

Boehringer Ingelheim bv

medische afdeling

14 augustus 2006

**Belangrijke nieuwe informatie met betrekking tot intracraniële
bloedingen (ICB) bij patiënten die APTIVUS[®] (tipranavir) gebruiken**

Geachte heer, mevrouw,

In overleg met het wetenschappelijke Comité voor geneesmiddelen voor
humaan gebruik (CHMP) van het Europese geneesmiddelenagentschap
(EMA) en de Nederlandse overheid brengen wij u op de hoogte van
belangrijke nieuwe veiligheidsinformatie over APTIVUS (tipranavir), 250
mg zachte capsules, een non-peptide proteaseremmer. APTIVUS,
gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, is geïndiceerd voor
antiretrovirale combinatietherapie bij HIV-1 infectie bij uitgebreid
voorbehandelde volwassen patiënten met virus dat resistent is tegen
meerdere proteaseremmers.

- Boehringer Ingelheim (BI) heeft 14 meldingen ontvangen over
intracraniële bloedingen (ICB), waaronder 8 met dodelijke afloop, bij
6840 HIV-1 geïnfecteerde patiënten die APTIVUS kregen tijdens het
klinisch onderzoek.
- Veel van de patiënten die ICB kregen tijdens het klinisch onderzoek met
APTIVUS, hadden andere aandoeningen (letsel van het centrale
zenuwstelsel, trauma aan het hoofd, recente neurochirurgie,
stollingsstoornissen, hypertensie of drankmisbruik) of gebruikten
tegelijktijd andere geneesmiddelen, zoals anticoagulantia en
plaatjesaggregatieremmers, die mogelijk de oorzaak zijn, of hebben
bijgedragen aan deze complicatie. In sommige gevallen kan een rol van
APTIVUS echter niet worden uitgesloten.

Uw kenmerk:

-

Ons kenmerk:

UO/nn/06091

Ulrich Oron, apotheker, MBA
Head of Drug Regulatory Affairs &
Market Access
Telefoon 072 566 2469
Telefax 072 564 5794
E-mail ulrich.oron@
alk.boehringer-ingelheim.com

Comeniusstraat 6
1817 MS ALKMAAR
Postbus 8037
1802 KA ALKMAAR
www.boehringer-ingelheim.nl

Deutsche Bank
26.54.64.803
Postbank N.V. 2538000
Handelsregister
37046285 Alkmaar
BTW no NL001017809B01

- Er is geen patroon van afwijkende hematologische of stollingsparameters waargenomen bij patiënten in het algemeen, of voorafgaand aan het ontstaan van ICB. Daarom is routinematige controle van de stollingsparameters momenteel niet geïndiceerd tijdens de behandeling van patiënten met APTIVUS.
- Er is een verhoogd risico op ICB waargenomen bij patiënten met HIV-1 in een gevorderd stadium of met AIDS; het type patiënten dat behandeld werd in het klinisch onderzoek met APTIVUS.
- APTIVUS, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die een mogelijk verhoogd risico op bloedingen hebben door trauma, chirurgie of andere aandoeningen, of die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze de kans op bloedingen verhogen, zoals plaatjesaggregatieremmers of anticoagulantia.

Er wordt nader onderzoek gedaan.

De volgende informatie over het risico op ICB is toegevoegd aan de rubrieken 4.4 (Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) en 4.8 (Bijwerkingen) van de APTIVUS productinformatie. Deze veranderingen in de productinformatie zijn in samenspraak met het Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP), de wetenschappelijke commissie van het European Medicines Agency (EMA) opgesteld. Momenteel wordt op de formele goedkeuring van de Europese Commissie gewacht. Een kopie van de aangepaste productinformatie van APTIVUS treft u aan bij deze brief.

Rubriek 4.4 (Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik) en rubriek 4.8 (Bijwerkingen)

Bloedingen

Bij patiënten die behandeld werden met APTIVUS zijn fatale en niet-fatale intracraniale bloedingen (ICB) gemeld. Vele van deze patiënten hadden andere aandoeningen of gebruikten tegelijkertijd andere geneesmiddelen die mogelijk de oorzaak waren van of bijgedragen hebben aan deze complicatie. In sommige gevallen kan een rol van APTIVUS echter niet worden uitgesloten. Er is geen patroon van afwijkende hematologische of stollingsparameters waargenomen bij patiënten in het algemeen of

voorafgaand aan het ontstaan van ICB. Daarom is routinematige controle van de stollingsparameters momenteel niet geïndiceerd tijdens de behandeling van patiënten met APTIVUS.

In het verleden is een verhoogd risico op ICB waargenomen bij patiënten met HIV-1 in een gevorderd stadium of met AIDS; het type patiënten dat behandeld werd in het klinisch onderzoek met APTIVUS.

APTIVUS, gecombineerd met laag gedoseerd ritonavir, dient met voorzichtigheid te worden gebruikt bij patiënten die een mogelijk verhoogd risico op bloedingen hebben door trauma, chirurgie of andere aandoeningen of die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze de kans op bloedingen verhogen, zoals plaatjesaggregatieremmers of anticoagulantia.

Verder zal de passage in de originele productinformatie in rubriek 4.8 over bloedingsrisico in het algemeen ook worden toegevoegd aan rubriek 4.4, direct boven de passage over het risico op ICB. Zie bijgesloten productinformatie.

Boehringer Ingelheim heeft in samenwerking met de EMEA de bijsluiter van APTIVUS ook aangepast, de bijsluiter verschaft de patiënten de belangrijkste informatie die ze nodig hebben over APTIVUS. Een kopie van de aangepaste bijsluiter treft u aan bij deze brief.

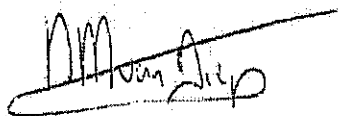
Voor het snel onderkennen van bijwerkingen blijven spontane meldingen van groot belang. In Nederland kunt u vermoede bijwerkingen van geneesmiddelen melden bij de Stichting Lareb. U kunt daarbij gebruik maken van het meldingsformulier dat u kunt vinden op Internet (<http://www.lareb.nl>) of als bijlage in het Farmacotherapeutisch Kompas. Bijwerkingen kunnen ook bij Boehringer Ingelheim bv worden gemeld.

Wij vertrouwen erop u hiermee voldoende te hebben geïnformeerd. Indien u vragen heeft of meer informatie wenst met betrekking tot Aptivus, zijn wij gaarne bereid deze te beantwoorden. U kunt hiervoor contact opnemen met dr. E. de Groot, medical manager, telefoonnummer 072-5662424.

Hoogachtend,



U.H. Oron, apotheker, MBA
Head of Drug Regulatory Affairs
& Market Access



N.M. van Diepen, apotheker
Manager European Registration