, 4.86)	2.76 (2.44, 3.12)
La rosuvastatina	10 mg (1 dosis)	500/200 mg BID (24 dosis)	dieciséis	↑	2.23 (1.83, 2.72)	1.26 (1.08, 1.46)	1.06 (0.93, 1.20)
Saquinavir / ritonavira	600/100 mg BID (27 dosis)	500/200 mg BID (28 dosis)	20	↓	0.30 (0.23, 0.40) e	0.24 (0.19, 0.32) e	0.18 (0.13, 0.26) e
			68	↓	-	-	0.20 (0.16, 0.25) f
Stavudinea	40 mg BID = 60 kg	250/200 mg BID	26	↔	0.90 (0.81, 1.02)	1.00 (0.91, 1.11)	-
	30 mg BID <60 kg	750/100 mg BID	22	↔	0.76 (0.66, 0.89)	0.84 (0.74, 0.96)	-

(43 dosis)	1250/100 mg BID (42 dosis)	19	↔	0.74 (0.69, 0.80)	0.93 (0.83, 1.05)	-
------------	-------------------------------	----	---	-------------------	-------------------	---

Co-administrado	Co-administrado dosis de drogas	tipranavir / ritonavir dosis de drogas		Ratio (90% Intervalo de confianza) de fármaco administrado-Co Parámetros farmacocinéticos con / sin tipranavir / ritonavir; Sin Efecto = 1.00		
Tadalafil	10 mg500 / 200 mg17 (1 dosis) (1 dosis)		↑	0.78 (0.72, 0.84)	2.33 (2.02, 2.69)	-
	10 mg500 / 200 mg (1 dosis) (17 dosis)	BID17	↔	0.70 (0.63, 0.78)	1.01 (0.83, 1.21)	-
tenofovir	300 mg500 / 100 mg (1 dosis) 750/200	BID22 mg BID20 (23 dosis)	↓ ↓	0.77 (0.68, 0.87) 0.62 (0.54, 0.71)	0.98 (0.91, 1.05) 1.02 (0.94, 1.10)	1.07 (0.98, 1.17) 1.14 (1.01, 1.27)
	Zidovudinec					
glucurónido de zidovudina	300 mg BID250 / 200 mg 0.62)	BID48	↓	0.54 (0.47,	0.58 (0.51, 0.66)	-
	300 mg BID750 / 100 mg 0.60)	BID31	↓	0.51 (0.44,	0.64 (0.55, 0.75)	-
	300 mg BID1250 / 100 mg 0.59) (43 dosis) (42 dosis)	BID23	↓	0.49 (0.40,	0.69 (0.49, 0.97)	-
	300 mg500 / 100 mg (1 dosis) 750/200	BID29 mg BID25 (23 dosis)	↓ ↔	0.39 (0.33, 0.45) 0.44 (0.36, 0.54)	0.57 (0.52, 0.63) 0.67 (0.62, 0.73)	0.89 (0.81, 0.99) 1.25 (1.08, 1.44)
		500/100 mg BID29 750/200 mg BID25 (23 dosis)	↑ ↑	0.82 (0.74, 0.90) 0.82 (0.73, 0.92)	1.02 (0.97, 1.06) 1.09 (1.05, 1.14)	1.52 (1.34, 1.71) 1.94 (1.62, 2.31)

una Pacientes VIH-1 positivos

segundo pacientes en mantenimiento con buprenorfina / naloxona

do Pacientes VIH-1 positivo (tipranavir / ritonavir 250 mg / 200 mg, 750 mg / 200 mg y 1250 mg / 100 mg) y voluntarios sanos (tipranavir / ritonavir 500 mg / 100 mg y 750 mg / 200 mg)

re suma normalizada de fármaco original (rifabutin) y metabolito activo (25-O-desacetil-rifabutina)

mi análisis PK Intensive

F Los niveles de fármaco obtenidas en 8-16 horas después de la dosis

sol n = 14 para Cmin

hAdministrado como valaciclovir

↑ αυμεντο, διςμινυχι | v ↓, ↔ νινγ |ν χαμβιο, t incapaces de predecir

12.4 Microbiología

Mecanismo de acción

Tipranavir (TPV) es un inhibidor de la proteasa del VIH-1 que inhibe el procesamiento específico del virus de los virales poliproteínas Gag y Gag-Pol en el VIH-1 en las células infectadas, evitando así la formación de viriones maduros.

Actividad antiviral

Tipranavir inhibe la replicación de cepas de laboratorio del VIH-1 y aislados clínicos en los modelos agudos de infección de las células T, con 50% concentraciones eficaces (EC50) que van desde 0.03 a 0.07 M (18-42 ng / ml). Tipranavir demuestra actividad antiviral en cultivo celular contra un amplio panel de VIH-1 grupo M no clade aislamientos B (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF-12 BF). Grupo O y VIH-2 aislados han reducido la susceptibilidad en cultivo celular a tipranavir con valores de EC50 que van desde 0,164 -1 M y 0,233 a 0,522 M, respectivamente. Cuando se utiliza con otros agentes antirretrovirales en cultivo celular, la combinación de tipranavir era aditivo al antagonista con otros inhibidores de la proteasa (amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir y saquinavir) y generalmente aditivo con el NNRTIs (delavirdina, efavirenz, y nevirapina) y el NRTI (abacavir, didanosina, emtricitabina, lamivudina, estavudina, tenofovir, y zidovudina). Tipranavir fue sinérgica con el VIH-1 inhibidor de la fusión enfuvirtida. No había ningún antagonismo de las combinaciones de cultivo de células de tipranavir con adefovir o ribavirina, utilizados en el tratamiento de la hepatitis viral.

Resistencia

En cultivo celular:

VIH-1 aislados con una susceptibilidad reducida a tipranavir han sido seleccionados en cultivo celular y obtenido a partir de pacientes tratados con APTIVUS / ritonavir (TPV / ritonavir). Después de 9 meses de cultivo en TPV que contiene los medios de comunicación, el VIH-1 aislados con 87 veces la susceptibilidad a tipranavir reducido fueron seleccionados en cultivo celular; éstos contenían 10 sustituciones de la proteasa que se desarrollaron en el siguiente orden: L33F, I84V, K45I, I13V, V32I, V82L, M36L, A71V, L10F, I54V y / T. También se observaron cambios en la poliproteína Gag sitio de escisión CA / P2 tras la selección de medicamentos. Los experimentos con mutantes dirigidos al sitio del VIH-1 mostraron que la presencia de 6 sustituciones en la secuencia de codificación de la proteasa (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) conferido > 10 veces reduce la susceptibilidad a tipranavir.

Los estudios clínicos de pacientes tratados previamente:

En ensayos clínicos controlados 1182.12 y 1182.48, múltiple proteasa resistente a los inhibidores del VIH-1 aislados de 59 pacientes adultos con experiencia de tratamiento que recibieron virológica de rebote sustituciones de aminoácidos desarrollados ritonavir y experimentados tipranavir / que estaban asociados con la resistencia a tipranavir. Las sustituciones de aminoácidos más comunes que se desarrollaron en 500/200 mg APTIVUS / ritonavir en mayor que 20% de APTIVUS aislamientos fracaso virológico ritonavir / eran L33V / I / F, V82T, y I84V. Otras sustituciones que se desarrollaron en 10 a 20% de APTIVUS fracaso virológico / ritonavir aislamientos incluyen L10V / I / S, I13V, E35D / G / N, I47V, I54A / M / V, K55R, V82L, y L89V / M. También se observó la evolución en los sitios de escisión de la proteasa gag poliproteína. Entre 28 pacientes pediátricos en ensayo clínico 1182.14 que experimentaron fracaso virológico o la falta de respuesta,

En los ensayos clínicos se detectó 1182.12 y 1182.48 tipranavir resistencia en rebote virológico después de un promedio de 38 semanas de tratamiento / ritonavir APTIVUS con una disminución media de 14 veces en la susceptibilidad tipranavir. Del mismo modo, la reducción de la susceptibilidad a tipranavir se asoció con mutaciones emergentes en el paciente pediátrico aisla.

La resistencia cruzada

Se ha observado resistencia cruzada entre los inhibidores de la proteasa. Tipranavir había <4 veces disminución de la susceptibilidad frente a 90% (94/105) de VIH-1 aislamientos clínicos resistentes a amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir, ritonavir, saquinavir o. virus tipranavir resistente que surgieron en cultivo

celular de VIH de tipo silvestre-1 habían disminuido la susceptibilidad a los inhibidores de proteasa amprenavir, atazanavir, indinavir, lopinavir, nelfinavir y ritonavir pero se mantuvo sensibles a saquinavir.

Línea de base genotipo y virológicos análisis de resultados

Genotípica y / o fenotípica análisis de virus de línea de base puede ayudar en la determinación de la susceptibilidad tipranavir antes de la iniciación de la terapia / ritonavir APTIVUS. Se realizaron varios análisis para evaluar el impacto de las sustituciones específicas y la combinación de sustituciones en el resultado virológico. Tanto el tipo y el número de línea de base

sustituciones de inhibidores de la proteasa, así como el uso de agentes activos adicionales (por ejemplo, enfuvirtida) afectadas las tasas de respuesta APTIVUS / ritonavir en ensayos clínicos controlados 1182.12 y 1182.48 hasta la semana 48 de tratamiento.

Los análisis de regresión de línea de base y / o en el tratamiento del VIH-1 genotipos de 860 pacientes con experiencia en tratamiento en la Fase 2 y 3 ensayos demostró que las sustituciones de aminoácidos en 16 codones en la secuencia codificante de la proteasa del VIH-1 se asociaron con respuestas virológicas reducidas y / o susceptibilidad reducida tipranavir: L10V, I13V, K20M / R / V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A / M / V, Q58E, H69K, T74P, V82L / T, N83D o I84V.

También se llevó a cabo como tratados análisis para evaluar el resultado virológico por el número de sustituciones de inhibidores de la proteasa primaria presentes al inicio del estudio. Las tasas de respuesta fueron reducidas si cinco o más sustituciones asociadas a inhibidores de la proteasa estaban presentes al inicio del estudio y los sujetos no recibieron enfuvirtida nueva concomitante con tipranavir / ritonavir. Véase la Tabla 9.

Mesa 9Controlled Ensayos clínicos 1182.12 y 1182.48: proporción de respondedores (confirmados \square 1 log10 disminución en la semana 48) por número de línea de base primaria inhibidor de la proteasa (PI) resistencia asociada Sustituciones

Número de Línea de base primaria PI Mutationsa	APTIVUS / ritonavir Comparator PI / ritonavir N = 578N = 610		Nuevo + Nuevo enfuvirtida enfuvirtida ^{do}	
	No nuevo +	NewNo segundo enfuvirtida ^{segundo}	38%	69% 18% 26%
En	(180/470) (75/108)	(92/524) (22/86)		
general	62% 60% 33% 0%	(24/39) (3/5) (14/43) (0/1)		
1 - 2	48% 71% 23% 38%	(96/202) (27/38) (45/193) (13/34)		
3 - 4	26% 69% 11% 18%	(60/229) (45/65) (33/288) (9/51)		
5+				

^{una}mutaciones PI primarios incluyen cualquier sustitución de aminoácidos en las posiciones 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 y 90

^{segundo}No hay nuevos enfuvirtida se define como el uso continuo de reciclado o enfuvirtida o ningún uso de enfuvirtida

^{do}Nueva enfuvirtida se define como inicio de enfuvirtida por primera vez

La mediana del cambio desde la línea base en el plasma HIV-1 RNA en las semanas 2, 4, 8, 16, 24 y 48 se evaluó por el número de línea de base sustituciones proteasa primaria resistencia a los inhibidores asociados (1-4 o \geq 5) en sujetos que recibieron APTIVUS / ritonavir con o sin nueva enfuvirtida. Se hicieron las siguientes observaciones:

- Aproximadamente 1,5 log10 disminución en el VIH-1 RNA en puntos de tiempo tempranos (Semana 2), independientemente del número de línea de base sustituciones asociados proteasa primaria de resistencia inhibidor (1-4 o 5+).
- Los sujetos con 5 o más de la proteasa primaria de resistencia inhibidor sustituciones asociadas en su VIH-1 en la línea base que recibieron APTIVUS / ritonavir sin nueva enfuvirtida (n = 303) empezaron a perder su respuesta antiviral después de la semana 4.
- Early ARN VIH-1 disminuye (1,5-2 log10) se mantuvieron hasta la Semana 48 en sujetos con 5 o más de la proteasa primaria de resistencia inhibidor sustituciones asociados al inicio del estudio que recibieron nuevo enfuvirtida con APTIVUS / ritonavir (n = 74).

Línea de base fenotipo y virológicos análisis de resultados

las tasas de APTIVUS / respuesta ritonavir también fueron evaluados por fenotipo tipranavir línea de base. Las relaciones entre la susceptibilidad fenotípica de línea de base a tipranavir, las mutaciones en los codones de la proteasa de aminoácidos 33, 82, 84 y 90, mutaciones asociadas a resistencia a tipranavir, y respuesta a la terapia / ritonavir APTIVUS en la Semana-48 se resumen en las Tablas 10 y 11. Estos fenotipo basal grupos no tienen la intención de representar a la susceptibilidad de interrupción clínicos de tipranavir / ritonavir debido a que los datos se basan en el selecto grupo de pacientes 1182.12 y 1182.48. Se proporcionan los datos para dar a los médicos información sobre la probabilidad de éxito virológico basado en la susceptibilidad pre-tratamiento a APTIVUS / ritonavir en pacientes con inhibidor de la proteasa con experiencia.

Mesa 10Response por Línea de base Tipranavir Fenotipo a las 48 semanas en los ensayos clínicos controlados 1182,12 y 1182.48

Basales de tipranavir fenotipo (cambio veces) una	Proporción de Respondersb sin nuevos Enfuvirtidec Uso N = 211	Proporción de Respondersb con Nueva Enfuvirtided Uso N = 68	Susceptibilidad tipranavir
0-3	48% (73/153)	70% (33/47)	Susceptible
> 3-10	21% (10/48)	53% (8/15)	disminución de la susceptibilidad
> 10	10% (1/10)	50% (3/6)	Resistente

^{una}Cambio en el valor EC50 tipranavir de referencia de tipo salvaje

^{segundo}Confirmado \square 1 log10 en la semana 48

^{do}No hay nuevos enfuvirtida se define como el uso continuo de reciclado o enfuvirtida o ningún uso de enfuvirtida

^{re}Nueva enfuvirtida se define como inicio de enfuvirtida por primera vez

Mesa 11Correlation de línea de base Tipranavir Fenotipo al genotipo utilizando VIH-1 aislados de la fase 2 y fase 3 Clinical ensayos

Basales de tipranavir fenotipo (cambio veces) una	# De línea de base de la proteasa Las mutaciones en 33, 82, 84, 90	# De línea de base tipranavir asociadas a la resistencia Mutationsb	tipranavir Susceptibilityc
0-3	0-2	0-4	Susceptible

> 3-10	3	5-7	disminución de la susceptibilidad
> 10	4	8+	Resistente

^{una} Cambio en el valor EC50 tipranavir de referencia de tipo salvaje

^{segundo} Número de sustituciones de aminoácidos en el VIH-1 proteasa entre L10V, I13V, K20M / R / V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A / M / V, Q58E, H69K, T74P,

V82L / T, N83D o I84V

^{do} definido por la respuesta de la semana 48

Los análisis de ensayos clínicos pediátricos 1182.14 también demostraron que la respuesta al tratamiento fue influenciado por el número de mutaciones basales presentes inhibidores de la proteasa.

13 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

13.1 Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la fertilidad

se han realizado estudios de carcinogenicidad a largo plazo en ratones y ratas con tipranavir. Los ratones se administraron 30, 150 o / kg / día tipranavir 300 mg, 150/40 mg / kg / día tipranavir / ritonavir en combinación, o 40 mg / kg / día ritonavir. La incidencia de adenomas hepatocelulares benignos y adenomas combinados / carcinomas se aumentaron en las hembras de todos los grupos excepto la baja dosis de tipranavir. Estos tumores también se incrementaron en ratones macho de la alta dosis de tipranavir y el grupo de combinación tipranavir / ritonavir. incidencia de carcinoma hepatocelular se incrementó en ratones hembra que recibieron la dosis alta de tipranavir y ambos sexos que recibieron tipranavir / ritonavir. La combinación de tipranavir y ritonavir provocó un aumento relacionado con la exposición, en este mismo tipo de tumor en ambos sexos. La relevancia clínica de los resultados cancerígenos en ratones es desconocida. Las exposiciones sistémicas en ratones (basada en el AUC o Cmax) en todas las dosis ensayadas fueron inferiores a los de los seres humanos que recibe el nivel de dosis recomendado. Las ratas se les administró 30, 100 o 300 mg / kg / día tipranavir, 100 / 26,7 mg / kg / día tipranavir / ritonavir en combinación, o 10 mg / kg / día ritonavir. No se observaron hallazgos relacionados con el fármaco en ratas macho. A la dosis más alta de tipranavir, se observó un aumento de la incidencia de adenomas benignos de las células foliculares de la glándula tiroides en ratas hembra. Basado en las mediciones de AUC, la exposición a tipranavir en este nivel de dosis en ratas es aproximadamente equivalente a la exposición en humanos a la dosis terapéutica recomendada. Este hallazgo no es probablemente relevante para los humanos, porque adenomas de células folicular de tiroides son considerados un efecto específico de roedores secundaria a inducción enzimática.

Tipranavir no mostró evidencia de mutagenicidad o clastogenicidad en una batería de cinco in vitro y en ensayos in vivo, incluyendo el ensayo de mutación inversa en bacterias Ames usando

S. typhimurium y *E. coli*, la síntesis de ADN no programada en hepatocitos de rata, la inducción de mutación del gen en células de ovario de hámster chino, un ensayo de aberración cromosómica en linfocitos periféricos humanos, y un ensayo de micronúcleos en ratones.

Tipranavir no tuvo ningún efecto sobre la fertilidad o el desarrollo embrionario temprano en ratas a dosis de hasta 1000 mg / kg / día, equivalente a una Cmax de 2587 M en las hembras. Sobre la base de los niveles de Cmax en estas ratas, así como una exposición (AUC) de 1,670 M · h en ratas embarazadas de otro estudio, esta exposición fue aproximadamente equivalente a la exposición anticipada en los seres humanos al nivel de dosis recomendada de 500/200 mg APTIVUS / ritonavir BID.

13.2 Toxicología y / o farmacología animal de

En estudios preclínicos en ratas, el tratamiento tipranavir induce cambios dependientes de la dosis en los parámetros de coagulación (aumento del tiempo de protrombina, aumento del tiempo de tromboplastina parcial activada, y una disminución en algunos de los factores dependientes de la vitamina K). En algunas ratas, estos cambios dieron lugar a una hemorragia en múltiples órganos y la muerte. La administración co de la vitamina E en forma de TPGS (d-alfa-tocoferol polietilenglicol 1000 succinato) con tipranavir resultó en un aumento significativo de los efectos sobre los parámetros de coagulación, los eventos hemorrágicos, y muerte.

En los estudios preclínicos de tipranavir en perros, un efecto en los parámetros de coagulación no se observó. La coadministración de tipranavir y la vitamina E no se ha estudiado en perros. La evaluación clínica de los efectos de la coagulación en pacientes infectados por VIH-1 no demostró tipranavir más ritonavir efecto y ningún efecto de la solución oral que contiene E-vitamina en los parámetros de coagulación [véase Efectos sobre la agregación de plaquetas y la coagulación (5.4)].

14 ESTUDIOS CLÍNICOS

14.1 Los pacientes adultos

Los siguientes datos clínicos se deriva de los análisis de datos de 48 semanas de estudios en curso efectos sobre VIH-1 los niveles de ARN de plasma y los recuentos de células CD4 + de medición. En la actualidad no hay resultados de los estudios controlados que evalúan el efecto de APTIVUS / ritonavir sobre la progresión clínica del VIH-1.

APTIVUS / ritonavir 500/200 mg BID + optimizado régimen de base (OBR) vs. Comparador inhibidor de proteasa / ritonavir BID + OBR

Los dos ensayos clínicos 1182.12 y 1182.48 (RESIST 1 y RESIST 2) están en curso, aleatorizado, controlado, de etiqueta abierta, los estudios multicéntricos en pacientes VIH-1 positivos, triples clase antirretroviral experimentados. Se requirió que todos los pacientes que han recibido previamente al menos dos regímenes antirretrovirales basados en inhibidor de proteasa y estaban fracasando un régimen basado en inhibidor de la proteasa en el momento de entrada en el estudio con la línea de base VIH-1 RNA al menos 1.000 copias / ml y cualquier recuento de células CD4 +. Al menos una proteasa primaria mutación del gen de entre 30N, 46L, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V o 90M tenía que estar presente en la línea base, con no más de dos mutaciones en los codones 33, 82, 84 o 90.

Estos estudios evaluaron la respuesta al tratamiento a las 48 semanas en un total de 1483 pacientes que recibieron ya sea APTIVUS coadministrado con 200 mg de ritonavir más OBR frente a un grupo control que recibió un inhibidor de proteasa ritonavir (lopinavir, amprenavir, saquinavir o indinavir) más OBR. Antes de la aleatorización, OBR se definió de forma individual para cada paciente en función de las pruebas de resistencia genotípica y la historia del paciente. El investigador tuvo que declarar OBR, inhibidor de la proteasa del comparador, y el uso de la nueva enfuvirtida antes de la aleatorización. La aleatorización se estratificó por elección del inhibidor de la proteasa comparador y el uso de enfuvirtida nueva.

Después de la Semana 8, los pacientes en el grupo de control que cumplían los criterios definidos en el Protocolo de falta inicial de respuesta virológica o fracaso virológico confirmado tenían la opción de interrumpir el tratamiento y el cambio a APTIVUS / ritonavir en un estudio de vuelco separada.

Demografía y características basales estaban equilibradas entre el APTIVUS brazo / ritonavir y el brazo de control. En ambos estudios combinados, los 1483 pacientes tenían una edad media de 43 años (rango 17-80), y eran 86,3% hombres, 75,6% blanco, 12,9% de negro, y 0,9% de Asia. El plasma de línea de base VIH-1 RNA mediana para ambos grupos de tratamiento fue de 4,8 (intervalo de 2,0 a 6,8) log₁₀ copias / ml y la mediana basal de CD4 + recuento de células fue de 162 (rango de 1 a 1894) células / mm³. En general, el 38,4% de los pacientes tenían una línea de base VIH-1 RNA de > 100.000 copias / mL, 58,6% tienen una línea de base CD4 + recuento de células <= 200 células / mm³, y 57,8% había experimentado un SIDA definir evento de clase C en la línea base.

Los pacientes tenían una exposición previa a una mediana de 6 NRTI, NNRTI 1, y 4 PIs. Un total de 10,1% de los pacientes habían usado previamente enfuvirtida. En muestras de pacientes de referencia (n = 454), 97% de los aislados de VIH-1 fueron resistentes a al menos un inhibidor de la proteasa, el 95% de los aislados eran resistentes a al menos un NRTI, > 75% de los aislamientos eran resistentes a al menos un NNRTI.

El inhibidor de la proteasa individual pre-seleccionados en base a las pruebas genotípicas y la historia médica del paciente era lopinavir en el 48,7%, 26,4% en amprenavir, saquinavir en el 21,8% y el indinavir en el 3,1% de los pacientes. Un total de 85,1% eran posiblemente resistentes o resistentes a los inhibidores de la proteasa comparadores preseleccionados. Aproximadamente el 21% de los pacientes utiliza enfuvirtida durante el estudio de los cuales 16,6% en el grupo tratado con APTIVUS / ritonavir y 13,2% en el grupo comparador / ritonavir representados el primer uso de la enfuvirtida (nuevo enfuvirtida).

La respuesta al tratamiento y los resultados de eficacia de tratamiento aleatorizado hasta la semana 48 de los estudios 1182.12 y 1182.48 se muestran en la Tabla 12.

Mesa 12 Outcomes de tratamiento aleatorizado hasta la semana 48 (estudios combinados y 1.182.12 1182.48)

APTIVUS / ritonavir (500/200 mg BID) + OBR	Comparador inhibidor de la proteasa* / Ritonavir + OBR
--	--

Salir	(N = 746)	(N = 737)
Viológica Respondera (confirmado al menos 1 log10 de ARN de VIH-1 por debajo de la línea de base)	33,8%	14,9%

fracasos virológicos	55,1%	77,3%
la falta de respuesta virológica		
inicial por 8b Semana	33,0%	57,9%
Rebote	18,9%	16,4%
Nunca suprimido	3,2%	3,0%
Deathc o abandonaron el estudio debido a	5,9%	1,9%
eventos adversos Muerte	0,5%	
Abandonaron el estudio debido a eventos	5,4%	0,3%
adversos		1,6%
Abandonaron el estudio debido a otra reasonsd	5,2%	5,8%

*. inhibidores de la proteasa comparadores eran lopinavir, amprenavir, saquinavir o indinavir y 85,1% de los pacientes eran posiblemente resistentes o resistentes a los inhibidores de la proteasa elegidos.

^{1a} Los pacientes alcanzaron y mantuvieron una confirmado ≥ 1 log₁₀ VIH-1 gota ARN a partir de la línea de base hasta la semana 48 sin evidencia previa de fracaso del tratamiento.

^{2a} Los pacientes no lograr un 0,5 log₁₀ VIH-1 gota ARN a partir de la línea de base y no tienen carga viral <100.000 copias / ml en la semana 8.

^{3a} La muerte sólo contaba si era la razón para el fracaso del tratamiento.

^{4a} Incluye pacientes que se perdieron durante el seguimiento-consentimiento retirado, no adherente, violaciones de protocolo, añaden / fármacos antirretrovirales cambiado fondo por razones distintas de la tolerabilidad o toxicidad, o se suspende mientras suprimida.

Durante las 48 semanas de tratamiento, la proporción de pacientes en el brazo APTIVUS / ritonavir en comparación con el grupo comparador PI / ritonavir con HIV-1 RNA <400 copias / ml fue 30,3% y 13,6% respectivamente, y con el VIH-1 RNA <50 copias / ml fue 22,7% y 10,2%, respectivamente. Entre todos los pacientes aleatorizados y tratados, la mediana del cambio desde la línea base en el VIH-1 RNA en la última determinación hasta la semana 48 fue -0.64 log₁₀ copias / ml en los pacientes que reciben APTIVUS / ritonavir frente -0.22 log₁₀ copias / ml en el grupo comparador PI / ritonavir.

Entre todos los pacientes aleatorizados y tratados, la mediana del cambio desde la línea base en el recuento de células CD4 + en la última determinación hasta la semana 48 fue de +23 células / mm³ en pacientes que reciben APTIVUS / ritonavir (N = 740) frente a +4 células / mm³ en el comparador PI / ritonavir (N = 727) del brazo.

Los pacientes en el brazo de tipranavir / ritonavir lograron un resultado significativamente mejor virológica cuando tipranavir / ritonavir se combinó con enfuvirtida. Entre los pacientes con nuevo uso enfuvirtida, la proporción de pacientes en el brazo APTIVUS / ritonavir en comparación con el grupo comparador PI / ritonavir con HIV-1 RNA <400 copias / ml era 52,4% y 19,6% respectivamente, y con el VIH-1 RNA < 50 copias / ml fue 37,3% y 14,4%, respectivamente [ver Farmacología clínica (12.2, 12.4)]. La mediana del cambio desde la línea base en el recuento de células CD4 + en la última determinación hasta la semana 48 fue de +89 células / mm³ en pacientes que reciben APTIVUS / ritonavir en combinación con enfuvirtida recién introducido (N = 124) y +18 células / mm³ en el comparador de PI / ritonavir (N = 96) del brazo.

14.2 Los pacientes pediátricos

El perfil farmacocinético, la seguridad y la actividad de APTIVUS / ritonavir se evaluó en un, abierto, aleatorizado, multicéntrico. Este estudio incluyó a VIH-1 infectados, pacientes pediátricos con experiencia en tratamiento (con la excepción de 3 pacientes sin tratamiento previo), con la línea de base ARN VIH-1 de al menos 1500 copias / ml. La edad varió de 2 a 18 años y los pacientes se estratificaron por edad (2 a <6 años, de 6 a <12 años y de 12 a 18 años). Ciento diez (110) pacientes fueron asignados al azar a recibir uno de los regímenes de dosis / ritonavir dos APTIVUS: / 150 dosis 375 mg / m² mg / m² (N = 55) o 290 mg / m² / 115 mg / dosis m² (N = 55), además de un tratamiento de base de al menos dos inhibidores de fármacos antirretrovirales no proteasa, optimizado el uso de pruebas de resistencia genotípica línea de base. Todos los pacientes recibieron inicialmente APTIVUS solución oral.

Demografía y características basales estaban equilibradas entre los grupos de dosis APTIVUS / ritonavir. Los 110 pacientes pediátricos aleatorizados tenían una edad media de

11,7 años (rango de 2 a 18), y fueron 57,2% hombres, 68,1% blanco, 30% de negro, y 1,8% de Asia. La mediana de plasma de línea de base ARN VIH-1 fue de 4,7 (intervalo de 3,0 a 6,8) log₁₀ copias / ml y la mediana basal de CD4 + recuento de células fue 379 (intervalo de 2 a 2.578) células / mm³. En general, el 37,4% de los pacientes tenían una línea de base VIH-1 RNA de > 100.000 copias / ml; 28,7% tenían un recuento basal de células CD4 + \leq 200 células / mm³, y el 48% había experimentado un SIDA antes de la definición de clase de evento C al inicio del estudio. Los pacientes tenían una exposición previa a una mediana de 4 NRTI, NNRTI 1, y 2 IP.

Ochenta y tres (75%) completaron el período de 48 semanas mientras que el 25% suspendió prematuramente. De los pacientes que interrumpieron prematuramente, 9 (8%) interrumpieron debido a un fallo virológico, y 9 (8%) abandonaron el estudio debido a reacciones adversas.

A las 48 semanas, el 40% de los pacientes tenían una carga viral <400 copias / mL. La proporción de pacientes con carga viral <400 copias / mL tendió a ser mayor (70%) en el grupo de menor edad de los pacientes, que tenían resistencia viral menos la línea de base, en comparación con los grupos de más edad (37% y 31%). Los resultados ARN VIH-1 se presentan en la Tabla 13.

Mesa 13 Proporción de los pacientes con VIH-1 ARN <400 copias / ml (<50 copias / ml) por edad y dosis*

Tipranavir / ritonavir régimen de dosis	2 a <6 años (N = 20)	6 a <12 años (N = 38)	12 a 18 años (n = 52)
375 mg / m ² / 150 mg / m ²	n = 10 70% (42%)	n = 19 50% (39%)	n = 26 33% (30%)
290 mg / m ² / 115 mg / m ²	n = 10 70% (54%)	n = 19 37% (32%)	n = 26 31% (23%)

* El número de sustituciones asociadas a la resistencia de tipranavir inicio fueron menores en los 2 a <vejos pacientes 6 año que los antiguos pacientes de 6 a 18 años matriculados en estudio 1182.14

La selección de la dosis para todos los grupos de edad se basa en lo siguiente:

- Una mayor proporción de pacientes que reciben APTIVUS / ritonavir 375 mg / m² / 150 mg / m² en comparación con 290 mg / m² / 115 mg / m² logra ARN VIH-1 <400 y <50 copias / mL.

- Una mayor proporción de pacientes de 6 a 18 años de edad con múltiples sustituciones asociadas a resistencia a inhibidores de la proteasa de línea de base que reciben / m2 logrado APTIVUS / ritonavir 375 mg / m2 / 150 mg ARN VIH-1 <400 copias / mL a las 48 semanas en comparación con los pacientes que recibieron APTIVUS / ritonavir 290 mg / m2 / 115 mg / m2.
- No clínicamente significativo aumento en las tasas de eventos adversos observó con 375 mg / m2 / 150 mg / m2 en comparación con 290 mg / m2 / 115 mg / m2.
- En general, 6 (5%) pacientes de entre 6 y 18 tenían SIDA enfermedad definitiva durante el período de tratamiento y todos recibieron la dosis de 290 mg / m2 / 115 mg / m2.

La guía para una posible reducción de la dosis para los pacientes que desarrollan intolerancia o toxicidad y no puede continuar con APTIVUS / ritonavir 14 mg / kg / 6 mg / kg (o 375 mg / m² / 150 mg / m²) se basa en lo siguiente:

- El 290 mg / m² / 115 mg / m² régimen proporcionado concentraciones plasmáticas de tipranavir dos veces al día similares a los obtenidos en adultos que recibieron 500/200 mg dos veces al día. El 375 mg / m² / 150 mg / m² régimen proporcionado concentraciones plasmáticas de tipranavir dos veces al día 37% superiores a los obtenidos en adultos que recibieron 500/200 mg dos veces al día.
- Las tasas de respuesta observados para dosis APTIVUS / ritonavir de 290 mg / m² / 115 mg / m² como

se muestra en la reducción de la Tabla 13. dosis no es apropiado para los pacientes cuyo virus es resistente a

más de un inhibidor de la proteasa.

Cuando el área de superficie corporal (BSA) de dosificación se convierte a mg / dosificación kg, la APTIVUS / ritonavir 375 mg / m² / 150 mg / m² régimen de dos veces al día es similar a 14 mg / kg / 6 mg / kg y tipranavir / ritonavir 290 mg / m² / 115 mg / m² régimen de dos veces al día es similar a 12 mg / kg / 5 mg / kg dos veces al día [ver Dosificación y administración (2.2)].

16 PRESENTACIÓN / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

APTIVUS cápsulas de 250 mg son cápsulas rosa, oblongas de gelatina blanda impresas en negro con "TPV 250". Se empaquetan en botellas de HDPE de unidad de uso con un cierre a prueba de niños y 120 cápsulas. (NDC 0597-0003-02)

APTIVUS solución oral es un líquido con sabor viscoso buttermint-mantequilla caramelo de color amarillo claro que contiene 100 mg de tipranavir en cada ml. La solución se suministra en una botella de vidrio ámbar de unidad de uso proporcionando 95 ml de solución con un cierre a prueba de niños. También se proporciona una jeringa de dispensación oral de 5 ml de plástico. (NDC 0597-0002-01).

Almacenamiento

APTIVUS cápsulas se deben almacenar en un refrigerador 2 ° -8 ° C (36 ° -46 ° F) antes de abrir la botella. Después de abrir la botella, las cápsulas pueden ser almacenadas a 25 ° C (77 ° F); excursiones autorizados a 15 ° -30 ° C (59 ° -86 ° F) y deben ser usados dentro de los 60 días después de la primera apertura de la botella.

APTIVUS solución oral debe ser almacenado a 25 ° C (77 ° F); excursiones autorizados a 15 ° -30 ° C (59 ° -86 ° F). No refrigerar o congelar. La solución debe ser utilizado dentro de los 60 días después de la primera apertura de la botella.

Guardar en un lugar seguro fuera del alcance de los niños.

17 INFORMACIÓN DE ORIENTACIÓN PARA EL PACIENTE

Ver Aprobado por la FDA etiqueta para el paciente

17.1 Insuficiencia hepática y toxicidad

Los pacientes deben ser informados de que APTIVUS coadministrado con 200 mg de ritonavir, se ha asociado con la enfermedad grave del hígado, incluyendo algunas muertes. Los pacientes con signos o síntomas de hepatitis clínica deben interrumpir el tratamiento tipranavir / ritonavir y solicitar una evaluación médica. Los síntomas de la hepatitis incluyen fatiga, malestar general, anorexia, náuseas, ictericia, bilirrubinuria, heces acólicas, sensibilidad hepática o hepatomegalia. Se necesita vigilancia adicional para los pacientes con hepatitis B crónica o coinfección C, ya que estos pacientes tienen un mayor riesgo de desarrollar hepatotoxicidad.

pruebas de función hepática deben realizarse antes de iniciar el tratamiento con APTIVUS y 200 mg de ritonavir, y con frecuencia durante la duración del tratamiento. Los pacientes con hepatitis B crónica o co-infección C o elevaciones de las enzimas hepáticas antes del tratamiento están en mayor riesgo (aproximadamente 2 veces) para el desarrollo de nuevas elevaciones de las enzimas de hígado o enfermedad hepática grave. Se debe tener precaución cuando se administre APTIVUS / ritonavir a pacientes con anomalías de las enzimas hepáticas o antecedentes de enfermedad hepática crónica. Aumento de las pruebas de la función hepática se justifica en estos pacientes. APTIVUS no debe administrarse a pacientes con insuficiencia hepática moderada a severa.

17.2 Hemorragia intracraneal

Los pacientes deben ser informados de que APTIVUS coadministrado con 200 mg de ritonavir se ha asociado con informes de hemorragia intracraneal tanto fatal y no fatal. Los pacientes deben informar de cualquier sangrado inusual o inexplicable a su médico.

17.3 Interacciones con la drogas

APTIVUS puede interactuar con algunos medicamentos; Por lo tanto, los pacientes deben ser advertidos de informar a su profesional de la salud el uso de otros medicamentos de venta con receta o sin receta o productos a base de hierbas, especialmente la hierba de San Juan.

17.4 El uso de la vitamina E

Los pacientes que toman APTIVUS solución oral deben ser advertidos de no tomar suplementos de vitamina E mayor de un multivitamínico estándar como solución oral de APTIVUS contiene 116 UI / ml de vitamina E y cuando se toma en la dosis máxima recomendada de 500 mg / 200 mg de tipranavir / ritonavir BID, resultados en una dosis diaria de 1.160 UI. Esta admisión es más alta que la ingesta diaria de referencia (adultos de 30 UI, pediatría aproximadamente 10 UI).

17.5 Erupción

Rash, incluyendo erupciones planas o elevadas o la sensibilidad al sol, se han notificado en aproximadamente el 10% de los sujetos que recibieron APTIVUS. Algunos pacientes que desarrollaron erupción también tenían uno o más de los siguientes síntomas: dolor en las articulaciones o rigidez, opresión en la garganta, picor generalizado, dolores musculares, fiebre, enrojecimiento, ampollas o descamación de la piel. Las mujeres que toman píldoras anticonceptivas pueden tener una erupción en la piel. Los pacientes deben ser informados a suspender el uso de APTIVUS y llame a su médico de inmediato si presenta cualquiera de estos síntomas se desarrollan.

17.6 sulfa alérgicos

Los pacientes deben ser informados para informar de cualquier historia de alergia a la sulfonamida médico.

17.7 anticonceptivos

Las mujeres que reciben anticonceptivos hormonales a base de estrógenos deben ser instruidos que las medidas anticonceptivas adicionales o alternativos deben utilizarse durante el tratamiento con tipranavir / ritonavir. Puede haber un mayor riesgo de erupción cuando APTIVUS se da con los anticonceptivos hormonales.

17.8 La redistribución de grasa

Los pacientes deben ser informados de que la redistribución o acumulación de grasa corporal pueden ocurrir en pacientes que reciben terapia antirretroviral y que la causa y la salud a largo plazo efectos de estas condiciones no se conocen en este momento.

17.9 Administración

Los pacientes deben ser informados de que APTIVUS debe ser co-administrado con ritonavir para asegurar su efecto terapéutico. La falta de la correcta coadministración de APTIVUS con ritonavir dará lugar a la reducción de los niveles plasmáticos de tipranavir que puede ser insuficiente para lograr el efecto antiviral deseado.

- APTIVUS administra conjuntamente con cápsulas o solución de ritonavir puede tomarse con o sin comida
- APTIVUS coadministrado con ritonavir comprimidos sólo debe tomarse con las comidas

Los pacientes deben ser informados de que disminuye sostenidos en plasma HIV-1 RNA se han asociado con un riesgo reducido de progresión a SIDA y la muerte. Los pacientes deben permanecer bajo el cuidado de un médico durante el uso de tipranavir. Los pacientes deben ser advertidos de tomar APTIVUS y otra terapia antirretroviral concomitante todos los días según las indicaciones. APTIVUS, coadministrado con ritonavir, se debe dar en combinación con otros fármacos antirretrovirales. Los pacientes no deben alterar la dosis o interrumpir el tratamiento sin consultar con su profesional de la salud. Si se olvida una dosis de tipranavir, los pacientes deben tomar la dosis tan pronto como sea posible y luego regresar a su horario normal. Sin embargo, si se salta una dosis el paciente no debe duplicar la dosis siguiente.

Los pacientes deben ser informados de que APTIVUS no cura la infección por VIH-1 y que pueden continuar desarrollando infecciones oportunistas y otras complicaciones asociadas con la enfermedad del VIH-1. Los efectos a largo plazo de tipranavir se desconoce en este momento. Los pacientes deben ser informados de que actualmente no existen datos que demuestran que el tratamiento con tipranavir puede reducir el riesgo de transmisión del VIH-1 a terceros a través del contacto sexual.

Aprobado por la FDA etiqueta para el paciente

La información del paciente se suministra como un desgarre siguiendo la información de prescripción completa.

Distribuido por:
Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
Ridgefield, CT 06877 EE.UU.

Dirigir las consultas médicas a: (800) 542-6257 o (800) 459-9906 TTY.

Aptivus® es una marca comercial registrada utilizada bajo licencia de Boehringer Ingelheim International

GmbH Copyright 2011 Boehringer Ingelheim International GmbH
TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS

OT2000NC062011
10003515 / X

Información del paciente

Aptivus®
(Tipranavir) cápsulas de 250 mg

Aptivus®
(Tipranavir) solución oral 100 mg / mL

Lea la información para el paciente que viene con tipranavir antes de empezar a tomarlo y cada vez que renueve su receta. Es posible que haya nueva información. Este folleto no reemplaza la consulta con el profesional acerca de su condición médica o el tratamiento de la salud. Usted debe permanecer bajo el cuidado de un profesional de la salud, mientras que la administración de APTIVUS.

¿Cuál es la información más importante que debo saber sobre tipranavir?

Los pacientes que toman tipranavir, junto con 200 mg NORVIR® (ritonavir), pueden desarrollar una enfermedad hepática grave que puede causar la muerte. Si usted tiene alguno de los siguientes síntomas de problemas hepáticos, debe dejar de tomar tipranavir y NORVIR® (ritonavir) y llame a su profesional de la salud de inmediato: cansancio, sensación general de estar enfermo o síntomas “parecidos a la gripe”, pérdida de apetito, náuseas (sentirse mal del estómago), coloración amarillenta de la piel o la parte blanca de los ojos, la oscuridad () orina de color té, heces pálidas (movimientos intestinales), o dolor, dolor o sensibilidad en el lado derecho debajo de las costillas. Si usted tiene hepatitis B o C crónica, el profesional sanitario debe revisar sus análisis de sangre más a menudo porque tiene una mayor probabilidad de desarrollar problemas hepáticos.

Los pacientes que toman tipranavir junto con 200 mg NORVIR® (ritonavir) pueden desarrollar una hemorragia en el cerebro que puede causar la muerte.

Usted debe reportar cualquier sangrado inusual o inexplicable a su profesional de la salud si está tomando APTIVUS junto con NORVIR® (ritonavir).

¿Cuál es tipranavir?

APTIVUS es un medicamento llamado un “inhibidor de la proteasa” que se utiliza para el tratamiento de adultos con Virus de Inmunodeficiencia Humana (VIH). APTIVUS bloquea la proteasa del VIH, una enzima que se necesita para el VIH para hacer más virus. Cuando se utiliza con otros medicamentos contra el VIH, APTIVUS puede reducir la cantidad de VIH en la sangre y aumentar el número de células CD4 +. La reducción de la cantidad de VIH en la sangre puede mantener su sistema inmunológico saludable, lo que puede ayudar a combatir las infecciones.

APTIVUS siempre se toma con NORVIR® (ritonavir) y al mismo tiempo como NORVIR. Cuando usted toma tipranavir con Norvir, debe utilizar siempre al menos 2 otros medicamentos anti-VIH.

APTIVUS no cura el VIH o el SIDA?

APTIVUS no cura la infección por VIH o SIDA. Los efectos a largo plazo de tipranavir no se conocen en este momento. Las personas que toman tipranavir aún pueden contraer infecciones u otras enfermedades comunes en personas con VIH (infecciones oportunistas). Es muy importante que se mantenga bajo el cuidado de su médico durante el tratamiento con tipranavir.

APTIVUS no disminuir el riesgo de transmitir el VIH a otras personas?

APTIVUS no reduce el riesgo de transmisión del VIH a otros por contacto sexual, por compartir agujas o por estar expuesto a la sangre. Seguir practicando el sexo seguro. Use un condón de látex o poliuretano u otro método de barrera para reducir el riesgo de contacto sexual con cualquier fluidos corporales tales como semen, secreciones vaginales o sangre. Nunca utilizar o compartir agujas contaminadas.

Pregúntele a su profesional de la salud si tiene alguna pregunta sobre el sexo seguro o la forma de prevenir la transmisión del VIH a otras personas.

Quién no debe tomar

APTIVUS? No tome APTIVUS

si:

- es alérgico a tipranavir o cualquiera de los otros ingredientes en APTIVUS. Consulte el final de este folleto para ver una lista de los principales ingredientes.
- es alérgico a NORVIR® (ritonavir)

- moderado a problemas graves de hígado
- tomar cualquiera de los siguientes tipos de medicamentos, ya que podría tener efectos secundarios graves:
 - medicamentos dolor de cabeza de migraña llamados “alcaloides del ergot”. Si toma medicamentos de dolor de cabeza de migraña, pida profesional o farmacéutico su médico si alguno de ellos son “los alcaloides del ergot”.
 - Halcion® (triazolam)
 - Orap® (pimozida)
 - Propulsid® (cisaprida)
 - Versed® (midazolam) tomado por vía oral
 - Pacenone® (amiodarona)
 - Vascor® (bepiridil)
 - Tambocor® (flecainida)
 - Rythmol® (propafenona)
 - Quinaglute dura® (quinidina)
 - Zocor® (simvastatina)
 - Mevacor® (lovastatina)
 - Uroxatral® (alfuzosina)
 - Revatio® (sildenafil) para el tratamiento de la hipertensión arterial pulmonar
- tomar la hierba de San Juan o rifampicina. Puede ser el resultado de la actividad virológica reducida y posible resistencia a tipranavir o a la clase de inhibidores de la proteasa.

¿Qué debe saber mi profesional de la salud antes de tomar tipranavir?

Informe a su profesional de la salud acerca de todas sus condiciones médicas, incluso si:

- **tiene hemofilia u otra condición médica que aumenta la posibilidad de sangrado, o si está tomando medicamentos que aumentan la probabilidad de sangrado.** Estos pacientes pueden tener un mayor riesgo de sangrado.
- **tener problemas en el hígado** o están infectados con hepatitis B o hepatitis C. Estos pacientes pueden tener un empeoramiento de su enfermedad hepática.
- **es alérgico a las sulfas.**
- **tiene diabetes.** APTIVUS puede empeorar los niveles de diabetes o azúcar en la sangre.
- **si está embarazada o planea quedar embarazada.** No se sabe si tipranavir puede dañar al feto. Usted y su profesional de la salud tendrá que decidir si tipranavir es adecuado para usted. Si se toma tipranavir durante el embarazo, hable con su profesional acerca de cómo puede estar en el Registro Antirretroviral del Embarazo de la salud.
- **si está amamantando.** No amamante si está tomando tipranavir. Usted no debe amamantar si tiene VIH debido a la probabilidad de transmitir el virus del VIH a su bebé. Hable con su profesional sobre la mejor manera de alimentar a su bebé de la salud.
- **El uso de estrógenos son para el control de la natalidad o de reemplazo hormonal.** Las mujeres que utilizan estrógenos como método anticonceptivo o de reemplazo hormonal tienen una mayor probabilidad de desarrollar una erupción en la piel, mientras que la administración de APTIVUS. Si se produce una erupción, por lo general es de leve a moderada, pero usted debe hablar con su médico ya que puede necesitar dejar de tomar cualquiera de tipranavir o el otro medicamento que contenga estrógenos u hormonas femeninas.

Decirle a su médico acerca de todos los medicamentos que toma incluyendo la prescripción y medicamentos sin receta, vitaminas y suplementos de hierbas. Tipranavir y muchos otros medicamentos pueden interactuar. A veces efectos secundarios graves que sucederá si tipranavir se toma con otros medicamentos (ver “que no deben tomar tipranavir?”).

- Algunos medicamentos no pueden tomarse en absoluto con tipranavir.
- Algunos medicamentos requieren un cambio en la dosis si se toma con tipranavir.
- Algunos medicamentos requieren una vigilancia estrecha si se toma con tipranavir.

No tome Flonase®, Viagra ®, Cialis, Levitra ® o con tipranavir / ritonavir sin consultar primero con su médico.

Las mujeres que toman píldoras anticonceptivas tienen que utilizar otro método anticonceptivo. APTIVUS hace que las píldoras anticonceptivas no funcionan tan bien.

Si usted está tomando la solución oral de tipranavir, que contiene vitamina E, usted no debe tomar vitamina E adicional distinta de la contenida en un suplemento multivitamínico estándar.

Conocer todos los medicamentos que toma y mantener una lista de ellos con usted. Mostrar esta lista a todos sus profesionales de la salud y farmacéuticos en cualquier momento que reciba un nuevo medicamento que toma. Ellos le dirán si puede tomar estas medicinas con APTIVUS. No comience a tomar nuevos medicamentos mientras esté tomando tipranavir sin antes consultar con su médico o farmacéutico. Puede pedir a su profesional de la salud o farmacéutico para obtener una lista de los medicamentos que pueden interactuar con tipranavir.

¿Cómo debo tomar tipranavir?

- Tomar APTIVUS exactamente como su profesional de la salud le ha prescrito. Usted debe consultar con su profesional de la salud o farmacéutico si no está seguro. Debe tomar tipranavir, al mismo tiempo que NORVIR® (ritonavir). La dosis para adultos es de 500 mg (dos cápsulas de 250 mg) de APTIVUS, junto con 200 mg (dos 100 mg cápsulas / comprimidos o 2,5 ml de solución) de NORVIR, dos veces por día. Tipranavir con Norvir se debe utilizar junto con otros medicamentos anti-VIH.
 - APTIVUS tomada con cápsulas o solución de ritonavir puede tomarse con o sin comida
 - APTIVUS se toma con ritonavir comprimidos sólo debe tomarse con las comidas
- Niños de 2 años de edad o mayores también pueden tomar tipranavir con ritonavir. profesional de la salud del niño decidirá la dosis correcta basada en el peso o el tamaño del niño. La dosis no debe exceder la dosis recomendada en adultos.
- APTIVUS no debe utilizarse en niños menores de 2 años de edad.

APTIVUS viene en cápsulas y solución oral. Debe tragar cápsulas de APTIVUS conjunto. No mastique las cápsulas

- No cambie su dosis o deje de tomar tipranavir sin consultar con su profesional de la salud.
- Si se toman en exceso tipranavir, llame a su centro profesional de la salud o de control de envenenamiento de inmediato.
- Si olvidó tomar APTIVUS, tome la siguiente dosis de APTIVUS, junto con NORVIR® (ritonavir), tan pronto como sea posible. No tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada.
- Es muy importante tomar todos sus medicamentos anti-VIH según lo prescrito y en el momento adecuado del día. Esto puede ayudar a sus medicamentos funcionan mejor. También reduce la posibilidad de que sus medicamentos dejarán de funcionar para combatir el VIH (resistencia a los medicamentos).
- Cuando el suministro de tipranavir comienza a agotarse, solicite más a su profesional de la salud o la farmacia. Esto es muy importante debido a que la cantidad de virus en la sangre puede aumentar si se interrumpe el medicamento incluso durante un corto período de tiempo. El virus VIH puede desarrollar resistencia a tipranavir y llegar a ser más difícil de tratar. Usted nunca debe dejar de tomar tipranavir o de sus otros medicamentos para el VIH sin consultar con su profesional de la salud.

¿Cuáles son los posibles efectos secundarios de

tipranavir? APTIVUS puede causar efectos

secundarios graves, incluyendo:

- **problemas hepáticos, incluyendo insuficiencia hepática y la muerte.** El profesional médico debe realizarle análisis de sangre para controlar la función hepática durante el tratamiento con tipranavir. Los pacientes con enfermedades hepáticas tales como hepatitis B y la hepatitis C pueden tener un empeoramiento de su enfermedad hepática con APTIVUS y deben tener un control más frecuente de los análisis de sangre.
- **sangrado en el cerebro.** Esto ha ocurrido en pacientes tratados con tipranavir en ensayos clínicos y puede conducir a una discapacidad permanente o la muerte. Muchos de los pacientes que experimentan una hemorragia en el cerebro tenían otras condiciones médicas o estaban recibiendo otros medicamentos que puedan haber causado o añadido a una hemorragia en el cerebro. Los pacientes con hemofilia u otra condición médica que aumenta la posibilidad de sangrado, o pacientes que toman medicamentos que pueden causar sangrado pueden tener un mayor riesgo de sangrado en el cerebro.
- **erupción.** Rash, incluyendo erupciones planas o elevadas o la sensibilidad al sol, se han notificado en aproximadamente el 10%

de los sujetos que recibieron APTIVUS. Algunos pacientes que desarrollaron erupción también tenían uno o más de los siguientes síntomas: dolor en las articulaciones o rigidez, opresión en la garganta, picor generalizado, dolores musculares, fiebre, enrojecimiento, ampollas o descamación de la piel. Las mujeres que toman píldoras anticonceptivas pueden tener una erupción en la piel. Si usted tiene alguno de estos síntomas, deje de usar tipranavir y llame a su profesional de la salud de inmediato.

- **aumento del sangrado en pacientes con hemofilia.** Esto puede ocurrir en pacientes que toman tipranavir u otros medicamentos inhibidores de la proteasa.
- **la diabetes y el azúcar en la sangre (hiperglucemia).** Esto puede ocurrir en pacientes que toman tipranavir u otros medicamentos inhibidores de la proteasa. Algunos pacientes tienen diabetes antes de iniciar el tratamiento con tipranavir, que empeora. Algunos pacientes desarrollan diabetes durante el tratamiento con tipranavir. Algunos pacientes necesitarán cambios en su medicamento para la diabetes. Algunos pacientes necesitarán nuevos medicamentos para la diabetes.
- **aumento de la grasa en la sangre los niveles (lípidos).** El profesional médico debe realizarle análisis de sangre para controlar su grasa en la sangre (triglicéridos y colesterol) durante el tratamiento con tipranavir. Algunos pacientes que reciben APTIVUS tienen un gran aumento de los triglicéridos y el colesterol. La posibilidad a largo plazo de tener un ataque al corazón o un derrame cerebral debido al aumento de grasas en la sangre causados por tipranavir no se conoce en este momento.
- **cambios en la grasa corporal.** Estos cambios han ocurrido en pacientes tratados con tipranavir y otros medicamentos anti-VIH. Los cambios pueden incluir un aumento de la cantidad de grasa en la espalda superior y cuello (“joroba de búfalo”), de mama, y alrededor de la espalda, pecho, y área del estómago. La pérdida de grasa en las piernas, brazos y cara también puede suceder. No se conocen las causas y la salud a largo plazo efectos de estas condiciones.

Los efectos secundarios más comunes de tipranavir incluyen diarrea, náuseas, fiebre, vómitos, cansancio, dolor de cabeza y dolor de estómago. Erupción se observa con más frecuencia en los niños.

Puede ser difícil saber la diferencia entre los efectos secundarios causados por tipranavir, por los otros medicamentos que también está tomando, o por las complicaciones de la infección por VIH. Por esta razón, es muy importante que informe a su profesional de la salud acerca de cualquier cambio en su salud. Usted debe reportar cualquier síntoma nuevo o que continúan con su profesional médico de inmediato. Su médico puede ser capaz de ayudarle a controlar estos efectos secundarios.

La lista de efectos secundarios no es completa. Consulta a tu médico o farmacéutico para obtener más información.

¿Cómo debo guardar tipranavir?

- Guarde las cápsulas de APTIVUS en un refrigerador a aproximadamente 36°F a 46°F (2°C a 8°C). Una vez abierta la botella, los contenidos deben ser usados dentro de los 60 días. Los pacientes pueden tomar la botella con ellos para su uso fuera de casa, siempre y cuando la botella se mantiene a una temperatura de aproximadamente 59°F a 86°F (15°C a 30°C). Puede escribir la fecha de la apertura de la botella en la etiqueta. No utilizar después de la fecha de caducidad indicada en la botella.
- Tienda APTIVUS solución oral a aproximadamente 59 ° F a 86 ° F (15 ° C a 30 ° C). No refrigerar o congelar. La solución debe ser utilizado dentro de los 60 días después de la primera apertura de la botella.
- **Mantenga tipranavir y todos los medicamentos fuera del alcance de los niños.**

consejos generales sobre tipranavir

Los medicamentos se prescriben a veces para fines distintos a los que están incluidos en un folleto de información del paciente. No utilice tipranavir para una enfermedad para la cual no fue recetado. No le dé a tipranavir a otras personas, aunque tengan la misma condición que tiene. Se puede hacerles daño.

Este folleto resume la información más importante acerca de tipranavir. Si desea más información, hable con su médico. Puede pedir a su farmacéutico o profesional de la salud para obtener información sobre tipranavir que está escrita para los profesionales de la salud.

Para obtener información adicional, también puede llamar a Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc. al 1-800-542-6257 o 1-800-459 9906 TTY.

¿Cuáles son los ingredientes de

tipranavir? cápsulas:

Ingrediente activo: tipranavir

Los principales ingredientes inactivos: alcohol deshidratado, polioxil 35 aceite de ricino, propilenglicol, mono / diglicéridos de ácido caprílico / cáprico y gelatina.

Solucion Oral:

Ingrediente activo: tipranavir

Los principales ingredientes inactivos: polietilenglicol 400, vitamina E succinato de polietilenglicol, agua purificada, y propilenglicol.

Distribuido por:

Boehringer Ingelheim Pharmaceuticals, Inc.
Ridgefield, CT 06877 EE.UU.

Aptivus® es una marca comercial registrada utilizada bajo licencia de Boehringer Ingelheim

International GmbH Copyright 2011 Boehringer Ingelheim International GmbH
TODOS LOS DERECHOS RESERVADOS

OT2000NC062011
10003515 / X

Revisado: Marzo 2011