1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Aptivus® 250 mg Weichkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Weichkapsel enthält 250 mg Tipranavir.

Sonstige Bestandteile mit bekannter Wirkung: Jede Weichkapsel enthält 100 mg Ethanol, 455 mg Macrogolglycerolricinoleat und 12,6 mg Sorbitol.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Weichkapsel.

Pinkfarbene, längliche Weichgelatinekapseln mit dem schwarzen Aufdruck „TPV 250“.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird angewendet zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung der HIV-1-Infektion bei mehrfach vorbehandelten Erwachsenen und Jugendlichen ab 12 Jahren mit einer Körperoberfläche von ≥ 1,3 m² oder einem Gewicht von ≥ 36 kg und mit Viren, die gegen mehrere Protease-Hemmer resistent sind. Aptivus sollte nur als Teil einer antiretroviralen Kombinationsbehandlung bei Patienten angewendet werden, für die es keine anderen therapeutischen Optionen gibt.

Bei der Entscheidung über einen Behandlungsbeginn mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sollten sowohl die Vorbehandlung des jeweiligen Patienten als auch die mit den verschiedenen Wirkstoffen assoziierten Mutationsmuster sorgfältig abgewogen werden. Genotypische oder phänotypische Tests (soweit verfügbar) und die Vorbehandlung sollten die Entscheidung für eine Anwendung von Aptivus leiten. Bei der Entscheidung sollten auch Mutationsmuster berücksichtigt werden, die das virologische Ansprechen auf Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ungünstig beeinflussen könnten (siehe Abschnitt 5.1).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Aptivus muss immer zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir als pharmakokinetischem Verstärker angewendet werden, zudem in Kombination mit anderen antiretroviralen Arzneimitteln. Vor Behandlungsbeginn mit Aptivus ist die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für Ritonavir zu beachten (unter besonderer Berücksichtigung der Abschnitte zu Gegenanzeigen, Warnhinweisen und Nebenwirkungen).

Aptivus soll von Ärzten verschrieben werden, die in der Behandlung der HIV-1-Infektion erfahren sind.

Dosierung

Erwachsene und Jugendliche (von 12-18 Jahren mit einer Körperoberfläche von ≥ 1,3 m² oder einem Gewicht von ≥ 36 kg)
Die empfohlene Dosis für Aptivus beträgt 500 mg, in Kombination mit 200 mg Ritonavir (niedrig dosiertes Ritonavir), zweimal täglich (siehe Abschnitt 4.4 für Vorsichtsmaßnahmen bei Jugendlichen).

Die Körperoberfläche (KOF) lässt sich wie folgt berechnen:

$$\text{Mosteller Formel: KOF } (m^2) = \sqrt{\frac{\text{Größe (cm)} \times \text{Gewicht (kg)}}{3\,600}}$$

Die Ritonavir-Dosierung soll nicht niedriger als 200 mg zweimal täglich sein, weil sonst die Wirksamkeit der Kombinationstherapie verändert sein könnte.

Aufgrund der derzeit begrenzten Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit bei Jugendlichen (siehe Abschnitt 5.1) ist bei dieser Patientengruppe eine engmaschige Überwachung des virologischen Ansprechens und der Verträglichkeit besonders wichtig.

Vergessene Dosis
Die Patienten sind auf die Notwendigkeit hinzuweisen, Aptivus und Ritonavir täglich wie verordnet einzunehmen. Wenn der reguläre Zeitpunkt für die tägliche Einnahme um mehr als 5 Stunden überschritten wurde, soll der Patient bis zum nächsten regulären Einnahmezeitpunkt warten und dann die nächste Dosis von Aptivus und Ritonavir einnehmen. Wenn der reguläre Zeitpunkt für die tägliche Einnahme um weniger als 5 Stunden überschritten wurde, soll der Patient die vergessene Dosis sofort nachholen und zum nächsten regulären Einnahmezeitpunkt die nächste Dosis von Aptivus und Ritonavir einnehmen.

Ältere Patienten
In den klinischen Studien mit Aptivus war die Anzahl der Patienten im Alter von ≥ 65 Jahren nicht ausreichend um festzustellen, ob diese Patienten anders auf das Arzneimittel ansprechen als jüngere Patienten (siehe Abschnitt 5.2). Bei dieser Patientengruppe treten jedoch sowohl häufiger Einschränkungen der Nieren-, Leber- oder Herzfunktion als auch andere Begleiterkrankungen auf;

weitere Therapiemaßnahmen sind oft erforderlich (siehe Abschnitt 4.4). Daher sollte Aptivus bei älteren Patienten grundsätzlich mit Vorsicht angewendet und sorgfältig überwacht werden.

Leberfunktionsstörung
Tipranavir wird in der Leber verstoffwechselt. Eine Leberfunktionsstörung könnte daher zu einer erhöhten Tipranavir-Exposition und einer Verschlechterung des Sicherheitsprofils führen. Daher soll Aptivus bei Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) mit Vorsicht und unter verstärkter Überwachung angewendet werden. Aptivus darf bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C) nicht angewendet werden (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Nierenfunktionsstörung
Bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig (siehe Abschnitte 4.4 und 5.2).

Kinder
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Aptivus Weichkapseln bei Kindern unter 12 Jahren ist nicht erwiesen. Zurzeit vorliegende Daten sind in den Abschnitten 5.1 und 5.2 beschrieben; eine Dosierungsempfehlung kann jedoch nicht gegeben werden.

Zudem ist für Kinder unter 12 Jahren keine altersgemäße Dosisanpassung mit Aptivus Kapseln möglich.

Aptivus Weichkapseln sollten bei Kindern unter 12 Jahren nicht angewendet werden, da keine klinischen Daten vorliegen, die die Anwendung der Weichkapseln in dieser pädiatrischen Untergruppe stützen.

Art der Anwendung

Zum Einnehmen.

Aptivus Weichkapseln in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sollen mit dem Essen eingenommen werden (siehe Abschnitt 5.2).
Aptivus Weichkapseln sind im Ganzen zu schlucken und dürfen nicht geöffnet oder zerkaut werden.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse B oder C).
- Gleichzeitige Anwendung von Rifampicin und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5).
- Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) enthalten, da das Risiko eines verminderten Plasmaspiegels und eines verringerten therapeutischen Effekts von Tipranavir besteht (siehe Abschnitt 4.5).
- Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit solchen Wirkstoffen, deren Clearance in hohem Maße von CYP3A abhängt, und bei denen eine erhöhte Plasmakonzentration mit schwerwiegenden und/oder lebensbedrohlichen Nebenwirkungen einhergeht. Zu diesen Wirkstoffen zählen Antiarrhythmika (wie Amiodaron, Bepridil, Chinidin), Antihistaminika (wie Astemizol, Terfenadin), Mutterkorn-Derivate (wie Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin, Methylergonovin), Mittel zur Beeinflussung der gastrointestinalen Motilität (wie Cisaprid), Antipsychotika (wie Pimozid, Sertindol, Quetiapin, Lurasidon), Sedativa/Hypnotika (wie Midazolam oral und Triazolam) sowie HMG-CoA-Reduktase-Hemmer (wie Simvastatin und Lovastatin) (siehe Abschnitt 4.5). Darüber hinaus die Anwendung des α_1-Adrenozeptor-Antagonisten Alfuzosin sowie von Sildenafil zur Behandlung der pulmonalen arteriellen Hypertonie. Weiterhin die Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und solchen Arzneimitteln, deren Clearance in hohem Maße von CYP2D6 abhängt, wie z. B. die Antiarrhythmika Flecainid, Propafenon sowie Metoprolol bei Herzinsuffizienz (siehe Abschnitt 4.5).
- Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen die gleichzeitige Anwendung von Colchicin und Aptivus/Ritonavir (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Aptivus muss zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden, um den therapeutischen Effekt sicherzustellen (siehe Abschnitt 4.2). Falls Tipranavir nicht korrekt zusammen mit Ritonavir angewendet wird, sind erniedrigte Tipranavir-Plasmaspiegel die Folge, die möglicherweise für den gewünschten antiviralen Effekt nicht ausreichend sind. Die Patienten sind entsprechend zu instruieren.

Aptivus kann weder die HIV-1-Infektion noch AIDS heilen. Bei Patienten, die mit Aptivus oder anderen antiretroviralen Mitteln behandelt werden, können auch weiterhin opportunistische Infektionen und andere Komplikationen der HIV-1-Infektion auftreten.

Lebererkrankungen
Aptivus ist bei Patienten mit mittelgradiger oder schwerer Leberinsuffizienz (Child-Pugh-Klasse B oder C) kontraindiziert. Gegenwärtig liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir bei Patienten vor, die zugleich mit Hepatitis B oder C infiziert sind. Für Patienten mit chronischer Hepatitis B oder C, die eine antiretrovirale Kombinationstherapie erhalten, besteht ein erhöhtes Risiko für schwere und lebensbedrohliche hepatische Nebenwirkungen. Aptivus sollte bei diesen Patienten nur angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt, und unter verstärkter Überwachung der klinischen und der Labor-Parameter. Falls eine antivirale Begleittherapie gegen Hepatitis B oder C durchgeführt wird, sind die jeweiligen Zusammenfassungen der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformationen) für diese Arzneimittel zu beachten.

Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) sollen engmaschig überwacht werden.

Bei Patienten mit einer vorbestehenden Leberdysfunktion, einschließlich chronischer aktiver Hepatitis, treten Leberfunktionsstörungen unter einer Kombinationstherapie häufiger auf. Diese Patienten sollen gemäß den Behandlungsstandards kontrolliert werden. Bei Patienten mit vorbestehender Lebererkrankung muss Aptivus mit Ritonavir bei Anzeichen einer Verschlechterung der Leberfunktion abgesetzt werden.

Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wurde mit Berichten über klinisch relevante Hepatitis und Leberversagen in Zusammenhang gebracht, darunter einige Fälle mit tödlichem Verlauf. Im Allgemeinen traten diese Ereignisse bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung auf, die zahlreiche Begleitmedikamente einnahmen. Vorsicht ist geboten, wenn Aptivus bei Patienten mit abnormalen Leberenzymwerten oder mit einer Hepatitis in der Anamnese angewendet werden soll. Bei diesen Patienten empfiehlt sich eine verstärkte Überwachung der ALT/AST-Werte.

Bei Patienten mit vorbestehenden AST- oder ALT-Werten über dem 5fachen des oberen Normwertes (5 x ULN) soll eine Behandlung mit Aptivus nicht beginnen, ehe sich die AST/ALT-Werte unter dem 5fachen des oberen Normwertes (< 5 x ULN) stabilisiert haben, sofern nicht der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt.

Die Behandlung mit Aptivus soll abgebrochen werden, wenn die AST- oder ALT-Werte über das 10fache des oberen Normwertes (> 10 x ULN) steigen, oder wenn während der Therapie Anzeichen einer klinisch relevanten Hepatitis auftreten. Wird eine andere Ursache festgestellt (z. B. akute Virushepatitis A, B oder C, Erkrankung der Gallenblase, andere Arzneimittel), kann - nachdem die AST/ALT-Werte des Patienten auf den Ausgangswert zurückgekehrt sind - eine Wiederaufnahme der Behandlung mit Aptivus erwogen werden.

Überwachung der Leberfunktion
Die Leberwerte sollten vor Behandlungsbeginn sowie 2 und 4 Wochen nach Behandlungsbeginn, dann alle 4 Wochen bis Woche 24, anschließend alle 8 - 12 Wochen überprüft werden. Eine verstärkte Überwachung (d.h. vor Behandlungsbeginn, alle 2 Wochen während der ersten 3 Monate der Therapie, dann monatlich bis Woche 48 und danach alle 8 - 12 Wochen) ist geboten, wenn Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir bei Patienten mit erhöhten AST- oder ALT-Werten, leichter Leberfunktionsstörung, chronischer Hepatitis B oder C, oder vorbestehender Lebererkrankung angewendet wird.

Nicht vorbehandelte Patienten
In einer Studie mit antiretroviral nicht vorbehandelten erwachsenen Patienten war Tipranavir 500 mg mit Ritonavir 200 mg zweimal täglich gegenüber Lopinavir/Ritonavir mit häufigerem Auftreten signifikanter Erhöhungen der Transaminasen (Grad 3 und 4) verbunden, ohne einen Vorteil hinsichtlich der Wirksamkeit (mit Tendenz zu geringerer Wirksamkeit). Die Studie wurde nach 60 Wochen vorzeitig beendet. Daher darf Tipranavir zusammen mit Ritonavir bei bisher nicht vorbehandelten Patienten nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Nierenfunktionsstörung
Da die renale Clearance von Tipranavir unbedeutend ist, sind bei Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion keine erhöhten Plasmaspiegel zu erwarten.

Hämophilie
Es gibt Berichte über vermehrte Blutungen, darunter auch spontane Hautblutungen und Hämarthrosen, bei Patienten mit Hämophilie A und B, die mit Protease-Hemmern behandelt wurden. Manche Patienten erhielten zusätzlich Faktor VIII. In mehr als der Hälfte der gemeldeten Fälle wurde die Behandlung mit Protease-Hemmern fortgesetzt oder nach einer Unterbrechung wieder aufgenommen. Ein Kausalzusammenhang wird angenommen, obwohl die Wirkungsweise nicht geklärt ist. Daher sollen Patienten mit Hämophilie auf die Möglichkeit vermehrter Blutungen hingewiesen werden.

Blutungen
Bei Teilnehmern an den RESIST-Studien, die Aptivus mit Ritonavir erhielten, war das Blutungsrisiko erhöht; nach 24 Wochen lag das relative Risiko bei 1,98 (95 %-Konfidenzintervall: 1,03 - 3,80). Nach 48 Wochen verringerte sich das relative Risiko auf 1,27 (95 %-Konfidenzintervall: 0,76 - 2,12). Ein Muster für das Auftreten von Blutungen war nicht erkennbar und bei den Koagulations-Parametern gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Bedeutung dieser Befunde wird weiter beobachtet.

Sowohl tödliche als auch nicht-tödliche intrakranielle Blutungen wurden bei Patienten berichtet, die Aptivus erhielten. Bei vielen der betroffenen Patienten lagen andere medizinische Umstände vor, oder sie erhielten gleichzeitig andere Arzneimittel, die diese Ereignisse verursacht oder zu ihnen beigetragen haben könnten. In einigen Fällen kann jedoch ein Zusammenhang mit Aptivus nicht ausgeschlossen werden. Bei den Patienten wurde kein bestimmtes Muster von Abweichungen bei den Blut- oder Blutge-

rinnungsparametern beobachtet, auch nicht vor dem Auftreten einer intrakraniellen Blutung. Daher ist eine Routinemessung der Gerinnungsparameter während der Behandlung mit Aptivus derzeit nicht angezeigt.

Bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung/AIDS - wie sie auch an den klinischen Studien mit Aptivus teilgenommen haben - ist zuvor ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen beobachtet worden.
Bei *in-vitro*-Experimenten wurde festgestellt, dass Tipranavir die Aggregation humaner Thrombozyten in Konzentrationen hemmt, wie sie bei Patienten unter einer Aptivus mit Ritonavir-Behandlung gemessen wurden.

Die gemeinsame Verabreichung von Tipranavir und Vitamin E verstärkte bei Ratten die Blutungsneigung (siehe Abschnitt 5.3).

Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sollte mit besonderer Vorsicht bei Patienten angewendet werden, die ein erhöhtes Blutungsrisiko aufgrund von Traumen, Operationen oder anderen medizinischen Umständen aufweisen, oder die Arzneimittel erhalten, von denen bekannt ist, dass sie das Blutungsrisiko erhöhen, wie Thrombozytenaggregationshemmer und Antikoagulanzien, oder die zusätzlich Vitamin E einnehmen. Auf Grundlage der Verabreichungsgrenzen in klinischen Studien wird für Patienten empfohlen, gleichzeitig nicht mehr als 1 200 I.E. Vitamin E pro Tag einzunehmen.

Gewicht und metabolische Parameter
Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten. Diese Veränderungen können teilweise mit dem verbesserten Gesundheitszustand und dem Lebensstil zusammenhängen. In einigen Fällen ist ein Einfluss der Behandlung auf die Lipide erwiesen, während es für die Gewichtszunahme keinen klaren Nachweis eines Zusammenhangs mit einer bestimmten Behandlung gibt. In klinischen Studien wurde mit Tipranavir/Ritonavir ein höherer Anstieg der Blutlipide beobachtet als mit Vergleichspräparaten (andere Protease-Hemmer). Für die Überwachung der Blutlipid- und Blutglucosewerte wird auf die anerkannten HIV-Therapieleitlinien verwiesen. Die Behandlung von Lipidstörungen sollte nach klinischem Ermessen erfolgen.

Immunrekonstitutionssyndrom
Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln, die zu ernstzunehmenden klinischen Beeinträchtigungen oder einer Verschlechterung von Symptomen führt. Typischerweise wurden solche Reaktionen innerhalb der ersten Wochen oder Monate nach Beginn der ART beobachtet. Entsprechende Beispiele sind CMV-Retinitis, disseminierte und/oder lokalisierte mykobakterielle Infektionen und Pneumocystis-Pneumonie. Jedes Entzündungssymptom ist zu bewerten; falls notwendig ist eine Behandlung einzuleiten. Außerdem wurde in klinischen Studien mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Reaktivierung von Herpes simplex oder Herpes zoster beobachtet.

In Folge einer Immun-Reaktivierung wurden außerdem Autoimmunerkrankungen (z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) beobachtet. Der berichtete Zeitraum bis zum Auftreten der Autoimmunerkrankungen variierte stark und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten.

Hautausschlag
Bei Patienten, die Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir erhielten, wurden leichte bis mittelgradige Hautausschläge berichtet, darunter Urtikaria, makulopapulöses Exanthem und Photosensibilität. In den Phase-III-Studien wurden bis Woche 48 bei 15,5 % der Männer und 20,5 % der Frauen, die Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir erhielten, verschiedenartige Hautausschläge beobachtet. In einer klinischen Studie zu Arzneimittelwechselwirkungen erhielten gesunde Probandinnen eine Einzeldosis Ethinylestradiol und anschließend Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir; bei 33 % der Probandinnen entwickelte sich ein Hautausschlag. Ausschläge begleitet von Gelenkschmerzen oder Gelenksteifigkeit, von Engegefühl im Rachen oder von generalisiertem Pruritus wurden sowohl bei Männern als auch bei Frauen berichtet, die Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir erhielten. In der klinischen Studie mit Kindern traten Hautausschläge (alle Schweregrade, alle Ursachen) während der Behandlung über 48 Wochen häufiger auf als bei erwachsenen Patienten.

Osteonekrose
Obwohl eine multifaktorielle Ätiologie angenommen wird (darunter Anwendung von Kortikosteroiden, Alkoholkonsum, schwere Immunsuppression, höherer Body-Mass-Index), wurden Fälle von Osteonekrose insbesondere bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung und/oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Patienten sind darauf hinzuweisen, bei Auftreten von Gelenkbeschwerden und -schmerzen, Gelenksteife oder Schwierigkeiten bei Bewegungen den Arzt aufzusuchen.

Wechselwirkungen
Das Wechselwirkungsprofil von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist komplex. Die Einzelheiten der bekannten und vermuteten Mechanismen für das Wechselwirkungsprofil von Tipranavir sind beschrieben (siehe Abschnitt 4.5).

Abacavir und Zidovudin
Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Zidovudin oder Abacavir führt zu einem signifikanten Abfall der Plasmakonzentration dieser nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI). Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Zidovudin oder Abacavir und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht empfohlen, es sei denn, dass andere verfügbare NRTIs nicht geeignet sind (siehe Abschnitt 4.5).

Protease-Hemmer
Eine gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit den Protease-Hemmern Amprenavir, Lopinavir oder Saquinavir (jeweils in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir) im Rahmen eines doppelt-geboos-

terten Regimes führt zu einer signifikanten Abnahme der Plasmakonzentration dieser Protease-Hemmer. Eine signifikante Abnahme der Plasmakonzentrationen von Atazanavir und eine deutliche Zunahme der Tipranavir- und Ritonavir-Konzentrationen wurden bei Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit Atazanavir beobachtet (siehe Abschnitt 4.5). Gegenwärtig ist nicht bekannt, ob Wechselwirkungen von Tipranavir, in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir, mit anderen Protease-Hemmern als den oben genannten auftreten können. Daher wird die gleichzeitige Anwendung von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und anderen Protease-Hemmern nicht empfohlen.

Orale Kontrazeptiva und Östrogene
Da der Ethinylestradiol-Spiegel vermindert wird, wird die Anwendung zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht empfohlen. Wenn Östrogen-haltige orale Kontrazeptiva zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden, sind alternative oder zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen angezeigt (siehe Abschnitt 4.5). Patientinnen, die Östrogene zur Hormonersatztherapie einnehmen, sind klinisch auf Anzeichen eines Östrogenmangels zu überwachen. Bei Frauen, die Östrogene einnehmen, kann ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines nicht schwerwiegenden Hautausschlages bestehen.

Antikonvulsiva
Carbamazepin, Phenobarbital und Phenytoin sollten mit besonderer Vorsicht verschrieben werden. Bei gleichzeitiger Anwendung kann die Wirksamkeit von Aptivus wegen erniedrigter Tipranavir-Plasmakonzentrationen verringert sein (siehe Abschnitt 4.5).

Halofantrin/Lumefantrin
Wegen des Stoffwechselprofils und des inhärenten Risikos, Torsades de pointes auszulösen, wird die gleichzeitige Anwendung von Halofantrin oder Lumefantrin und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Disulfiram/Metronidazol
Aptivus Weichkapseln enthalten Alkohol (7 % Ethanol, d.h. 100 mg pro Kapsel oder bis zu 200 mg pro Dosis). Dieser Alkohol kann Disulfiram-artige Reaktionen auslösen, wenn Aptivus Weichkapseln zusammen mit Disulfiram oder anderen Arzneimitteln angewendet werden, die ebenfalls solche Reaktionen auslösen (z. B. Metronidazol).

Fluticason
Die gleichzeitige Anwendung von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Fluticason oder anderen Glucocorticoiden, die durch CYP3A4 verstoffwechselt werden, wird nicht empfohlen, es sei denn der mögliche Nutzen überwiegt die Risiken der systemischen Corticosteroid-Wirkungen (einschließlich Cushing-Syndrom und Nebennierenrinden-Suppression; siehe Abschnitt 4.5).

Atorvastatin
Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir erhöht die Plasmakonzentration von Atorvastatin (siehe Abschnitt 4.5). Diese Kombination wird nicht empfohlen. Andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer wie z. B. Pravastatin, Fluvastatin oder Rosuvastatin sind in Betracht zu ziehen (siehe Abschnitt 4.5). Falls Atorvastatin für den Patienten unverzichtbar sein sollte, sollte mit der niedrigsten Dosis begonnen werden; eine sorgfältige Überwachung ist notwendig.

Omeprazol und andere Protonenpumpen-Hemmer
Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus mit Ritonavir mit Omeprazol, Esomeprazol oder anderen Protonenpumpen-Hemmern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Colchicin
Bei Patienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion wird bei gleichzeitiger Anwendung eine Dosisreduktion bzw. Unterbrechung der Anwendung von Colchicin empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Salmeterol
Die gleichzeitige Anwendung von Salmeterol und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.5).

Bosentan
Aufgrund der ausgeprägten Lebertoxizität von Bosentan sowie einer möglichen Erhöhung der Lebertoxizität von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird diese Kombination nicht empfohlen.

Warnhinweise bezüglich bestimmter sonstiger Bestandteile
Aptivus enthält Macrogolglycerolricinoleat und kann daher Magenverstimmung und Durchfall hervorrufen.

Dieses Arzneimittel enthält 100 mg Alkohol (Ethanol) pro Kapsel. Die Menge in 250 mg dieses Arzneimittels (d. h. in einer Kapsel) entspricht weniger als 3 ml Bier oder als 1 ml Wein. Die geringe Alkoholmenge in diesem Arzneimittel hat keine wahrnehmbaren Auswirkungen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Das Wechselwirkungsprofil von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist komplex. Es erfordert erhöhte Vorsicht, insbesondere bei Kombination mit anderen antiretroviralen Wirkstoffen.

Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

Stoffwechselprofil von Tipranavir

Tipranavir ist ein Substrat, ein Aktivator und ein Hemmstoff von Cytochrom P450 CYP3A. Bei Anwendung in Kombination mit Ritonavir in der empfohlenen Dosierung (siehe Abschnitt 4.2) resultiert insgesamt eine Hemmung von P450 CYP3A. Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Wirkstoffen, die bevorzugt durch CYP3A verstoffwechselt werden, kann zu Veränderungen der Plasmakonzentrationen von Tipranavir oder dieser anderen Wirkstoffe führen und möglicherweise deren therapeutische Effekte und Nebenwirkungen verändern (siehe unten, Liste und Details zu den betroffenen Wirkstoffen). Wirkstoffe, die speziell aufgrund des erwarteten Ausmaßes von Wechselwirkungen und ihres Potenzials für schwerwiegende Nebenwirkungen kontraindiziert sind, sind im Folgenden detailliert dargestellt sowie in Abschnitt 4.3 aufgelistet.

Mit 16 gesunden Probanden wurde eine „Cocktail"-Studie mit 500 mg Tipranavir und 200 mg Ritonavir Kapseln zweimal täglich über 10 Tage durchgeführt, um den Gesamteffekt auf die Aktivität von CYP1A2 (bestimmt mit Coffein), CYP2C9 (mit Warfarin) und CYP2D6 (mit Dextromethorphan) in der Leber, sowie von CYP3A4 (mit Midazolam) und P-Glycoprotein (P-gp) (mit Digoxin) in Darm und Leber zu bestimmen. Im Steady-state ergab sich eine signifikante Induktion des CYP1A2 und eine leichte Induktion des CYP2C9. CYP2D6 sowie CYP3A4 (in Leber und Darm) wurden stark gehemmt. Die Aktivität des P-gp war nach der ersten Dosis signifikant gehemmt, im Steady-state zeigte sich jedoch eine leichte Induktion. Daraus abgeleitete Empfehlungen für die Praxis sind nachfolgend aufgeführt.

Untersuchungen an menschlichen Lebermikrosomen weisen darauf hin, dass Tipranavir ein Hemmstoff von CYP1A2, CYP2C9, CYP2C19 und CYP2D6 ist. Weil auch Ritonavir ein Hemmstoff von CYP2D6 ist, besteht der Gesamteffekt von Tipranavir mit Ritonavir wahrscheinlich in einer CYP2D6-Hemmung. Daten aus einer Voruntersuchung deuten auf folgenden Gesamteffekt von Tipranavir mit Ritonavir auf CYP1A2, CYP2C9 und CYP2C19 *in vivo* hin: Induzierendes Potenzial von Tipranavir mit Ritonavir auf CYP1A2 und in geringerem Ausmaß auf CYP2C9 und P-gp nach mehrtägiger Behandlung. Es ist nicht geklärt, ob Glucuronosyltransferasen durch Tipranavir gehemmt oder aktiviert werden.

In-vitro-Studien haben gezeigt, dass Tipranavir sowohl Substrat als auch Hemmstoff des P-Glycoproteins (P-gp) ist.

Es ist schwierig, den Gesamteffekt von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir auf die orale Bioverfügbarkeit und auf die Plasmakonzentration von Wirkstoffen vorherzusagen, die sowohl Substrate von CYP3A als auch von P-gp sind. Der Gesamteffekt variiert in Abhängigkeit von der relativen Affinität des gleichzeitig angewendeten Wirkstoffes zu CYP3A bzw. P-gp und dem Ausmaß des intestinalen First-pass-Metabolismus bzw. Efflux.

Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus und Wirkstoffen, die CYP3A und/oder P-gp induzieren, kann die Tipranavir-Konzentration herabsetzen und den therapeutischen Effekt verringern (siehe unten, Liste und Details zu den betroffenen Wirkstoffen). Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus und Arzneimitteln, die P-gp hemmen, kann die Tipranavir-Plasmakonzentration erhöhen.

Bekannte und theoretisch mögliche Wechselwirkungen mit ausgewählten antiretroviralen und weiteren Arzneimitteln sind in der folgenden Tabelle angeführt.

Übersicht Wechselwirkungen

Wechselwirkungen zwischen Aptivus und gleichzeitig angewendeten weiteren Arzneimitteln sind in der folgenden Tabelle angeführt („↑" = Anstieg; „↓" = Abfall; „↔" = keine Veränderung, „Cτ" = Konzentration am Ende des Dosierungsintervalls).

Wenn nicht anders angegeben, wurden die unten genannten Studien mit der empfohlenen Dosierung von Aptivus mit Ritonavir (500/200 mg 2 x täglich) durchgeführt. Einige pharmakokinetische Wechselwirkungsstudien wurden nicht mit dieser empfohlenen Dosierung durchgeführt. Dennoch können die Ergebnisse in vielen Fällen auf die empfohlene Dosierung extrapoliert werden, da die verwendeten Dosen (z. B. Tipranavir/Ritonavir 500/100 mg oder 750/200 mg) zur maximalen hepatischen Enzyminduktion oder -hemmung führen und den empfohlenen Dosierungsbereich von Aptivus mit Ritonavir einschließen.

Wirkstoffe nach Therapiegebiet	Wechselwirkungen (Änderungen des geometrischen Mittelwertes in %)	Empfehlungen bezüglich gleichzeitiger Anwendung
Antiinfektiva		
Antiretrovirale Wirkstoffe		
Nukleosidische und nukleotidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NRTI)		
Nukleosid- und Nukleotid-Analoga haben keinen signifikanten Einfluss auf das P450-Enzymsystem, daher ist keine Dosisanpassung von Aptivus bei gleichzeitiger Anwendung mit diesen Wirkstoffen erforderlich.		
Abacavir 300 mg 2 x täglich (Tipranavir/Ritonavir 750/100 mg 2 x täglich)	Abacavir C_{max} ↓ 46 % Abacavir AUC ↓ 36 % Die klinische Relevanz der Befunde ist unklar, die Wirksamkeit von Abacavir könnte jedoch vermindert sein. Der Mechanismus ist unbekannt.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Abacavir wird nicht empfohlen, es sei denn, dass andere verfügbare NRTIs nicht geeignet sind. In einem solchen Fall kann für Abacavir keine Dosisanpassung empfohlen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Didanosin 200 mg 2 x täglich (≥ 60 kg) (Tipranavir/Ritonavir 250/200 mg 2 x täglich) bzw. 125 mg 2 x täglich (< 60 kg) (Tipranavir/Ritonavir 750/100 mg 2 x täglich)	Didanosin C_{max} ↓ 43 % Didanosin AUC ↓ 33 % Didanosin C_{max} ↓ 24 % Didanosin AUC ↔ Die klinische Relevanz der erniedrigten Didanosin-Konzentration ist unklar. Der Mechanismus ist unbekannt.	Die Einnahme von magensaftresistentem Didanosin soll in einem Abstand von mindestens 2 Stunden zu Aptivus Weichkapseln in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir erfolgen, um Inkompatibilitäten zu vermeiden.
Emtricitabin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Potenzielle Wechselwirkungen mit renalen Transporterproteinen können nicht vollständig ausgeschlossen werden.	Bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ist keine Dosisanpassung erforderlich. Bei gleichzeitiger Anwendung von Emtricitabin und Aptivus/Ritonavir ist vor Beginn der gleichzeitigen Anwendung die Nierenfunktion zu kontrollieren.
Lamivudin 150 mg 2 x täglich (Tipranavir/Ritonavir 750/100 mg 2 x täglich)	Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen wurden nicht beobachtet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Stavudin 40 mg 2 x täglich (≥ 60 kg) 30 mg 2 x täglich (< 60 kg) (Tipranavir/Ritonavir 750/100 mg 2 x täglich)	Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen wurden nicht beobachtet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Zidovudin 300 mg 2 x täglich (Tipranavir/Ritonavir 750/100 mg 2 x täglich)	Zidovudin C_{max} ↓ 49 % Zidovudin AUC ↓ 36 % Die klinische Relevanz der Befunde ist unklar, die Wirksamkeit von Zidovudin könnte jedoch vermindert sein. Der Mechanismus ist unbekannt.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Zidovudin wird nicht empfohlen, es sei denn, dass andere verfügbare NRTIs nicht geeignet sind. In einem solchen Fall kann für Zidovudin keine Dosisanpassung empfohlen werden (siehe Abschnitt 4.4).
Tenofovir 300 mg 1 x täglich (Tipranavir/Ritonavir 750/200 mg 2 x täglich)	Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen wurden nicht beobachtet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Nicht-nukleosidische Reverse-Transkriptase-Hemmer (NNRTI)		
Efavirenz 600 mg 1 x täglich	Klinisch bedeutsame Wechselwirkungen wurden nicht beobachtet.	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Etravirin	Etravirin C_{max} ↓ 71 % Etravirin AUC ↓ 76 % Etravirin C_{min} ↓ 82 % Die gleichzeitige Anwendung mit Aptivus/Ritonavir führte zu einer verringerten Etravirin-Exposition, die das virologische Ansprechen auf Etravirin erheblich beeinträchtigen könnte.	Die gleichzeitige Anwendung von Etravirin und Aptivus/Ritonavir wird nicht empfohlen.
Nevirapin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Begrenzte Daten aus einer Phase-IIa-Studie mit HIV-infizierten Patienten deuten darauf hin, dass keine bedeutsamen Wechselwirkungen zwischen Nevirapin und Tipranavir/Ritonavir zu erwarten sind. Außerdem traten in einer Studie mit Tipranavir/Ritonavir und einem anderen NNRTI (Efavirenz) keine klinisch bedeutsamen Wechselwirkungen auf (siehe oben).	Eine Dosisanpassung ist nicht erforderlich.
Rilpivirin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Es ist beobachtet worden, dass die gleichzeitige Anwendung von Rilpivirin und verschiedenen Ritonavir-geboosterten Protease-Hemmern zu einer Erhöhung der Plasmakonzentration von Rilpivirin führt.	Eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen von Rilpivirin-assoziierter Toxizität und möglicherweise auch eine Anpassung der Rilpivirin-Dosis werden bei gleichzeitiger Anwendung von Aptivus/Ritonavir empfohlen.
Protease-Hemmer (PI)		
Nach den derzeitig gültigen Behandlungsrichtlinien wird eine Doppelbehandlung mit Protease-Hemmern generell nicht empfohlen.		

Amprenavir/Ritonavir 600/100 mg 2 x täglich	Amprenavir C_{max} ↓ 39 % Amprenavir AUC ↓ 44 % Amprenavir C_{min} ↓ 55 % Die klinische Relevanz der erniedrigten Amprenavir-Konzentration ist unklar. Der Mechanismus ist unbekannt.	Die Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit Amprenavir/Ritonavir wird nicht empfohlen. Falls die Kombinationsbehandlung dennoch notwendig sein sollte, ist eine Überwachung des Amprenavir-Plasmaspiegels unbedingt anzuraten (siehe Abschnitt 4.4).
Atazanavir/Ritonavir 300/100 mg 1 x täglich (Tipranavir/Ritonavir 500/100 mg 2 x täglich)	Atazanavir C_{max} ↓ 57 % Atazanavir AUC ↓ 68 % Atazanavir C_{min} ↓ 81 % Der Mechanismus ist unbekannt. Tipranavir C_{max} ↑ 8 % Tipranavir AUC ↑ 20 % Tipranavir C_{min} ↑ 75 % Atazanavir/Ritonavir hemmt CYP3A4. Tipranavir mit Ritonavir induziert CYP3A.	Die Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit Atazanavir/Ritonavir wird nicht empfohlen. Falls die Kombinationsbehandlung dennoch notwendig sein sollte, ist eine engmaschige Überwachung der Sicherheit von Tipranavir und eine Überwachung des Atazanavir-Plasmaspiegels unbedingt anzuraten (siehe Abschnitt 4.4).
Lopinavir/Ritonavir 400/100 mg 2 x täglich	Lopinavir C_{max} ↓ 47 % Lopinavir AUC ↓ 55 % Lopinavir C_{min} ↓ 70 % Die klinische Relevanz der erniedrigten Lopinavir-Konzentration ist unklar. Der Mechanismus ist unbekannt.	Die Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit Lopinavir/Ritonavir wird nicht empfohlen. Falls die Kombinationsbehandlung dennoch notwendig sein sollte, ist eine Überwachung des Lopinavir-Plasmaspiegels unbedingt anzuraten (siehe Abschnitt 4.4).
Saquinavir/Ritonavir 600/100 mg 1 x täglich	Saquinavir C_{max} ↓ 70 % Saquinavir AUC ↓ 76 % Saquinavir C_{min} ↓ 82 % Die klinische Relevanz der erniedrigten Saquinavir-Konzentration ist unklar. Der Mechanismus ist unbekannt.	Die Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir zusammen mit Saquinavir/Ritonavir wird nicht empfohlen. Falls die Kombinationsbehandlung dennoch notwendig sein sollte, ist eine Überwachung des Saquinavir-Plasmaspiegels unbedingt anzuraten (siehe Abschnitt 4.4).
Andere Protease-Hemmer	Es gibt gegenwärtig keine Daten zu Wechselwirkungen zwischen Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und anderen als den oben genannten Protease-Hemmern.	Die Anwendung zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Fusions-Hemmer		
Enfuvirtid Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	In Studien, in denen Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir mit oder ohne Enfuvirtid angewendet wurde, wurde beobachtet, dass im Steady-state der Plasma-Talspiegel von Tipranavir bei Patienten, die Enfuvirtid erhielten, um 45 % höher lag als bei Patienten, die kein Enfuvirtid erhielten. Zu AUC und C_{max} gibt es keine Informationen. Eine pharmakokinetische Wechselwirkung ist aus mechanistischen Überlegungen nicht zu erwarten, und die erwähnte Wechselwirkung wurde nicht in einer kontrollierten Wechselwirkungsstudie überprüft.	Die klinische Bedeutung dieser Befunde, besonders hinsichtlich des Sicherheitsprofils von Tipranavir mit Ritonavir, ist nicht bekannt. Die klinischen Daten aus den RESIST-Studien deuten jedenfalls nicht auf eine signifikante Änderung des Sicherheitsprofils hin, wenn Tipranavir mit Ritonavir mit Enfuvirtid kombiniert wird, im Vergleich zu einer Anwendung von Tipranavir mit Ritonavir ohne Enfuvirtid.
Integrase-Inhibitoren		
Raltegravir 400 mg 2 x täglich	Raltegravir C_{max} ↔ Raltegravir AUC_{0-12} ↔ Raltegravir C_{12} ↓ 45 % Trotz einer Verringerung des C_{12}-Wertes auf nahezu die Hälfte, zeigten vorhergehende klinische Studien mit dieser Kombination keine Verminderung der Wirkung. Als Wirkmechanismus wird die Induktion von Glukuronyltransferase durch Tipranavir/Ritonavir angenommen.	Eine spezielle Dosisanpassung wird nicht empfohlen, wenn Aptivus/Ritonavir mit Raltegravir 400 mg 2 x täglich verabreicht wird. Für Hinweise zu weiteren Dosen von Raltegravir siehe die einschlägige Produktinformation für Raltegravir.

Dolutegravir 50 mg 1 x täglich	Dolutegravir ↓ AUC ↓ 59 % C_{max} ↓ 47 % Cτ ↓ 76 % (Induktion der Enzyme UGT1A1 und CYP3A)	Bei gleichzeitiger Anwendung von Tipranavir/Ritonavir beträgt die empfohlene Dosis von Dolutegravir für Erwachsene 50 mg 2 x täglich. Bei bestehender Integrase-Inhibitor-Resistenz sollte diese Kombination vermieden werden (siehe Fachinformation von Dolutegravir).
Pharmakokinetische Verstärkung		
Cobicistat und cobicistathaltige Präparate	Bei gleichzeitiger Anwendung ist sowohl die Tipranavir- als auch die Cobicistat-Exposition deutlich niedriger als die Tipranavir-Exposition bei Boosterung mit niedrig dosiertem Ritonavir.	Aptivus/Ritonavir soll nicht gleichzeitig mit Cobicistat oder cobicistathaltigen Präparaten angewendet werden.
Antimykotika		
Fluconazol 200 mg 1 x täglich (Tag 1), dann 100 mg 1 x täglich	Fluconazol ↔ Tipranavir C_{max} ↑ 32 % Tipranavir AUC ↑ 50 % Tipranavir C_{min} ↑ 69 % Der Mechanismus ist unbekannt.	Dosisanpassungen werden nicht empfohlen. Eine Fluconazol-Dosis von mehr als 200 mg/Tag wird nicht empfohlen.
Itraconazol **Ketoconazol** Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Itraconazol und Ketoconazol erhöht. Aufgrund theoretischer Überlegungen könnte sich bei gleichzeitiger Anwendung mit Itraconazol oder Ketoconazol die Tipranavir- oder Ritonavir-Konzentration erhöhen.	Bei der Anwendung von Itraconazol oder Ketoconazol ist Vorsicht geboten (Dosen von mehr als 200 mg/Tag werden nicht empfohlen).
Voriconazol Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Da multiple CYP-Isoenzymsysteme am Metabolismus von Voriconazol beteiligt sind, ist es schwierig, mögliche Wechselwirkungen mit Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir vorherzusagen.	Aufgrund der bekannten Wechselwirkung zwischen Voriconazol und niedrig dosiertem Ritonavir (siehe die Produktinformation zu Voriconazol) soll eine gleichzeitige Anwendung von Tipranavir/Ritonavir und Voriconazol vermieden werden, sofern nicht die Nutzen-Risiko-Abschätzung die Anwendung von Voriconazol rechtfertigt.
Arzneimittel zur Behandlung von Gicht		
Colchicin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist infolge der Hemmung von P-gp und CYP3A durch Tipranavir/Ritonavir zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Colchicin erhöht. Aber auch eine Abnahme der Colchicinkonzentration kann nicht ausgeschlossen werden, da sowohl Tipranavir als auch Ritonavir ein enzyminduzierendes Potenzial gegenüber CYP3A und P-gp zeigen. Colchicin ist ein Substrat von CYP3A4 sowie P-gp (ein intestinales Effluxtransportsystem).	Bei Patienten mit normaler Nieren- und Leberfunktion wird eine Dosisreduktion bzw. Unterbrechung der Anwendung von Colchicin empfohlen, wenn die Anwendung von Aptivus/Ritonavir erforderlich ist (siehe Abschnitt 4.4). Bei Patienten mit Nieren- oder Leberfunktionsstörungen, die bereits mit Aptivus/Ritonavir behandelt werden, ist die gleichzeitige Anwendung von Colchicin kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).

Antibiotika		
Clarithromycin 500 mg 2 x täglich	Clarithromycin C_{max} ↔ Clarithromycin AUC ↑ 19 % Clarithromycin C_{min} ↑ 68 % 14-OH-Clarithromycin C_{max} ↓ 97 % 14-OH-Clarithromycin AUC ↓ 97 % 14-OH-Clarithromycin C_{min} ↓ 95 % Tipranavir C_{max} ↑ 40 % Tipranavir AUC ↑ 66 % Tipranavir C_{min} ↑ 100 % Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4 und Clarithromycin hemmt P-gp (ein intestinales Effluxtransportsystem).	Während die Veränderungen der Clarithromycin-Werte nicht als klinisch relevant angesehen werden, ist die Verringerung der AUC des 14-Hydroxy-Metaboliten im Rahmen der Behandlung von Haemophilus-influenzae-Infektionen zu beachten. Bei diesen Infektionen ist hauptsächlich der 14-Hydroxy-Metabolit wirksam. Der Anstieg der C_{min} von Tipranavir ist möglicherweise klinisch relevant. Patienten, die Clarithromycin in höherer Dosierung als 500 mg 2 x täglich einnehmen, sind sorgfältig auf Anzeichen einer Clarithromycin- und Tipranavir-Toxizität zu überwachen. Für Patienten mit beeinträchtigter Nierenfunktion ist eine Anpassung der Dosis zu erwägen (siehe die Produktinformationen zu Clarithromycin und zu Ritonavir).
Rifabutin 150 mg 1 x täglich	Rifabutin C_{max} ↑ 70 % Rifabutin AUC ↑ 190 % Rifabutin C_{min} ↑ 114 % 25-O-Desacetylrifabutin C_{max} ↑ 3,2fach 25-O-Desacetylrifabutin AUC ↑ 21fach 25-O-Desacetylrifabutin C_{min} ↑ 7,8fach Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4. Es wurde keine klinisch bedeutsame Änderung der pharmakokinetischen Parameter von Tipranavir beobachtet.	Es wird eine Reduzierung der üblichen Rifabutin-Dosis von 300 mg/Tag um mindestens 75 % empfohlen (d.h. 150 mg/Tag an jedem zweiten Tag oder dreimal in der Woche). Patienten, die Rifabutin zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir anwenden, sind hinsichtlich des Auftretens von Rifabutin-assoziierten Nebenwirkungen engmaschig zu überwachen. Eine weitere Dosisreduktion kann notwendig sein.
Rifampicin	Bei gleichzeitiger Anwendung von Protease-Hemmern und Rifampicin wird die Konzentration der Protease-Hemmer deutlich vermindert. Für Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist zu erwarten, dass eine gleichzeitige Anwendung von Rifampicin einen suboptimalen Tipranavir-Spiegel zur Folge hat. Dies kann zum Verlust des virologischen Ansprechens und zu möglicher Tipranavir-Resistenz führen.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Rifampicin ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Andere Wirkstoffe gegen Mykobakterien wie z. B. Rifabutin sind in Betracht zu ziehen.
Antimalariamittel		
Halofantrin **Lumefantrin** Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Halofantrin und Lumefantrin erhöht. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Aufgrund des Stoffwechselprofils und des inhärenten Risikos, Torsades de pointes auszulösen, wird die gleichzeitige Anwendung von Halofantrin oder Lumefantrin und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
Antikonvulsiva		
Carbamazepin 200 mg 2 x täglich	Carbamazepin total* C_{max} ↑ 13 % Carbamazepin total* AUC ↑ 16 % Carbamazepin total* C_{min} ↑ 23 % *Carbamazepin total = Summe Carbamazepin + Epoxy-Carbamazepin (beide pharmakologisch aktiv). Klinische Auswirkungen einer Erhöhung der pharmakokinetischen Parameter von Carbamazepin gesamt sind nicht zu erwarten. Tipranavir C_{min} ↓ 61 % (verglichen mit historischen Daten) Die Verminderung der Tipranavir-Konzentration könnte zu verminderter Wirksamkeit führen. Carbamazepin induziert CYP3A4.	Carbamazepin sollte nur mit Vorsicht zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden. Höhere Carbamazepin-Dosen (> 200 mg) könnten die Tipranavir-Plasmakonzentration noch weiter vermindern (siehe Abschnitt 4.4).

Phenobarbital **Phenytoin** Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Phenobarbital und Phenytoin induzieren CYP3A4.	Phenobarbital und Phenytoin sollten nur mit Vorsicht zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden (siehe Abschnitt 4.4).
Spasmolytika		
Tolterodin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Tolterodin erhöht. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4 und CYP2D6.	Die gleichzeitige Anwendung wird nicht empfohlen.
Endothelin-Rezeptor-Antagonisten		
Bosentan	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Bosentan erhöht. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Die gleichzeitige Anwendung von Bosentan und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).
HMG-CoA-Reduktase-Hemmer		
Atorvastatin 10 mg 1 x täglich	Atorvastatin C_{max} ↑ 8,6fach Atorvastatin AUC ↑ 9,4fach Atorvastatin C_{min} ↑ 5,2fach Tipranavir ↔ Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Eine gleichzeitige Anwendung von Atorvastatin und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen. Andere HMG-CoA-Reduktase-Hemmer wie z. B. Pravastatin, Fluvastatin oder Rosuvastatin sind in Betracht zu ziehen (siehe auch Abschnitt 4.4 und die nachfolgenden Angaben zu Rosuvastatin und Pravastatin). In Fällen, in denen eine gleichzeitige Anwendung unumgänglich ist, ist eine Atorvastatindosis von 10 mg täglich nicht zu überschreiten. Es wird empfohlen, mit der niedrigsten möglichen Dosierung zu beginnen, und eine engmaschige klinische Überwachung ist erforderlich (siehe Abschnitt 4.4).
Rosuvastatin 10 mg 1 x täglich	Rosuvastatin C_{max} ↑ 123 % Rosuvastatin AUC ↑ 37 % Rosuvastatin C_{min} ↑ 6 % Tipranavir ↔ Der Mechanismus ist unbekannt.	Eine gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Rosuvastatin soll mit der niedrigsten Rosuvastatin-Dosis (5 mg/Tag) beginnen. Die anschließende Auftitration bis zum Ansprechen auf die Behandlung soll mit sorgfältiger klinischer Überwachung auf Rosuvastatin-assoziierten Nebenwirkungen einhergehen, wie in der Produktinformation zu Rosuvastatin beschrieben.
Pravastatin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund vergleichbarer Stoffwechselwege bei Pravastatin und Rosuvastatin könnte Tipranavir/Ritonavir den Plasmaspiegel von Pravastatin erhöhen. Der Mechanismus ist unbekannt.	Eine gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Pravastatin soll mit der niedrigsten Pravastatin-Dosis (10 mg/Tag) beginnen. Die anschließende Auftitration bis zum Ansprechen auf die Behandlung soll mit sorgfältiger klinischer Überwachung auf Pravastatin-assoziierten Nebenwirkungen einhergehen, wie in der Produktinformation zu Pravastatin beschrieben.
Simvastatin **Lovastatin** Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Die HMG-CoA-Reduktase-Hemmer Simvastatin und Lovastatin werden in hohem Maße durch CYP3A verstoffwechselt.	Eine gleichzeitige Anwendung von Simvastatin oder Lovastatin und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist kontraindiziert, da ein erhöhtes Risiko für das Auftreten von Myopathien einschließlich Rhabdomyolyse besteht (siehe Abschnitt 4.3).
Pflanzliche Arzneimittel		

Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Die Plasmakonzentration von Tipranavir kann vermindert sein, wenn gleichzeitig das pflanzliche Arzneimittel Johanniskraut (*Hypericum perforatum*) angewendet wird. Dies ist auf die Aktivierung von metabolisierenden Enzymen durch Johanniskraut zurückzuführen.	Pflanzliche Arzneimittel, die Johanniskraut enthalten, dürfen nicht zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden. Bei gleichzeitiger Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Johanniskraut sind deutlich verminderte Tipranavir- und Ritonavir-Konzentrationen zu erwarten. Dies kann einen suboptimalen Tipranavir-Spiegel mit Verlust des virologischen Ansprechens und möglicher Tipranavir Resistenz zur Folge haben.
Inhalative β-Agonisten		
Salmeterol	Die gleichzeitige Anwendung von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir kann in Verbindung mit Salmeterol zu einem erhöhten Risiko kardiovaskulärer Nebenwirkungen, einschließlich Verlängerung des QT-Intervalls, Palpitationen und Sinustachykardie, führen. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen.
Orale Kontrazeptiva / Östrogene		
Ethinylestradiol / Norethindron 0,035/1,0 mg 1 x täglich (Tipranavir/Ritonavir 750/200 mg 2 x täglich)	Ethinylestradiol C_{max} ↓ 52 % Ethinylestradiol AUC ↓ 43 % Der Mechanismus ist unbekannt. Norethindron C_{max} ↔ Norethindron AUC ↑ 27 % Tipranavir ↔	Die Anwendung zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen. Wenn Östrogen-haltige orale Kontrazeptiva zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir angewendet werden, sind alternative oder zusätzliche kontrazeptive Maßnahmen angezeigt. Patientinnen, die Östrogene zur Hormonersatztherapie einnehmen, sind klinisch auf Anzeichen eines Östrogenmangels zu überwachen (siehe Abschnitte 4.4 und 4.6).
Phosphodiesterase 5 (PDE5)-Inhibitoren		
Sildenafil **Vardenafil** Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Bei gleichzeitiger Anwendung von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und PDE5-Hemmern ist ein deutlicher Anstieg der PDE5-Konzentration zu erwarten. Dies kann zu vermehrten mit PDE5-Hemmern assoziierten Nebenwirkungen führen, darunter Blutdruckabfall, Sehstörungen und Priapismus. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Besondere Vorsicht ist bei der Verordnung der Phosphodiesterase (PDE5)-Hemmer Sildenafil oder Vardenafil an Patienten geboten, die Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir erhalten. Es wurde keine sichere und wirksame Dosierung bei Anwendung mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ermittelt. Es besteht ein erhöhtes Risiko für PDE5-Hemmer-assoziierte Nebenwirkungen, darunter Sehstörungen, Blutdruckabfall, Priapismus und Synkope. Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus/Ritonavir und Sildenafil, wenn dieses zur Behandlung einer pulmonalen arteriellen Hypertonie eingesetzt wird, ist kontraindiziert.
Tadalafil 10 mg 1 x täglich	Tadalafil Startdosis C_{max} ↓ 22 % Tadalafil Startdosis AUC ↑ 133 % Tipranavir mit Ritonavir hemmt und induziert CYP3A4. Tadalafil Steady-state C_{max} ↓ 30 % Tadalafil Steady-state AUC ↔ Es wurde keine klinisch bedeutsame Änderung der pharmakokinetischen Parameter von Tipranavir beobachtet.	Es wird empfohlen, Tadalafil erst nach zumindest 7-tägiger Behandlung mit Aptivus mit Ritonavir zu verschreiben. Es wurde keine sichere und wirksame Dosierung bei Anwendung mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ermittelt. Es besteht ein erhöhtes Risiko für PDE5-Hemmer-assoziierte Nebenwirkungen, darunter Sehstörungen, Blutdruckabfall, Priapismus und Synkope.
Narko-Analgetika		

Methadon 5 mg 1 x täglich	Methadon C_{max} ↓ 55 % Methadon AUC ↓ 53 % Methadon C_{min} ↓ 50 % R-Methadon C_{max} ↓ 46 % R-Methadon AUC ↓ 48 % S-Methadon C_{max} ↓ 62 % S-Methadon AUC ↓ 63 % Der Mechanismus ist unbekannt.	Die Patienten sind im Hinblick auf ein Opiatentzugssyndrom zu überwachen. Eine Erhöhung der Methadon-Dosis kann notwendig sein.
Meperidin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Bei der Anwendung von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sind eine verminderte Meperidin-Konzentration und eine erhöhte Konzentration des Metaboliten Normeperidin zu erwarten.	Eine Dosissteigerung und Langzeitanwendung von Meperidin zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir wird nicht empfohlen, da die Konzentration des Metaboliten Normeperidin zunimmt. Normeperidin wirkt sowohl analgetisch als auch stimulatorisch auf das ZNS (z. B. Krampfanfälle).
Buprenorphin/Naloxon	Buprenorphin ↔ Norbuprenorphin AUC ↓ 79 % Norbuprenorphin C_{max} ↓ 80 % Norbuprenorphin C_{min} ↓ 80 %	Aufgrund der Senkung des Plasmaspiegels des aktiven Metaboliten Norbuprenorphin kann bei gleichzeitiger Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Buprenorphin/Naloxon die klinische Wirksamkeit von Buprenorphin verringert sein. Daher ist bei den Patienten auf Anzeichen eines Opiatentzugssyndroms zu achten.
Immunsuppressiva		
Ciclosporin **Tacrolimus** **Sirolimus** Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Bei Anwendung zusammen mit Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir kann die Konzentration von Ciclosporin, Tacrolimus und Sirolimus nicht vorhergesagt werden, da Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir gegensätzliche Effekte auf CYP3A und P-gp hat.	Es wird empfohlen, die Konzentration dieser Arzneimittel häufiger zu überwachen bis sich die Plasmaspiegel stabilisiert haben.
Antikoagulanzien		
Warfarin 10 mg 1 x täglich	Startdosis Tipranavir mit Ritonavir: S-Warfarin C_{max} ↔ S-Warfarin AUC ↑ 18 % Steady-state Tipranavir mit Ritonavir: S-Warfarin C_{max} ↓ 17 % S-Warfarin AUC ↓ 12 % Hemmung von CYP2C9 durch die Startdosis Tipranavir mit Ritonavir, gefolgt von einer CYP2C9-Induktion durch Tipranavir mit Ritonavir im Steady-state.	Die Anwendung von Warfarin zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir kann den INR-Wert (International Normalised Ratio) verändern, die Antikoagulation beeinflussen (thrombogene Effekte) oder das Blutungsrisiko erhöhen. Eine engmaschige klinische und biologische (INR-Messung) Überwachung wird empfohlen, wenn Warfarin und Tipranavir kombiniert werden.
Antazida		
Antazida mit Aluminium und Magnesium 1 x täglich	Tipranavir C_{max} ↓ 25 % Tipranavir AUC ↓ 27 % Der Mechanismus ist unbekannt.	Die Einnahme von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir soll in einem Abstand von mindestens 2 Stunden zu Antazida erfolgen.

Protonenpumpen-Hemmer (PPI)		
Omeprazol 40 mg 1 x täglich	Omeprazol C_{max} ↓ 73 % Omeprazol AUC ↓ 70 % Vergleichbare Effekte wurden in Bezug auf das S-Enantiomer, Esomeprazol, beobachtet. Tipranavir mit Ritonavir induziert CYP2C19. Tipranavir ↔	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Omeprazol oder Esomeprazol wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die gleichzeitige Anwendung unvermeidlich ist, kann in Abhängigkeit vom klinischen Ansprechen auf die Therapie sowohl für Omeprazol als auch für Esomeprazol eine Dosiserhöhung in Betracht gezogen werden. Es sind keine Daten verfügbar, die darauf hinweisen, dass eine Dosisanpassung von Omeprazol oder Esomeprazol die beobachtete pharmakokinetische Wechselwirkung ausgleicht. Die Empfehlungen für die maximale Dosierung von Omeprazol oder Esomeprazol sind in der entsprechenden Produktinformation zu finden. Eine Anpassung der Tipranavir mit Ritonavir-Dosis ist nicht erforderlich.
Lansoprazol **Pantoprazol** **Rabeprazol** Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund der metabolischen Profile von Tipranavir mit Ritonavir und Protonenpumpen-Hemmern sind Wechselwirkungen zu erwarten. Als Ergebnis einer CYP3A4 Hemmung und einer CYP2C19 Induktion durch Tipranavir mit Ritonavir ist eine Vorhersage der zu erwartenden Plasmakonzentrationen von Lansoprazol und Pantoprazol schwierig. Die Rabeprazol-Plasmakonzentration wird möglicherweise aufgrund der Induktion von CYP2C19 durch Tipranavir mit Ritonavir verringert.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Protonenpumpen-Hemmern wird nicht empfohlen (siehe Abschnitt 4.4). Wenn die gleichzeitige Anwendung unvermeidlich ist, sollte dies unter engmaschiger klinischer Überwachung erfolgen.
H2-Rezeptor-Antagonisten		
Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Es sind keine Daten zu H2-Rezeptor-Antagonisten in Kombination mit Tipranavir und niedrig dosiertem Ritonavir verfügbar.	Ein Anstieg des pH-Wertes im Magen, der aus einer Therapie mit H2-Rezeptor-Antagonisten resultieren könnte, sollte keinen Einfluss auf die Plasmakonzentration von Tipranavir haben.
Antiarrhythmika		
Amiodaron **Bepridil** **Chinidin** Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Amiodaron, Bepridil und Chinidin erhöht. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Amiodaron, Bepridil oder Chinidin ist wegen möglicher schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Flecainid **Propafenon** **Metoprolol** (bei Herzinsuffizienz) Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Flecainid, Propafenon und Metoprolol erhöht. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP2D6.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Flecainid, Propafenon oder Metoprolol ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antihistaminika		
Astemizol **Terfenadin** Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Astemizol und Terfenadin erhöht. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Astemizol oder Terfenadin ist wegen möglicher schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Mutterkorn-Derivate		

Dihydroergotamin **Ergonovin** **Ergotamin** **Methylergonovin** Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin und Methylergonovin erhöht. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Dihydroergotamin, Ergonovin, Ergotamin oder Methylergonovin ist wegen möglicher schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Wirkstoffe zur Beeinflussung der gastrointestinalen Motilität		
Cisaprid Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Cisaprid erhöht. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Cisaprid ist wegen möglicher schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Antipsychotika		
Pimozid **Sertindol** **Quetiapin** **Lurasidon** Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Pimozid, Sertindol, Quetiapin und Lurasidon erhöht. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Antipsychotika wie Pimozid, Sertindol, Quetiapin oder Lurasidon ist wegen möglicher schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen, einschließlich Koma, kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Sedativa/Hypnotika		
Midazolam 2 mg 1 x täglich (i.v.) **Midazolam** 5 mg 1 x täglich (p.o.)	Startdosis Tipranavir mit Ritonavir: Midazolam C_{max} ↔ Midazolam AUC ↑ 5,1fach Steady-state Tipranavir mit Ritonavir: Midazolam C_{max} ↓ 13 % Midazolam AUC ↑ 181 % Startdosis Tipranavir mit Ritonavir: Midazolam C_{max} ↑ 5,0fach Midazolam AUC ↑ 27fach Steady-state Tipranavir mit Ritonavir: Midazolam C_{max} ↑ 3,7fach Midazolam AUC ↑ 9,8fach Ritonavir ist ein starker Hemmstoff von CYP3A4 und beeinflusst deshalb Wirkstoffe, die durch dieses Enzym metabolisiert werden.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Sedativa/Hypnotika wie oral angewendetem Midazolam ist kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3). Wenn Aptivus mit Ritonavir zusammen mit parenteral angewendetem Midazolam angewendet wird, ist eine engmaschige Überwachung auf Anzeichen von Atemdepression und/oder verlängerter Sedierung angezeigt. Eine Dosisanpassung ist zu erwägen.
Triazolam Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Konzentration von Triazolam erhöht. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Triazolam ist wegen möglicher schwerwiegender und/oder lebensbedrohlicher Nebenwirkungen kontraindiziert (siehe Abschnitt 4.3).
Nukleosidische DNA-Polymerase-Hemmer		
Valaciclovir 500 mg als Einzeldosis	Die gleichzeitige Anwendung von Valaciclovir und Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir war nicht mit klinisch relevanten pharmakokinetischen Wirkungen assoziiert. Tipranavir ↔ Valaciclovir ↔	Bei gleichzeitiger Anwendung von Valaciclovir und Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist keine Dosisanpassung erforderlich.
α_1-Adrenozeptor-Antagonisten		
Alfuzosin	Aufgrund theoretischer Überlegungen ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Alfuzosin die Alfuzosin-Konzentration erhöht und zu Blutdruckabfall führen kann. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP3A4.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Alfuzosin ist kontraindiziert.
Andere Wirkstoffe		

Theophyllin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Aufgrund der Daten aus der „Cocktail"-Studie, in der die AUC von Coffein (als CYP1A2-Substrat) um 43 % abfiel, ist zu erwarten, dass Tipranavir mit Ritonavir die Theophyllin-Konzentration vermindert. Tipranavir mit Ritonavir induziert CYP1A2.	Bei gleichzeitiger Anwendung mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir sollte die Theophyllin-Plasmakonzentration während der ersten 2 Wochen überwacht werden. Gegebenenfalls ist die Theophyllin-Dosierung zu erhöhen.
Desipramin Es wurden keine Wechselwirkungsstudien durchgeführt.	Es ist zu erwarten, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir die Desipramin-Konzentration steigert. Tipranavir mit Ritonavir hemmt CYP2D6.	Es wird empfohlen, die Desipramin-Dosis zu verringern und die Desipramin-Konzentration zu überwachen.
Digoxin 0,25 mg 1 x täglich (i.v.) **Digoxin** 0,25 mg 1 x täglich (p.o.)	Startdosis Tipranavir mit Ritonavir: Digoxin C_{max} ↔ Digoxin AUC ↔ Steady-state Tipranavir mit Ritonavir: Digoxin C_{max} ↓ 20 % Digoxin AUC ↔ Startdosis Tipranavir mit Ritonavir: Digoxin C_{max} ↑ 93 % Digoxin AUC ↑ 91 % Vorübergehende Hemmung von P-gp durch Tipranavir mit Ritonavir, gefolgt von einer P-gp-Induktion durch Tipranavir mit Ritonavir im Steady-state. Steady-state Tipranavir mit Ritonavir: Digoxin C_{max} ↓ 38 % Digoxin AUC ↔	Es wird empfohlen, die Digoxin-Plasmakonzentration bis zum Erreichen des Steady-state zu überwachen.
Trazodon Wechselwirkungsstudien wurden nur mit Ritonavir durchgeführt.	In einer Pharmakokinetik-Studie an gesunden Probanden führte die gleichzeitige Anwendung von niedrig dosiertem Ritonavir (2 x täglich 200 mg) und einer Einzeldosis Trazodon zu einem erhöhten Trazodon-Plasmaspiegel (AUC 2,4fach erhöht). In dieser Studie wurden nach der gemeinsamen Anwendung von Trazodon und Ritonavir als unerwünschte Ereignisse Übelkeit, Schwindel, Blutdruckabfall und Synkope beobachtet. Jedoch ist nicht bekannt, ob die Kombination Tipranavir mit Ritonavir eine stärkere Erhöhung der Trazodon-Exposition bewirken könnte.	Die Kombination sollte nur mit Vorsicht angewendet werden. Eine Verringerung der Trazodon-Dosis sollte in Betracht gezogen werden.
Bupropion 150 mg 2 x täglich	Bupropion C_{max} ↓ 51 % Bupropion AUC ↓ 56 % Tipranavir ↔ Der verminderte Bupropion-Plasmaspiegel könnte auf Induktion von CYP2B6 und UDP-Glucuronosyltransferase durch Ritonavir zurückzuführen sein.	Falls die gleichzeitige Anwendung von Bupropion als unvermeidbar angesehen wird, sollte sie unter engmaschiger klinischer Überwachung der Bupropion-Wirkung erfolgen. Trotz der beschriebenen Effekte sollte die empfohlene Bupropion-Dosierung nicht überschritten werden.
Loperamid 16 mg 1 x täglich	Loperamid C_{max} ↓ 61 % Loperamid AUC ↓ 51 % Der Mechanismus ist unbekannt. Tipranavir C_{max} ↔ Tipranavir AUC ↔ Tipranavir C_{min} ↓ 26 %	Eine Studie zu pharmakodynamischen Wechselwirkungen bei gesunden Probanden ergab, dass die Anwendung von Loperamid zusammen mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir keine klinisch relevante Änderung der respiratorischen Reaktion auf CO_2 hervorruft. Die klinische Relevanz der verminderten Loperamid-Plasmakonzentration ist nicht bekannt.

Fluticasonpropionat Wechselwirkungsstudien wurden nur mit Ritonavir durchgeführt.	In einer klinischen Studie wurde Ritonavir (100 mg Kapseln 2 x täglich) zusammen mit intranasalem Fluticasonpropionat (50 µg 4 x täglich) 7 Tage lang von gesunden Probanden angewendet. Dabei stieg der Fluticasonpropionat-Plasmaspiegel signifikant an, während der Spiegel des körpereigenen Cortisols um ca. 86 % sank (90 %-Konfidenzintervall: 82-89 %). Noch größere Effekte sind bei Inhalation von Fluticasonpropionat zu erwarten. Systemische Corticosteroid-Wirkungen, einschließlich Cushing-Syndrom und Nebennierenrinden-Suppression, sind bei Patienten aufgetreten, die Ritonavir zusammen mit inhalativem oder intranasalem Fluticasonpropionat angewendet haben. Dies könnte auch bei anderen Corticosteroiden auftreten, die von CYP3A verstoffwechselt werden, z. B. Budesonid. Es ist nicht bekannt, ob die Kombination Tipranavir mit Ritonavir einen stärkeren Anstieg der Fluticason-Exposition verursachen könnte.	Die gleichzeitige Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und diesen Glucocorticoiden wird nicht empfohlen, sofern nicht der mögliche Nutzen die Risiken der systemischen Corticosteroid-Wirkungen überwiegt (siehe Abschnitt 4.4). Anzuraten ist eine Dosisreduktion des Glucocorticoids mit gleichzeitiger engmaschiger Überwachung im Hinblick auf lokale und systemische Effekte, oder ein Wechsel zu einem Glucocorticoid, das kein Substrat von CYP3A4 ist (z. B. Beclomethason). Das Absetzen des Glucocorticoids erfordert eine ausschleichende Dosisreduktion über einen längeren Zeitraum. Die Auswirkungen einer hohen systemischen Fluticason-Exposition auf den Ritonavir-Plasmaspiegel sind noch nicht bekannt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Kontrazeption bei Männern und Frauen

Tipranavir beeinträchtigt die Wirkung von oralen Kontrazeptiva. Deshalb sollte während der Behandlung eine andere wirksame und sichere Verhütungsmethode angewendet werden (siehe Abschnitt 4.5).

Schwangerschaft

Es liegen keine ausreichenden Daten für die Anwendung von Tipranavir bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Das potenzielle Risiko für den Menschen ist nicht bekannt. Tipranavir sollte in der Schwangerschaft nur dann angewendet werden, wenn der mögliche Nutzen das mögliche Risiko für den Fetus rechtfertigt.

Stillzeit

Es wird empfohlen, dass HIV-infizierte Frauen nicht stillen, um eine Übertragung von HIV auf das Kind zu vermeiden.

Fertilität

Es liegen keine Studien zur Fertilität für Tipranavir vor. Präklinische Studien mit Tipranavir zeigten keine schädliche, unerwünschte Wirkung auf die Fertilität (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Bei einigen Patienten wurde über Schwindel, Somnolenz und Müdigkeit berichtet; daher ist Vorsicht bei der Teilnahme am Straßenverkehr oder dem Bedienen von Maschinen geboten. Wenn Patienten Müdigkeit, Schwindel oder Somnolenz bemerken, sollten sie potenziell gefährliche Tätigkeiten wie die Teilnahme am Straßenverkehr oder das Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Zu den häufigsten für Aptivus berichteten Nebenwirkungen zählen gastointestinale Beschwerden, wie z. B. Diarrhoe und Übelkeit, sowie Hyperlipidämie. Als schwerwiegendste Nebenwirkungen sind Leberfunktionsstörungen und Lebertoxizität zu nennen. Intrakranielle Blutungen (ICH) wurden ausschließlich nach Markteinführung beobachtet (siehe Abschnitt 4.4).

Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir ist mit Fällen von signifikanter Lebertoxizität in Verbindung gebracht worden. In den Phase-III-RESIST-Studien traten erhöhte Transaminasen im Tipranavir mit Ritonavir-Arm signifikant häufiger auf als im Vergleichsarm. Daher müssen Patienten, die mit Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir behandelt werden, engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 4.4).
Gegenwärtig liegen nur begrenzte Daten zur Anwendung von Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir bei Patienten vor, die zugleich mit Hepatitis B oder C infiziert sind. Daher ist während der Anwendung von Aptivus bei Patienten mit Hepatitis-B- oder Hepatitis-C-Koinfektion Vorsicht geboten. Aptivus soll bei diesen Patienten nur angewendet werden, sofern der mögliche Nutzen das mögliche Risiko überwiegt, und unter verstärkter Überwachung der klinischen und der Labor-Parameter.

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen

Die Beurteilung von Nebenwirkungen aus Daten von klinischen HIV-1-Studien basiert auf den Erfahrungen aus allen Phase-II- und Phase-III-Studien mit Erwachsenen (n = 1 397), die mit 2 x täglich 500 mg Tipranavir und 200 mg Ritonavir behandelt wurden. Die

Auflistung der Nebenwirkungen erfolgt nach Systemorganklassen und Häufigkeit entsprechend der folgenden Einteilung: sehr häufig (≥ 1/10), häufig (≥ 1/100 bis < 1/10), gelegentlich (≥ 1/1 000 bis < 1/100), selten (≥ 1/10 000 bis < 1/1 000).

Tabellarische Zusammenfassung der Nebenwirkungen im Zusammenhang mit Aptivus basierend auf klinischen Studien und Erfahrungen nach Markteinführung:

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
gelegentlich	Neutropenie, Anämie, Thrombozytopenie
Erkrankungen des Immunsystems	
gelegentlich	Überempfindlichkeitsreaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
häufig	Hypertriglyceridämie, Hyperlipidämie
gelegentlich	Anorexie, verminderter Appetit, Gewichtsabnahme, Hyperamylasämie, Hypercholesterinämie, Diabetes mellitus, Hyperglykämie
selten	Dehydratation
Psychiatrische Erkrankungen	
gelegentlich	Schlaflosigkeit, Schlafstörungen
Erkrankungen des Nervensystems	
häufig	Kopfschmerzen
gelegentlich	Schwindel, periphere Neuropathie, Somnolenz
selten	intrakranielle Blutung*
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und Mediastinums	
gelegentlich	Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
sehr häufig	Diarrhoe, Übelkeit
häufig	Erbrechen, Blähungen, Bauchschmerzen, aufgeblähter Bauch, Dyspepsie
gelegentlich	Refluxkrankheit, Pankreatitis
selten	erhöhte Lipasewerte
Leber- und Gallenerkrankungen	
gelegentlich	erhöhte Leberenzyme (ALT, AST), zytolytische Hepatitis, abnormer Leberfunktionstest (ALT, AST), toxische Hepatitis
selten	Leberversagen (auch mit letalem Verlauf), Hepatitis, Fettleber, Hyperbilirubinämie
Erkrankungen der Haut und des Unterhautgewebes	
häufig	Hautausschlag
gelegentlich	Pruritus, Exanthem
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
gelegentlich	Myalgie, Muskelkrämpfe
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	
gelegentlich	Niereninsuffizienz
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
häufig	Erschöpfung
gelegentlich	Fieber, grippeartige Erkrankung, Unwohlsein

* siehe Abschnitt Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen „Blutungen“ als Informationsquelle

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Nachfolgend werden Merkmale der klinischen Sicherheit (Lebertoxizität, Hyperlipidämie, Blutungen, Hautausschlag) genannt, die entweder in den RESIST-Studien bei Patienten unter einer Tipranavir mit Ritonavir-Therapie häufiger als im Vergleichsarm beobachtet wurden, oder die typischerweise unter einer Tipranavir mit Ritonavir-Therapie aufgetreten sind. Die klinische Bedeutung dieser Befunde ist noch nicht vollständig erforscht worden.

Lebertoxizität
Nach 48 Wochen traten ALT- und/oder AST-Anomalien des Schweregrades 3 oder 4 bei Patienten unter einer Tipranavir mit Ritonavir-Therapie häufiger als im Vergleichsarm auf (10 % bzw. 3,4 %). Wie Multivarianzanalysen ergaben, waren Risikofaktoren für diese erhöhten Werte ALT- und AST-Basiswerte über dem DAIDS-Grad 1 sowie Koinfektion mit Hepatitis B oder C. Die meisten Patienten konnten die Behandlung mit Tipranavir mit Ritonavir fortsetzen.

Metabolische Parameter
Während einer antiretroviralen Therapie können eine Gewichtszunahme und ein Anstieg der Blutlipid- und Blutglucosewerte auftreten (siehe Abschnitt 4.4).

Hyperlipidämie
Triglycerid-Erhöhungen des Grades 3 oder 4 traten im Tipranavir mit Ritonavir-Arm häufiger als im Vergleichsarm auf. Nach 48 Wochen lag die Häufigkeit bei 25,2 % im Tipranavir mit Ritonavir-Arm und bei 15,6 % im Vergleichsarm.

Blutungen
Diese Nebenwirkung wurde nach Markteinführung, nicht jedoch in randomisierten, kontrollierten klinischen Studien festgestellt (n = 6 300).
Bei Teilnehmern an den RESIST-Studien, die Tipranavir mit Ritonavir erhielten, war das Blutungsrisiko erhöht: Nach 24 Wochen lag das relative Risiko bei 1,98 (95 %-Konfidenzintervall: 1,03 - 3,80). Nach 48 Wochen sank das relative Risiko auf 1,27 (95 %-Konfidenzintervall: 0,76 - 2,12). Ein Muster für das Auftreten von Blutungen war nicht erkennbar und bei den Koagulations-Parametern gab es keine Unterschiede zwischen den Behandlungsgruppen. Die Bedeutung dieser Befunde wird weiter beobachtet.

Sowohl tödliche als auch nicht-tödliche intrakranielle Blutungen wurden bei Patienten berichtet, die Tipranavir erhielten. Bei vielen der betroffenen Patienten lagen andere medizinische Umstände vor, oder sie erhielten gleichzeitig andere Arzneimittel, die diese Ereignisse verursacht oder zu ihnen beigetragen haben könnten. In einigen Fällen kann jedoch ein Zusammenhang mit Tipranavir nicht ausgeschlossen werden. Bei den Patienten wurde kein bestimmtes Muster von Abweichungen bei den Blut- oder Blutgerinnungsparametern beobachtet, auch nicht vor dem Auftreten einer intrakraniellen Blutung. Daher ist eine Routinemessung der Gerinnungsparameter während der Behandlung mit Aptivus derzeit nicht angezeigt.

Bei Patienten mit fortgeschrittener HIV-Erkrankung/AIDS - wie sie auch an den klinischen Studien mit Aptivus teilgenommen haben - ist zuvor ein erhöhtes Risiko für intrakranielle Blutungen beobachtet worden.

Hautausschlag
In einer klinischen Studie bei Frauen zu Arzneimittelwechselwirkungen zwischen Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir und Ethinylestradiol/Norethindron traten sehr häufig nicht schwerwiegende Hautausschläge auf. In den RESIST-Studien war das Risiko für einen Hautausschlag im Tipranavir mit Ritonavir-Arm und im Vergleichsarm ähnlich (16,3 % bzw. 12,5 %; siehe Abschnitt 4.4). Im Rahmen der klinischen Entwicklung von Tipranavir gab es keine Berichte über Stevens-Johnson-Syndrom oder toxische epidermale Nekrolyse.

Abnorme Laborwerte
Deutliche klinisch abnorme Laborwerte (Grad 3 oder 4), die bei mindestens 2 % der Patienten im Tipranavir mit Ritonavir-Arm der klinischen Phase-III-Studien (RESIST-1 und RESIST-2) nach 48 Wochen berichtet wurden, sind erhöhte AST (6,1 %), erhöhte ALT (9,7 %), erhöhte Amylase (6,0 %), erhöhtes Cholesterin (4,2 %), erhöhte Triglyceride (24,9 %) sowie erniedrigte Leukozytenzahl (5,7 %).

Erhöhte CPK, Myalgie, Myositis und in seltenen Fällen Rhabdomyolyse wurden im Zusammenhang mit Protease-Hemmern beobachtet, insbesondere bei einer Kombination mit nukleosidischen Reverse-Transkriptase-Hemmern.

Bei HIV-infizierten Patienten mit schwerem Immundefekt kann sich zum Zeitpunkt der Einleitung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) eine entzündliche Reaktion auf asymptomatische oder residuale opportunistische Infektionen entwickeln. Außerdem wurden Autoimmunerkrankungen (z. B. Morbus Basedow und Autoimmunhepatitis) beobachtet. Der berichtete Zeitraum bis zum Auftreten der Autoimmunerkrankungen variierte stark und diese Ereignisse können viele Monate nach Beginn der Behandlung auftreten (siehe Abschnitt 4.4). In den RESIST-Studien wurde eine Reaktivierung von Herpes-simplex- und Herpes-zoster-Virusinfektionen beobachtet.

Fälle von Osteonekrose wurden insbesondere bei Patienten mit allgemein bekannten Risikofaktoren, fortgeschrittener HIV-Erkrankung oder Langzeitanwendung einer antiretroviralen Kombinationstherapie (ART) berichtet. Die Häufigkeit des Auftretens ist unbekannt (siehe Abschnitt 4.4).

Kinder und Jugendliche
In einer offenen Dosisfindungs-Studie mit Tipranavir in Kombination mit Ritonavir (Studie 1182.14) erhielten 28 Kinder, die 12 Jahre oder älter waren, Aptivus Kapseln. Im Allgemeinen traten die gleichen Nebenwirkungen wie bei Erwachsenen auf, mit Ausnahme von Erbrechen, Hautausschlag und Fieber, die bei Kindern häufiger als bei Erwachsenen waren. Die mittelgradigen bis schweren Nebenwirkungen, die in den 48-Wochen-Analysen am häufigsten berichtet wurden, sind nachfolgend aufgelistet.

Am häufigsten berichtete mittelgradige bis schwere Nebenwirkungen bei jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren, die Aptivus Kapseln eingenommen hatten (berichtet bei mindestens 2 Patienten, Studie 1182.14, 48-Wochen-Analysen, Full-Analysis-Set)

Gesamtzahl behandelter Patienten (N)	**28**
Ereignisse [n (%)]	
Erbrechen / Brechreiz	3 (10,7)
Übelkeit	2 (7,1)
Bauchschmerzen[1]	2 (7,1)
Hautausschlag[2]	3 (10,7)
Schlaflosigkeit	2 (7,1)
erhöhte ALT	4 (14,3)

[1] Umfasst Bauchschmerzen (n = 1) und Dyspepsie (n = 1)
[2] Hautausschlag umfasst mindestens einen der „Preferred Terms" Hautausschlag, Arzneimittelexanthem, makulöses Exanthem, papulöses Exanthem, Erythem, makulo-papulöses Exanthem, Pruritus und Urtikaria

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte, Abt. Pharmakovigilanz, Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, D-53175 Bonn, Website: www.bfarm.de anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Zu Überdosierungen liegen nur sehr begrenzte Erfahrungen beim Menschen vor. Es sind keine spezifischen Symptome bei Überdosierungen bekannt. Grundsätzlich sind bei Überdosierung eine Zunahme und ein höherer Schweregrad der Nebenwirkungen zu erwarten.

Es ist kein Antidot gegen eine Überdosierung von Tipranavir bekannt. Die Behandlung einer Überdosierung sollte allgemeine unterstützende Maßnahmen beinhalten, darunter Überwachung der Vitalfunktionen und des klinischen Status des Patienten. Falls indiziert, sollte noch nicht resorbiertes Tipranavir durch Erbrechen oder Magenspülung entfernt werden. Unterstützend kann auch Aktivkohle zur Entfernung des noch nicht resorbierten Wirkstoffes verabreicht werden. Da Tipranavir in hohem Maße an Protein gebunden wird, ist es unwahrscheinlich, dass Dialyse in nennenswertem Umfang zur Eliminierung des Arzneimittels beiträgt.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: antivirale Arzneimittel zur systemischen Anwendung, Protease-Hemmer, ATC-Code: J05AE09

Wirkmechanismus
Das Humane Immundefizienz-Virus (HIV-1) kodiert für eine Aspartylprotease, die für die Spaltung und Reifung viraler Proteinvorstufen essenziell ist. Tipranavir ist ein nicht-peptidischer Hemmstoff der HIV-1-Protease und hemmt die Virusreplikation, indem es die Reifung der viralen Partikel verhindert.

Antivirale Aktivität *in vitro*
Tipranavir hemmt die Replikation von HIV-1-Laborstämmen und klinischen Isolaten in akuten T-Zell-Infektions-Modellen, mit einer effektiven 50 %-igen bzw. 90 %-igen Konzentration (EC_{50} bzw. EC_{90}) im Bereich von 0,03 - 0,07 µM (18 - 42 ng/ml) bzw. 0,07 - 0,18 µM (42 - 108 ng/ml). *In vitro* zeigt Tipranavir antivirale Aktivität gegen ein breites Spektrum von HIV-1-Isolaten der Gruppe M, non-B Subtyp (A, C, D, F, G, H, CRF01 AG, CRF12 BF). Isolate der Gruppe O und HIV-2-Isolate haben *in vitro* eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber Tipranavir, die EC_{50}-Werte liegen im Bereich von 0,164 - 1 µM bzw. 0,233 - 0,522 µM. Proteinbindungsstudien zeigten, dass die antivirale Aktivität von Tipranavir in Gegenwart von menschlichem Serum im Mittel um das 3,75fache sinkt.

Resistenz
In vitro verläuft die Resistenzentwicklung gegen Tipranavir langsam und komplex. In einem speziellen *in-vitro*-Experiment zur Resistenz wurde nach 9 Monaten ein HIV-1-Isolat mit 87facher Resistenz gegen Tipranavir ausgewählt. Es enthielt 10 Mutationen in der Protease: L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L, I84V; sowie eine Mutation an der CA/P2 Spaltstelle des gag Polyproteins. Reverse genetische Experimente ergaben, dass 6 Mutationen in der Protease vorhanden sein mussten (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V), um eine mehr als 10fache Resistenz gegen Tipranavir hervorzurufen. Der Genotyp mit allen 10 Mutationen hatte eine 69fache Resistenz gegen Tipranavir zur Folge. *In vitro* besteht eine inverse Korrelation zwischen dem Resistenzgrad gegen Tipranavir und der Replikationsfähigkeit des Virus. Rekombinante Viren mit einer ≥ 3fachen Resistenz gegen Tipranavir wach-

sen mit weniger als 1 % der Wachstumsrate von HIV-1-Wildtypen unter den gleichen Bedingungen. Tipranavir-resistente Viren, die *in vitro* aus HIV-1-Wildtypen hervorgehen, haben eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber den Protease-Hemmern Amprenavir, Atazanavir, Indinavir, Lopinavir, Nelfinavir und Ritonavir, bleiben aber empfindlich gegenüber Saquinavir.

Mittels einer Reihe von multiplen schrittweisen Regressionsanalysen von Genotypen aus allen klinischen Studien, die vor Beginn und während der Behandlung isoliert wurden, sind 16 Aminosäuren mit einer verringerten Tipranavir-Empfindlichkeit und/oder mit einem reduzierten Ansprechen der Viruslast nach 48 Wochen in Verbindung gebracht worden: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D und 84V. Klinische Isolate, die eine mehr als 10fach verringerte Tipranavir-Empfindlichkeit aufwiesen, enthielten 8 oder mehr Tipranavir-assoziierte Mutationen. In klinischen Phase-II- und Phase-III-Studien stellte sich bei 276 Patienten, bei denen Genotypen während der Behandlung isoliert wurden, heraus, dass unter einer Behandlung mit Tipranavir vorwiegend die Mutationen L33F/I/V, V82T/L und I84V auftreten. In der Regel ist für eine reduzierte Empfindlichkeit eine Kombination aller drei Mutationen erforderlich. Mutationen an Position 82 erfolgen über zwei Wege: einerseits aus einer vorbestehenden Mutation 82A, die zu 82T mutiert, andererseits aus dem Wildtyp 82V, der zu 82L mutiert.

Kreuzresistenz

Tipranavir behält seine signifikante antivirale Aktivität (< 4fache Resistenz) gegen die Mehrzahl der klinischen HIV-1-Isolate, die nach der Behandlung eine verringerte Empfindlichkeit gegenüber den gegenwärtig zugelassenen Protease-Hemmern aufweisen: Amprenavir, Atazanavir, Indinavir, Lopinavir, Ritonavir, Nelfinavir und Saquinavir. Eine mehr als 10fache Resistenz gegenüber Tipranavir ist selten (< 2,5 % der untersuchten Isolate) bei Viren, die von mehrfach vorbehandelten Patienten stammen, welche bereits eine Behandlung mit mehreren peptidischen Protease-Hemmern erhalten hatten.

EKG-Auswertung

Die Wirkung von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir auf das QTcF-Intervall wurde in einer Studie, in der 81 Probanden 2 x täglich die folgende Dosierung über 2,5 Tage erhielten, ermittelt: Tipranavir mit Ritonavir (500 mg/200 mg), Tipranavir mit Ritonavir in einer supratherapeutischen Dosierung (750 mg/200 mg) sowie Plazebo mit Ritonavir (-/200 mg). Nach Anpassung der Ausgangswerte und der Plazebowerte betrug die maximale mittlere QTcF-Änderung 3,2 ms (einseitiges 95 %iges oberes Konfidenzintervall: 5,6 ms) für die 500 mg/200 mg Dosierung und 8,3 ms (einseitiges 95 %iges oberes Konfidenzintervall: 10,8 ms) für die supratherapeutische Dosierung von 750 mg/200 mg. Demzufolge kommt es zu keiner Verlängerung des QTc-Intervalls in der therapeutischen Dosierung von Tipranavir mit niedrig dosiertem Ritonavir, möglicherweise jedoch in supratherapeutischer Dosierung.

Klinisch-pharmakodynamische Daten

Diese Indikation basiert auf den Ergebnissen zweier Phase-III-Studien bei mehrfach vorbehandelten erwachsenen Patienten (im Mittel mit 12 vorausgegangenen antiretroviralen Wirkstoffen) mit einer Virusresistenz gegen Protease-Hemmer, sowie auf einer Phase-II-Studie zur Pharmakokinetik, Sicherheit und Wirksamkeit von Aptivus bei überwiegend vorbehandelten jugendlichen Patienten im Alter von 12 bis 18 Jahren.

Die folgenden klinischen Ergebnisse entstammen den Analysen der 48-Wochen-Daten aus den klinischen Studien (RESIST-1 und RESIST-2). Gemessen wurde der Einfluss auf den HIV-RNA-Spiegel und die CD4-Zellzahlen im Plasma. Bei RESIST-1 und RESIST-2 handelt es sich um randomisierte offene multizentrische Studien an HIV-positiven Patienten, die bereits eine 3-Klassen-Kombinationsbehandlung erhalten hatten. Geprüft wird die Behandlung mit 500 mg Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (200 mg; zweimal täglich) plus einer optimierten Basis-Behandlung (Optimised Background Regimen, OBR), die für jeden Patienten individuell entsprechend der Resistenztests des Genotyps und der Krankengeschichte zusammengestellt wird. Das Vergleichsregime beinhaltet einen mit Ritonavir geboosterten Protease-Hemmer (ebenfalls individuell bestimmt) plus einer OBR. Als mit Ritonavir geboosterter Protease-Hemmer wurde Saquinavir, Amprenavir, Indinavir oder Lopinavir gewählt.

Alle Patienten hatten zuvor mindestens zwei antiretrovirale Behandlungsregime mit Protease-Hemmern erhalten und waren zum Zeitpunkt der Aufnahme in die Studie Therapieversager im Hinblick auf das Behandlungsregime mit Protease-Hemmern. Bei Studienbeginn musste mindestens eine primäre Genmutation der Protease vorliegen, und zwar aus der Gruppe 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V oder 90M, außerdem nicht mehr als zwei Mutationen in den Codons 33, 82, 84 oder 90.

Nach 8 Wochen hatten Patienten im Vergleichsarm, die die im Prüfplan definierten Kriterien für ein initiales virologisches Nichtansprechen erfüllten, die Option, die Behandlung abzubrechen und in eine separate Roll-over-Studie mit Tipranavir mit Ritonavir zu wechseln.

In der primären Analyse wurden 1 483 Patienten berücksichtigt, deren Alter median 43 Jahre (17 - 80 Jahre) betrug. 86 % waren männlich, 75 % Weiße, 13 % Schwarze und 1 % Asiaten. Im Tipranavir-Arm und im Vergleichsarm lag der mediane Ausgangswert der CD4-Zellzahlen bei 158 bzw. 166 Zellen/µl (1 - 1 893 bzw. 1 - 1 184 Zellen/µl); der mediane Ausgangswert für die Plasma-HIV-1-RNA war 4,79 bzw. 4,80 $\log_{10}$ Kopien/ml (2,34 - 6,52 bzw. 2,01 - 6,76 $\log_{10}$ Kopien/ml).

Die Patienten waren im Mittel mit 6 NRTI, 1 NNRTI und 4 Protease-Hemmern vorbehandelt. In beiden Studien hatten insgesamt 67 % der Patienten Virenstämme, die gegen die ausgewählten Vergleichs-Protease-Hemmer resistent waren, bei 22 % der Patienten waren die Virenstämme möglicherweise resistent. Insgesamt 10 % der Patienten hatten zuvor Enfuvirtid erhalten. Am Studienbeginn wiesen die HIV-1-Isolate dieser Patienten median 16 Genmutationen in der HIV-1-Protease auf, darunter median drei der primären Genmutationen D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V oder L90M. Bezüglich der Mutationen in den Codons 33, 82, 84 und 90 traten bei ca. 4 % der Patienten keine Mutationen auf; 24 % hatten Mutationen in den Codons 82 (weniger als 1 % der Patienten hatten die Mutation V82L) und 90; 18 % hatten Mutationen in den Codons 84 und 90; und 53 % hatten wenigstens eine Schlüsselmutation im Codon 90. Ein Patient im Tipranavir-Arm hatte 4 Mutationen. Außerdem hatte die Mehrzahl

der Patienten Mutationen, die sowohl mit NRTI- als auch mit NNRTI-Resistenz einhergingen. Die phänotypische Empfindlichkeit am Studienbeginn wurde an 454 Proben getestet. Die mittlere Abnahme der Empfindlichkeit im Vergleich zum Wildtyp war 2fach für Tipranavir, 12fach für Amprenavir, 55fach für Atazanavir, 41fach für Indinavir, 87fach für Lopinavir, 41fach für Nelfinavir, 195fach für Ritonavir sowie 20fach für Saquinavir.

Die kombinierte Ansprechrate auf die Behandlung nach 48 Wochen (kombinierter Endpunkt, definiert als Patienten mit nachgewiesener RNA-Senkung um ≥ 1 $\log_{10}$ vom Ausgangswert sowie ohne Anzeichen eines Therapieversagens) in beiden Studien war 34 % im Tipranavir mit Ritonavir-Arm und 15 % im Vergleichsarm. Das Ansprechen aller Studienteilnehmer auf die Behandlung (aufgeschlüsselt nach Enfuvirtid-Therapie), stratifiziert nach Protease-Hemmern für die Untergruppe der Patienten mit genotypisch resistenten Virusstämmen, ist in der folgenden Tabelle dargestellt:

Ansprechen auf die Behandlung* in Woche 48 (zusammengefasst für die klinischen Studien RESIST-1 und RESIST-2 bei vorbehandelten Patienten)

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

* Kombinierter Endpunkt, definiert als Patienten mit nachgewiesener RNA-Senkung um 1 $\log_{10}$ vom Ausgangswert sowie ohne Anzeichen eines Therapieversagens.
** Vergleichs-Protease-Hemmer/RTV: LPV/RTV 400 mg/100 mg zweimal tgl. (n = 358), IDV/RTV 800 mg/100 mg zweimal tgl. (n = 23), SQV/RTV 1 000 mg/100 mg zweimal tgl. oder 800 mg/200 mg zweimal tgl. (n = 162), APV/RTV 600 mg/100 mg zweimal tgl. (n = 194).
*** Abkürzungen: FAS: Full analysis set (Analyse, die alle Daten berücksichtigt); PP: Per protocol (alle Patienten, die protokollgerecht behandelt worden sind); APV: Amprenavir; ENF: Enfuvirtid; IDV: Indinavir; LPV: Lopinavir; RTV: Ritonavir; SQV: Saquinavir.

Aus der kombinierten Auswertung der 48-Wochen-Daten beider Studien ergab sich ein medianer Zeitraum bis zum Therapieversagen von 115 Tagen im Tipranavir mit Ritonavir-Arm und von 0 Tagen im Vergleichsarm (für Tag 0 wurde kein Ansprechen auf die Behandlung angenommen).

Während der 48-wöchigen Behandlung lag im Tipranavir mit Ritonavir-Arm der Prozentsatz der Patienten mit einer HIV-1-RNA von < 400 Kopien/ml bei 30 %, verglichen mit 14 % im Vergleichs-Protease-Hemmer/Ritonavir-Arm. Im Bezug auf Patienten mit einer HIV-1-RNA von < 50 Kopien/ml lag der Prozentsatz bei 23 % bzw. 10 %. Unter Einbeziehung aller randomisierten und behandelten Patienten betrug die mediane Änderung der HIV-1-RNA gegenüber dem Ausgangswert, bei der letzten verfügbaren Messung innerhalb der 48 Wochen, -0,64 $\log_{10}$ Kopien/ml bei Patienten im Tipranavir mit Ritonavir-Arm, gegenüber -0,22 $\log_{10}$ Kopien/ml bei Patienten im Vergleichs-Protease-Hemmer/Ritonavir-Arm.

Unter Einbeziehung aller randomisierten und behandelten Patienten betrug die mediane Änderung der CD4+-Zellzahlen gegenüber dem Ausgangswert, bei der letzten verfügbaren Messung innerhalb der 48 Wochen, + 23 Zellen/µl bei Patienten im Tipranavir mit Ritonavir-Arm (n = 740), gegenüber + 4 Zellen/µl bei Patienten im Vergleichs-Protease-Hemmer/Ritonavir-Arm (n = 727).

Die Überlegenheit von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir über Vergleichs-Protease-Hemmer/Ritonavir wurde in Woche 48 bei allen Wirksamkeitsparametern beobachtet. Für Patienten mit HIV-Stämmen, die gegenüber den Vergleichs-Protease-Hemmern empfindlich sind, konnte nicht gezeigt werden, dass Tipranavir diesen geboosterten Vergleichs-Protease-Hemmern überlegen ist. Die RESIST-Daten zeigen auch, dass Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir in Woche 48 zu einem besseren Ansprechen auf die Therapie führt, wenn das OBR genotypisch wirksame antiretrovirale Wirkstoffe enthält (z. B. Enfuvirtid).

Gegenwärtig gibt es keine Daten aus kontrollierten klinischen Studien zur Beurteilung der Wirksamkeit von Tipranavir gegen die klinische Progression von HIV.

Kinder und Jugendliche

Eine randomisierte, offene, multizentrische klinische Studie (Studie 1182.14) wurde bei HIV-positiven pädiatrischen Patienten im Alter von 2 bis 18 Jahren durchgeführt, deren Ausgangswert der HIV-1-RNA bei mindestens 1 500 Kopien/ml lag. Die Patienten wurden nach Alter stratifiziert (2 bis < 6 Jahre, 6 bis < 12 Jahre, 12 bis 18 Jahre) und auf eines der folgenden Tipranavir mit Ritonavir-Behandlungsschemata randomisiert: eine Dosis von 375 mg/m^2 / 150 mg/m^2 oder eine Dosis von 290 mg/m^2 / 115 mg/m^2, plus Basis-Behandlung mit mindestens zwei antiretroviralen Arzneimitteln, die keine Proteasehemmer sind. Die Basis-Behandlung wurde entsprechend der initialen genotypischen Resistenztestung optimiert. Alle Patienten erhielten anfangs Aptivus Lösung zum Einnehmen. Patienten, die mindestens 12 Jahre alt waren und die Höchstdosis von 500 mg/200 mg zweimal täglich erhielten, konnten ab Studientag 28 auf Aptivus Kapseln umstellen. In der Studie wurde die Pharmakokinetik, Sicherheit und Verträglichkeit sowie das virologische und immunologische Ansprechen über 48 Wochen geprüft.

Für Kinder unter 12 Jahren liegen keine Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit von Aptivus Kapseln vor. Da Aptivus Kapseln und Lösung zum Einnehmen nicht bioäquivalent sind, können Ergebnisse aus der Anwendung der Lösung zum Einnehmen nicht auf die Kapseln extrapoliert werden (siehe auch Abschnitt 5.2). Bei Patienten mit einer Körperoberfläche von weniger als 1,33 m^2 ist keine altersgemäße Dosisanpassung mit Aptivus Kapseln möglich.

In den folgenden Tabellen sind die Ausgangswerte zu Studienbeginn sowie die entscheidenden Ergebnisse der Wirksamkeit nach 48 Wochen für diejenigen pädiatrischen Patienten aufgelistet, die Aptivus Kapseln erhielten. Die Daten stammen von den 29 Patienten, die während der ersten 48 Wochen auf Kapseln umstellten. Aufgrund der Einschränkungen im Studiendesign (z. B. erlaubte nicht-randomisierte Umstellung nach Entscheidung des Patienten oder Arztes) sind Vergleiche zwischen Patienten, die Kapseln bzw. Lösung zum Einnehmen erhielten, nicht aussagekräftig.

Ausgangswerte zu Studienbeginn bei 12- bis 18-jährigen Patienten, die Kapseln einnahmen

Variable		Wert
Anzahl an Patienten		29
Mittleres Alter (Jahre)		15,1
Geschlecht	% männlich	48,3
Ethnische Zugehörigkeit	% Weiß	69,0
	% Schwarz	31,0
	% asiatisch	0,0
Ausgangswert der HIV-1-RNA (log_{10} Kopien/ml)	median (min–max)	4,6 (3,0-6,8)
	% mit Viruslast > 100 000 Kopien/ml	27,6
Ausgangswert der CD4+-Zellen (Zellen/µl)	median (min–max)	330 (12-593)
	% mit CD4-Zahl ≤ 200 Zellen/µl	27,6
Ausgangswert der CD4+-Zellen (%)	median (min–max)	18,5 (3,1-37,4)
AIDS-definierende Erkrankung in der Anamnese	% mit Erkrankung der Kategorie C	29,2
Vorbehandlung	% mit antiretroviralen Arzneimitteln vorbehandelt	96,6
	mediane Anzahl vorheriger NRTIs	5
	mediane Anzahl vorheriger NNRTIs	1
	mediane Anzahl vorheriger PIs	3

Ergebnisse der Wirksamkeit nach 48 Wochen bei 12- bis 18-jährigen Patienten, die Kapseln einnahmen

Endpunkt	Ergebnis
Anzahl an Patienten	29
Primärer Endpunkt der Wirksamkeit: % mit Viruslast < 400 Kopien/ml	31,0
HIV-1-RNA: Mediane Veränderung gegenüber dem Ausgangswert in log_{10} HIV-1-RNA (Kopien/ml)	-0,79
CD4+-Zellen: Mediane Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (Zellen/µl)	39
CD4+-Zellen: Mediane Veränderung gegenüber dem Ausgangswert (%)	3

Analyse der Tipranavir-Resistenz bei vorbehandelten Patienten

Die Ansprechraten auf Tipranavir mit Ritonavir in den RESIST-Studien wurden im Hinblick auf den Tipranavir-Genotyp und -Phänotyp zu Studienbeginn untersucht. Beurteilt wurde der Zusammenhang zwischen der phänotypischen Empfindlichkeit gegenüber Tipranavir zu Studienbeginn, primären PI-Mutationen, Protease-Mutationen in den Codons 33, 82, 84 und 90 sowie mit Tipranavir-Resistenz einhergehenden Mutationen und dem Ansprechen auf die Tipranavir mit Ritonavir-Therapie.

Es ist zu beachten, dass die Teilnehmer an den RESIST-Studien ein spezifisches Mutationsmuster aufwiesen: Zu Studienbeginn war mindestens eine primäre Protease-Mutation aus den Codons 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V oder 90M vorhanden, und nicht mehr als zwei Mutationen in den Codons 33, 82, 84 oder 90.

Folgendes wurde beobachtet:

- *Primäre PI-Mutationen*

Das virologische Ansprechen wurde im Hinblick auf die Anzahl der zu Studienbeginn vorhandenen primären PI-Mutationen (d.h. jegliche Mutation in den Protease-Codons 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 und 90) untersucht. Sowohl bei Patienten, die neu auf Enfuvirtid eingestellt wurden als auch bei Patienten die kein Enfuvirtid erhielten, war die Ansprechrate auf Tipranavir mit Ritonavir höher gegenüber Vergleichs-Proteasehemmern in Kombination mit Ritonavir. Jedoch verringerte sich bei einigen Patienten, die kein Enfuvirtid erhielten, die antivirale Aktivität ab der 4.-8. Studienwoche.

- *Mutationen in den Protease-Codons 33, 82, 84 und 90*

Bei Patienten mit Virusstämmen, die mindestens zwei Mutationen in den HIV-Protease-Codons 33, 82, 84 oder 90 enthielten, und die nicht neu auf Enfuvirtid eingestellt waren, war das virologische Ansprechen verringert.

- *Mit Tipranavir-Resistenz assoziierte Mutationen*

Das virologische Ansprechen auf die Tipranavir mit Ritonavir-Therapie wurde bei Patienten, die an den klinischen Studien RESIST-1 und RESIST-2 teilnahmen, mittels eines Tipranavir-assoziierten Mutations-Punktwertes in Abhängigkeit vom Genotyp zu Studienbeginn untersucht. Den viralen Proteasesequenzen wurde zu Studienbeginn ein Punktwert zugeordnet, unter Berücksichtigung derjenigen 16 Aminosäuren, die mit eingeschränkter Tipranavir-Empfindlichkeit und/oder mit verringertem viralen Ansprechen verbunden sind: 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D und 84V. Es wurde eine Korrelation zwischen dem Punktwert der Tipranavir-assoziierten Mutationen und dem Ansprechen auf die Tipranavir mit Ritonavir-Therapie in Studienwoche 48 gefunden.

Dieser Punktwert wurde bei ausgewählten Teilnehmern der RESIST-Studien bestimmt, die hinsichtlich der Mutationen besondere Einschlusskriterien erfüllten. Die Ergebnisse sind daher nicht vorbehaltlos auf andere Patientengruppen übertragbar.

Nach 48 Wochen sprach ein höherer Prozentsatz der Patienten, die Tipranavir mit Ritonavir erhielten, auf die Behandlung an als von den Patienten unter Vergleichs-Protease-Hemmer/Ritonavir. Dies gilt für nahezu alle möglichen Kombinationen von Mutationen mit genotypischer Resistenz (siehe nachfolgende Tabelle).

Ansprechen auf die Behandlung in Woche 48 (bestätigter Rückgang der Viruslast um ≥ 1 $\log_{10}$ Kopien/ml gegenüber dem Ausgangswert), in Abhängigkeit vom Punktwert der Tipranavir-assoziierten Mutationen zu Studienbeginn und von der Anwendung von Enfuvirtid bei RESIST-Patienten

	Neueinstellung auf ENF	Keine Neueinstellung auf ENF*
Anzahl TPV-assoziierter Mutationen**	TPV/r	TPV/r
0, 1	73 %	53 %
2	61 %	33 %
3	75 %	27 %
4	59 %	23 %
≥ 5	47 %	13 %
Alle Patienten	61 %	29 %

* Patienten ohne ENF-Behandlung und mit ENF vorbehandelte Patienten, die mit ENF weiterbehandelt wurden
** Mutationen der HIV-Protease in den Codons L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D oder I84V
Abkürzungen: ENF: Enfuvirtid; TPV/r: Tipranavir in Kombination mit Ritonavir

Eine bis zu Studienwoche 48 anhaltende Verminderung der HIV-1-RNA wurde hauptsächlich bei denjenigen Patienten beobachtet, die Tipranavir mit Ritonavir erhielten und gleichzeitig neu auf Enfuvirtid eingestellt wurden. Wenn Patienten Tipranavir mit Ritonavir erhielten und nicht gleichzeitig neu auf Enfuvirtid eingestellt waren, wurde eine verminderte Ansprechrate in Woche 48 beobachtet (siehe nachfolgende Tabelle).

Mittlerer Rückgang der Viruslast von Studienbeginn bis Woche 48, in Abhängigkeit vom Punktwert der Tipranavir-assoziierten Mutationen zu Studienbeginn und von der Anwendung von Enfuvirtid bei RESIST-Patienten

	Neueinstellung auf ENF	Keine Neueinstellung auf ENF*
Anzahl TPV-assoziierter Mutationen**	TPV/r	TPV/r
0, 1	- 2,3	- 1,6
2	- 2,1	- 1,1
3	- 2,4	- 0,9
4	- 1,7	- 0,8
≥ 5	- 1,9	- 0,6
Alle Patienten	- 2,0	- 1,0

* Patienten ohne ENF-Behandlung und mit ENF vorbehandelte Patienten, die mit ENF weiterbehandelt wurden
** Mutationen der HIV-Protease in den Codons L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K,

T74P, V82L/T, N83D oder I84V
Abkürzungen: ENF: Enfuvirtid; TPV/r: Tipranavir in Kombination mit Ritonavir

- *Phänotypische Resistenz gegen Tipranavir*

Eine zu Studienbeginn erhöhte IC_{50} in phänotypischen Resistenztests korreliert mit einem verminderten virologischen Ansprechen auf Tipranavir. Isolate mit einer zu Studienbeginn um das 0 - 3fache erhöhten IC_{50} werden als empfindlich betrachtet; bei Isolaten mit einer 3 - 10fach erhöhten IC_{50} ist die Empfindlichkeit herabgesetzt; Isolate mit einer mehr als 10fach erhöhten IC_{50} sind resistent.

Schlussfolgerungen hinsichtlich der Relevanz bestimmter Mutationen oder Mutationsmuster sind vorläufig und können sich durch weitere erhobene Daten ändern. Es wird empfohlen, bei der Analyse von Resistenztest-Ergebnissen immer aktuelle Interpretations-Datenbanken heranzuziehen.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Um eine effektive Tipranavir-Plasmakonzentration mit einem zweimal täglichen Dosierungsschema zu erreichen, ist eine zweimal tägliche Anwendung von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir unabdingbar (siehe Abschnitt 4.2). Ritonavir bewirkt eine Hemmung des hepatischen Cytochroms P450 CYP3A, der intestinalen P-Glycoprotein(P-gp)-Effluxpumpe, und möglicherweise auch des intestinalen Cytochroms P450 CYP3A. In einer Dosisfindungsstudie mit 113 HIV-negativen gesunden männlichen und weiblichen Probanden zeigte sich, dass Ritonavir die AUC_{0-12h}, C_{max} und C_{min} von Tipranavir erhöht und die Tipranavir-Clearance senkt. Die Kombination von 500 mg Tipranavir mit niedrig dosiertem Ritonavir (200 mg; zweimal täglich) war mit einem Anstieg des geometrischen Mittels des morgendlichen Steady-state-Talspiegels von Tipranavir um das 29fache verbunden, verglichen mit Tipranavir 500 mg zweimal täglich ohne Ritonavir.

Resorption
Beim Menschen ist die Resorption von Tipranavir begrenzt, wenn auch absolute Resorptionswerte nicht verfügbar sind. Tipranavir ist ein Substrat, ein schwacher Hemmstoff und anscheinend auch ein starker Aktivator des P-Glycoproteins (P-gp). Obwohl Ritonavir ein P-gp-Hemmstoff ist, deuten die bisherigen Daten darauf hin, dass Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir in der empfohlenen Dosierung im Steady-state insgesamt zu einer P-gp-Aktivierung führt. Die Plasmaspitzenkonzentration wird in Abhängigkeit von der Dosis 1 - 5 Stunden nach der Einnahme erreicht. Bei wiederholter Einnahme ist die Tipranavir-Plasmakonzentration geringer als nach den Daten zur einmaligen Einnahme zu erwarten wäre, wahrscheinlich aufgrund einer Enzyminduktion in der Leber. Der Steady-state wird bei den meisten Patienten nach einer 7-tägigen Einnahme erreicht. Für Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir verhalten sich die pharmakokinetischen Parameter im Steady-state linear.

Eine Dosierung von Aptivus Kapseln 500 mg zweimal täglich in Kombination mit 200 mg Ritonavir zweimal täglich über 2 - 4 Wochen ohne Nahrungsrestriktion führte zu einer mittleren maximalen Tipranavir-Plasmakonzentration (C_{max}) von 94,8 ± 22,8 µM bei Frauen (n = 14) und 77,6 ± 16,6 µM bei Männern (n = 106). Diese Plasmaspitzenkonzentration wurde ungefähr 3 Stunden nach der Einnahme erreicht. Der mittlere Steady-state-Talspiegel vor der morgendlichen Dosis betrug 41,6 ± 24,3 µM bei Frauen und 35,6 ± 16,7 µM bei Männern. Die AUC von Tipranavir bei einem Dosierungsintervall von 12 Stunden betrug im Mittel 851 ± 309 µM*h (CL = 1,15 l/h) bei Frauen und 710 ± 207 µM*h (CL = 1,27 l/h) bei Männern. Die mittlere Halbwertszeit lag zwischen 5,5 h (Frauen) und 6,0 h (Männer).

Einfluss der Nahrung auf die Resorption bei oraler Anwendung
Nahrung erhöht die Verträglichkeit von Tipranavir mit Ritonavir. Daher sollte Aptivus in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir mit dem Essen eingenommen werden.

In Gegenwart von Antazida ist die Resorption von Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir vermindert (siehe Abschnitt 4.5).

Verteilung
Tipranavir wird hochgradig an Plasmaproteine gebunden (> 99,9 %). In Blutproben von gesunden Probanden und von HIV-1-positiven Personen, die Tipranavir ohne Ritonavir erhielten, wurde für beide Gruppen ein vergleichbarer Anteil von ungebundenem Tipranavir im Plasma gefunden (gesunde Probanden 0,015 ± 0,006 %; HIV-positive Personen 0,019 ± 0,076 %). Die Gesamt-Plasmakonzentration an Tipranavir in diesen Blutproben lag bei 9 - 82 µM. In diesem Konzentrationsbereich scheint der Anteil von ungebundenem Tipranavir unabhängig von der Gesamtkonzentration zu sein.

Die Verteilung von Tipranavir in der menschlichen Cerebrospinalflüssigkeit und im Sperma ist bisher nicht untersucht worden.

Biotransformation
In-vitro-Studien mit humanen Lebermikrosomen zum Metabolismus weisen darauf hin, dass als vorherrschendes CYP-Isoenzym CYP3A4 an der Metabolisierung von Tipranavir beteiligt ist.

Die Clearance von Tipranavir sank nach der zusätzlichen Anwendung von Ritonavir. Dies könnte auf eine verminderte First-pass-clearance im Gastrointestinaltrakt und in der Leber hinweisen.

Der Umsatz von Tipranavir in Gegenwart von niedrig dosiertem Ritonavir ist minimal. In einer klinischen Studie mit 14C-Tipranavir (500 mg 14C-Tipranavir mit 200 mg Ritonavir zweimal täglich) war unverändertes Tipranavir vorherrschend und repräsentierte 3, 8 und 12 Stunden nach der Einnahme 98,4 % oder mehr der Gesamtradioaktivität im Plasma. Nur wenige Metaboliten wurden im Plasma gefunden, alle nur in Spuren (0,2 % oder weniger der Radioaktivität im Plasma). In den Faeces repräsentierte unverändertes Tipranavir den Hauptteil der fäkalen Radioaktivität (79,9 %). Das mengenmäßig größte Abbauprodukt in den Faeces war ein hy-

droxylierter Metabolit von Tipranavir mit 4,9 % der fäkalen Radioaktivität (3,2 % der eingenommenen Dosis). Im Urin wurde unverändertes Tipranavir nur in Spuren gefunden (0,5 % der Radioaktivität im Urin). Das mengenmäßig größte Abbauprodukt im Urin war mit 11,0 % der Radioaktivität im Urin (0,5 % der eingenommenen Dosis) ein Glucuronid-Konjugat von Tipranavir.

Elimination
14C-Tipranavir wurde an Probanden verabreicht (n = 8), die sich mit einer Dosierung von 500 mg Tipranavir mit 200 mg Ritonavir zweimal täglich im Steady-state befanden. Es zeigte sich, dass die meiste Radioaktivität (median 82,3 %) mit den Faeces ausgeschieden wurde, während nur median 4,4 % der eingesetzten Radioaktivität im Urin wiedergefunden wurde. Außerdem wurde der größte Teil der Radioaktivität (56 %) zwischen 24 und 96 Stunden nach der Verabreichung ausgeschieden. Die effektive mittlere Eliminations-Halbwertszeit von Tipranavir mit Ritonavir bei gesunden Probanden (n = 67) und HIV-infizierten erwachsenen Patienten (n = 120) lag bei etwa 4,8 bzw. 6,0 Stunden im Steady-state mit einer Dosis von 500 mg/200 mg zweimal täglich, mit einer leichten Mahlzeit eingenommen.

Besondere Bevölkerungsgruppen
Obwohl die gegenwärtig vorliegenden Daten nur begrenzt sind und keine definitive Aussage erlauben, deuten sie doch darauf hin, dass sich das pharmakokinetische Profil bei älteren Menschen nicht ändert und auch zwischen verschiedenen Ethnien vergleichbar ist.
In den klinischen Studien RESIST-1 und RESIST-2 wurde der Plasma-Talspiegel von Tipranavir im Steady-state 10 - 14 Stunden nach der Einnahme gemessen. Bei Frauen wurden generell höhere Tipranavir-Konzentrationen gemessen als bei Männern. Nach 4-wöchiger Anwendung von Aptivus 500 mg mit 200 mg Ritonavir (zweimal täglich) betrug der mediane Plasma-Talspiegel von Tipranavir 43,9 µM bei Frauen und 31,1 µM bei Männern. Dieser Unterschied in den Plasmakonzentrationen erfordert jedoch keine Dosisanpassung.

Nierenfunktionsstörung
Die Pharmakokinetik von Tipranavir wurde nicht bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung untersucht. Da jedoch die renale Clearance von Tipranavir unbedeutend ist, ist bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung eine Verringerung der Gesamt-Clearance nicht zu erwarten.

Leberfunktionsstörung
In einer klinischen Studie wurden 9 Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse A) mit 9 Kontrollpersonen verglichen. Nach einmaliger und mehrfacher Einnahme von Tipranavir und Ritonavir war die Plasmakonzentration bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung erhöht, lag jedoch immer noch im Bereich, der in klinischen Studien gefunden wurde. Für Patienten mit leichter Leberfunktionsstörung ist keine Dosisanpassung notwendig, jedoch sollten die Patienten engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Der Einfluss einer mittelgradigen (Child-Pugh-Klasse B) oder schweren Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klasse C) auf die Pharmakokinetik von Tipranavir und Ritonavir nach mehrfacher Einnahme ist bisher nicht untersucht worden. Tipranavir ist bei mittelgradiger und schwerer Leberfunktionsstörung kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.2 und 4.3).

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Tierexperimentelle Studien zur Toxikologie wurden mit Tipranavir allein an Mäusen, Ratten und Hunden sowie mit Tipranavir in Kombination mit Ritonavir (im Verhältnis 3,75:1 w/w) an Ratten und Hunden durchgeführt. Studien zur Anwendung von Tipranavir in Kombination mit Ritonavir ergaben keine zusätzlichen toxischen Effekte im Vergleich zu toxikologischen Studien mit Tipranavir allein.

Die vorherrschenden Auswirkungen einer wiederholten Verabreichung von Tipranavir betrafen bei allen toxikologisch getesteten Spezies den Gastrointestinaltrakt (Erbrechen, weicher Stuhl, Diarrhoe) und die Leber (Hypertrophie). Die Auswirkungen waren bei Behandlungsabbruch reversibel. Weitere Veränderungen umfassten Blutungen bei Ratten nach hoher Dosierung (spezifisch für Nagetiere). Die an Ratten beobachteten Blutungen waren mit verlängerter Prothrombin-Zeit (PT), aktivierter partieller Thromboplastin-Zeit (APTT) sowie Verringerung einiger Vitamin-K-abhängiger Faktoren assoziiert. Bei Ratten verursachte die gemeinsame Verabreichung von Tipranavir und Vitamin E in Form von TPGS (d-Alpha-Tocopherol Polyethylenglykol-1 000-Succinat) bei Mengen von mehr als 2 322 I.E./m^2 einen signifikanten Anstieg der Auswirkungen auf Gerinnungsparameter, Blutungen und Todesfälle. Bei Hunden wurden in präklinischen Studien mit Tipranavir allein keine Auswirkungen auf Gerinnungsparameter gefunden. Die gemeinsame Verabreichung von Tipranavir und Vitamin E wurde bei Hunden nicht untersucht.

Die Mehrzahl der Effekte in den Toxizitätsstudien mit Mehrfachgabe trat bei einem systemischen Expositionsniveau auf, das äquivalent dem oder sogar niedriger als der Humanexpositionsbereich in der empfohlenen Dosierung war.

Anhand von *in-vitro*-Studien wurde gezeigt, dass Tipranavir die Aggregation humaner Thrombozyten (siehe Abschnitt 4.4) und die Thromboxan-A2-Bindung in Konzentrationen hemmt, wie sie bei Patienten unter einer Aptivus mit Ritonavir-Behandlung gemessen wurden. Die klinischen Auswirkungen dieser Befunde sind nicht bekannt.

In einer Untersuchung an Ratten mit Tipranavir in einem systemischen Expositionsbereich (AUC), der dem Humanexpositionsbereich in der empfohlenen klinischen Dosierung äquivalent ist, ergab sich kein Einfluss auf das Paarungsverhalten und die Fertilität. Bei den Muttertieren hatte Tipranavir auf einem systemischen Expositionsniveau, das äquivalent dem oder niedriger als der Humanexpositionsbereich in der empfohlenen klinischen Dosierung war, keinen teratogenen Effekt. Bei Ratten wurde bei einer Tipranavir-Exposition, die dem 0,8fachen der Humanexposition in der klinischen Dosierung entspricht, eine fetale Toxizität (verminderte sternale Knochenbildung und verringertes Körpergewicht) festgestellt. In Studien zur prä- und postnatalen Entwicklung bei Ratten

traten in maternaltoxischer Dosierung mit dem annähernd 0,8fachen der Humanexposition bei den Nachkommen Wachstumshemmungen auf.

Studien zur Karzinogenität von Tipranavir an Mäusen und Ratten ergaben ein für diese Tierarten spezifisches tumorigenes Potenzial, das jedoch als klinisch nicht relevant angesehen wird. Verschiedene *in-vitro*- und *in-vivo*-Untersuchungsreihen erbrachten keine Hinweise auf eine Genotoxizität von Tipranavir.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Kapselinhalt
Macrogolglycerolricinoleat
Ethanol
Mono- und Diglyceride der Octan-/Decansäure
Propylenglycol
gereinigtes Wasser
Trometamol
Propylgallat

Kapselhülle
Gelatine
rotes Eisenoxid (E172)
Propylenglycol
gereinigtes Wasser
„Sorbitol spezial - Glycerol Mischung“ (d-Sorbitol, 1,4-Sorbitan, Mannitol und Glycerol)
Titandioxid (E171)

Schwarze Drucktinte
Propylenglycol
schwarzes Eisenoxid (E172)
Polyvinylacetat-Phthalat
Macrogol
Ammoniumhydroxid

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Verwendbarkeit nach Anbruch: 60 Tage nach dem ersten Öffnen der Flasche (nicht über 25 °C lagern). Es wird empfohlen, dass der Patient das Datum des Anbruchs der Flasche auf das Etikett und/oder auf den Umkarton schreibt.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 °C - 8 °C).

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Flasche aus Polyethylen hoher Dichte (HDPE) mit einem zweilagigen kindergesicherten Deckel (äußere Schicht und innere Schicht aus Polypropylen, Füllstück aus Zellstoffkarton/Aluminium). Jede Flasche enthält 120 Weichkapseln.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

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

8. ZULASSUNGSNUMMER

EU/1/05/315/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 25. Oktober 2005
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 19. Juni 2015

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2025

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur https://www.ema.europa.eu verfügbar.