

**Wichtige Sicherheitsinformation**

7. Juli 2006

**Intrakranielle Blutung bei Patienten  
die APTIVUS (Tipranavir) erhalten**Unser Zeichen  
RH/

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor  
Sehr geehrte Damen und Herren

**Dr. Robert Hérold**  
Telefon +41/(0)61 295 25 66  
Telefax +41/(0)61 295 25 17  
E-Mail robert.herold@  
bas.boehringer-ingelheim.com

Boehringer Ingelheim möchte Sie über einen wichtigen neuen Sicherheitshinweis in Bezug auf die 250 mg APTIVUS Weichkapseln informieren. APTIVUS, ein nicht-peptidischer Protease-Hemmer wird zusammen mit niedrig dosiertem Ritonavir zur antiretroviralen Kombinationsbehandlung beim HIV-1 infizierten Erwachsenen eingesetzt. Die intensiv antiretroviral vorbehandelten Patienten müssen HIV-Stämme mit Resistenz gegen multiple Protease-Hemmer und zudem Hinweise auf eine aktive virale Replikation aufweisen.

Dufourstrasse 54, Postfach  
CH-4002 Basel  
Telefon +41/(0)61 295 25 25  
Telefax +41/(0)61 272 94 62  
www.boehringer-ingelheim.com

- Boehringer Ingelheim hat im Rahmen der klinischen Studien mit APTIVUS an 6840 HIV-1 infizierten Patienten 14 Berichte über eine intrakranielle Blutung (IKB) erhalten, darunter 8 mit tödlichem Ausgang.
- Viele dieser IKB Patienten aus dem klinischen Entwicklungsprogramm mit APTIVUS hatten noch andere medizinische Begleitzustände (ZNS Verletzung, Kopftrauma, vorangegangene neurologische Operation, Koagulopathie, Bluthochdruck oder Alkoholmissbrauch) bzw. erhielten Komedikationen, einschliesslich gerinnungshemmende Medikamente, die möglicherweise die IKB verursacht oder dazu beigetragen haben.
- Ein Zusammenhang zwischen abnormalen hämatologischen Parametern oder Gerinnungsparametern konnte bei diesen Patienten weder generell noch im Zusammenhang mit der IKB Entwicklung beobachtet werden. Deshalb ist gegenwärtig keine routinemässige Bestimmung von Blutgerinnungsparametern bei der Behandlung von Patienten mit APTIVUS erforderlich.

Bankverbindung  
UBS AG Basel  
Konto 10-179,550.0  
Postkonto 40-5169-6  
MWSt-Nr. 116 406  
Gerichtsstand Basel

- Das erhöhte IKB Risiko der Patienten aus den APTIVUS Studien wurde bereits früher bei anderen Patienten mit fortgeschrittener HIV Erkrankung / AIDS beobachtet.  
Bei Patienten, die infolge eines Traumas, einer Operation oder eines anderen medizinischen Zustandes ein erhöhtes Blutungsrisiko haben, oder die Medikamente erhalten, die das Blutungsrisiko erhöhen (z.B. Anti-koagulantien oder Thrombozytenaggregationshemmer), sollte APTIVUS in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir mit Vorsicht verwendet werden.
- In den pivotalen RESIST-Studien kam es unter Tipranavir in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (TPV/r) oder während 30 Tagen nach dem Absetzen dieser Therapie bei 4 Patienten zu 5 IKB Ereignissen. In den Studienarmen der Vergleichsprotease-Inhibitoren in Kombination mit niedrig dosiertem Ritonavir (CPI/r) trat kein IKB Ereignis auf. Dies entspricht einer IKB Rate von 0,32/100 Patientenbehandlungsjahren (PBJ; 95% CI 0,09 bis 0,82/100 PBJ) bei mit TPV/r behandelten Patienten. Der beobachtete Unterschied der IKB Inzidenz zwischen der TPV/r- und CPI/r-Gruppe ist statistisch nicht signifikant, da die Studien nicht dafür ausgelegt waren unerwünschte Ereignisse mit einer Häufigkeit < 1/100 PBJ zu erfassen.

Ein Zusammenhang zwischen der Einnahme von APTIVUS und IKB konnte bisher nicht nachgewiesen werden. Dennoch werden weitere Untersuchungen durchgeführt.

Entsprechende Warnhinweise hinsichtlich des IKB Risikos werden in die APTIVUS Fach- bzw. Patienteninformation aufgenommen.

Sie können uns bei der Überwachung der Sicherheit unserer Produkte unterstützen, indem Sie vermutete unerwünschte Wirkungen melden. Diesbezügliche Meldungen richten Sie bitte auf dem gelben Meldeformular an die regionalen Pharmacovigilance-Zentren. Das Meldeformular ist verfügbar auf der letzten Seite des Arzneimittelkompendiums, auf der Homepage von Swissmedic ([www.swissmedic.ch](http://www.swissmedic.ch) unter „Marktüberwachung“ → „Pharmacovigilance“ → „Gesamtüberblick Pharmacovigilance“ → „Meldeformular“) oder kann bei Swissmedic bestellt werden (Tel. 031 322 02 23, e-Mail: [info@swissmedic.ch](mailto:info@swissmedic.ch)).

Mit freundlichen Grüßen

Boehringer Ingelheim (Schweiz) GmbH  
i.V.

i.V.



Dr. Robert Hérold



Dr. Jens Diedrich