

Inhibiteur
de protéase

APTIVUS®



Tipranavir

PRESENTATIONS PHARMACEUTIQUES

APTIVUS® 250 mg

tipranavir (250 mg)

capsules molles de couleur rose
flacons contenant 120 capsules

- Conservation : - **au réfrigérateur** (2° à 8°C)
- en cours d'utilisation, 60 jours à une température < 25°C



INDICATIONS THERAPEUTIQUES

Traitement de l'infection par le VIH-1 chez les adultes lourdement prétraités ayant des virus multirésistants aux inhibiteurs de protéase, en co-administration avec le ritonavir à faible dose et en association avec d'autres antirétroviraux

CONTRE-INDICATIONS

- Hypersensibilité connue à l'un des composants
- Insuffisance hépatique modérée ou sévère
- Associations médicamenteuses contre-indiquées ➔ cf. *interactions significatives*
- Intolérance au fructose

POSOLOGIE RECOMMANDEE - MODE D'ADMINISTRATION

- Adultes : **deux capsules molles à 250 mg, avec 200 mg de ritonavir, deux fois par jour**
- Nourrissons, enfants et adolescents : administration non recommandée
- Personnes âgées : administration prudente
- Prise avec de la nourriture**

PRECAUTIONS D'EMPLOI

- Surveillance de la fonction hépatique** ➔ avant le début du traitement, après 2 semaines, 4 semaines, puis toutes les 4 semaines jusqu'à la 24^{ème} semaine, puis toutes les 8 à 12 semaines de traitement
- Insuffisance hépatique légère : administration prudente et surveillance étroite
- Maladie hépatique (dont hépatite B ou C chronique) :
 - administration non recommandée si ALAT ou ASAT > 5N, sauf si bénéfice > risque
 - surveillance étroite ➔ avant le début du traitement, puis toutes les 2 semaines durant les 3 premiers mois, puis tous les mois jusqu'à la 48^{ème} semaine, puis toutes les 8 à 12 semaines de traitement
 - si aggravation de la fonction hépatique, ALAT ou ASAT > 10N ou symptômes d'hépatite ➔ arrêt du traitement
- Insuffisance rénale : pas d'adaptation posologique
- Hémophilie : informer les patients du risque d'augmentation des saignements
- Risque accru de saignement (traumatisme, chirurgie, antiagrégants plaquettaires ou anticoagulants) : administration prudente
- Grossesse : administration non recommandée, sauf si bénéfice > risque
- Conduite et utilisation de machines : informer les patients que les capsules contiennent un peu d'alcool

CONCENTRATIONS PLASMATIQUES

- Concentrations plasmatiques résiduelles : hommes = 10,3 - 39,1 microg/ml ; femmes = 11,4 - 30,6 microg/ml



EFFETS INDESIRABLES - SURVEILLANCE

- Troubles hématologiques et du système lymphatique
 - ↑ saignements [hémophiles], hémorragies intracrâniennes
- Troubles du système immunitaire
 - Réaction d'hypersensibilité
- Troubles du métabolisme et de la nutrition
 - Anorexie ● ↓ appétit, diabète, ↓ poids
 - Déshydratation, amaigrissement du visage
- Troubles psychiatriques
 - Insomnie, troubles du sommeil
- Troubles du système nerveux
 - Céphalée
 - Etourdissement, neuropathie périphérique, somnolence
- Troubles respiratoires, thoraciques et médiastinaux
 - Dyspnée
- Troubles gastro-intestinaux
 - **Diarrhée, nausées**
 - Vomissement, flatulence, distension abdominale, douleurs abdominales, selles molles, dyspepsie
 - Reflux gastro-œsophagien, pancréatite
- Troubles hépato-biliaires
 - Hépatite ● Insuffisance hépatique (parfois fatale)

- Troubles de la peau et du tissu sous-cutané
 - Eruption cutanée, prurit ● Exanthème
- Troubles musculo-squelettiques et du tissu conjonctif
 - Crampes musculaires, myalgie
- Troubles rénaux et des voies urinaires
 - Insuffisance rénale
- Troubles généraux
 - Fatigue
 - Syndrome grippal, malaise, fièvre

Anomalies biologiques

- ↑ triglycéridémie
- Anémie, neutropénie, thrombocytopénie, ↑ ALAT, ↑ ASAT, ↑ lipasémie, ↑ amylasémie, ↓ cholestérolémie
- ↑ glycémie, ↑ bilirubinémie

Effets indésirables communs aux antirétroviraux

- Lipodystrophies et anomalies métaboliques (↑ glycémie, ↑ triglycéridémie, ↑ cholestérolémie, résistance à l'insuline, ↑ lactatémie)
- Syndrome de restauration immunitaire
- Ostéonécrose



INTERACTIONS SIGNIFICATIVES

- **INTI**
- Abacavir, zidovudine** : [↓] (sauf si nécessaire)
- Didanosine** : [↓]
 - ➔ prise **au moins 2 heures avant ou après** le tipranavir/rtv
- **IP**
- Amprénavir/rtv, lopinavir/rtv, saquinavir/rtv** : [↓]
 - ➔ si nécessaire, suivi des CP de ces médicaments
- Atazanavir/rtv** : [↓], [↑ tipranavir/rtv]
 - ➔ si nécessaire, surveillance étroite et suivi des CP d'atazanavir
- Autres IP**
- Amiodarone, bépridil, flécaïnide, métoprolol, propafénone, quinidine** : [↑] ⇒ *effets indésirables graves*
- Antagonistes des récepteurs H₂** ➔ administration prudente
- Antiacides** : [↓ tipranavir]
 - ➔ prise **au moins 2 heures avant ou après** le tipranavir/rtv
- Anticoagulants oraux** (warfarine,...) ⇒ ↑ **INR, saignements**
 - ➔ surveillance étroite (clinique et INR)
- Astémizole, terféndadine** : [↑] ⇒ *effets indésirables graves*
- Atorvastatine** : [↑] ➔ si nécessaire, surveillance étroite
- Carbamazépine, phénobarbital, phénytoïne** : [↓ tipranavir]
- Cisapride** : [↑] ⇒ *effets indésirables graves*
- Clarithromycine** : [↑], [↑ tipranavir]
 - ➔ surveillance étroite si doses > 500 mg deux fois par jour
 - ➔ Clcr = 30 à 60 ml/min : ↓ dose de clarithromycine de **50%**
 - ➔ Clcr < 30 ml/min : ↓ dose de clarithromycine de **75%**
- Contraceptifs oraux, œstrogènes** : [↓]
 - ➔ autre méthode de contraception
 - ➔ utilisés comme THS : dépister une insuffisance œstrogénique
- Dérivés de l'ergot de seigle (dihydroergotamine, ergonovine, ergotamine, méthylegonovine,...)** : [↑] ⇒ *ergotisme*
- Désipramine** : [↑] ➔ ↓ dose de désipramine et suivi des CP
- Digoxine** : [↑] ➔ suivi des CP de digoxine jusqu'à stabilisation
- Esoméprazole, oméprazole** : [↓]
 - ➔ si nécessaire, ↑ dose de ces médicaments à envisager

- Fluconazole** : [↑ tipranavir] (doses > 200 mg/j)
- Fluticasone, corticoïdes métabolisés par le CYP3A4** (*interaction avec le ritonavir*) : [↑] ⇒ *s. de Cushing, inhibition surrénalienne*
 - ➔ si nécessaire, ↓ dose de glucocorticoïdes ou passage à un glucocorticoïde non substrat de CYP3A4 et surveillance étroite ; à l'arrêt, ↓ progressive de la dose sur une période plus longue
- Halofantrine, luméfántrine** ⇒ *torsades de pointe*
- Immunosuppresseurs** (ciclosporine, sirolimus, tacrolimus) : [?]
 - ➔ suivi des CP de ces médicaments jusqu'à stabilisation
- Itraconazole, kétoconazole** : [↑]
 - ➔ administration prudente (doses > 200 mg/j)
- Lovastatine, simvastatine** : [↑] ⇒ *myopathie, rhabdomyolyse*
- Médicaments à effet antabuse** (disulfirame, métronidazole,...)
- Mépéridine** : [↓] ⇒ *effet convulsivant*
- Méthadone** : [↓] ⇒ *syndrome de sevrage aux opiacés*
 - ➔ surveillance étroite ; si nécessaire, ↑ dose de méthadone
- Midazolam [oral], triazolam** : [↑] ⇒ *effets indésirables graves*
- Midazolam [IV]** : [↑] ⇒ *détresse respiratoire, sédation prolongée*
 - ➔ surveillance étroite ; adaptation posologique du midazolam
- Millepertuis** : [↓ tipranavir]
 - ➔ arrêt du millepertuis, suivi des CP et adaptation posologique du tipranavir/rtv (effet persistant ≥ 2 semaines après l'arrêt)
- Pimozide, sertindole** : [↑] ⇒ *effets indésirables graves*
- Rifabutine** : [↑], [↑ tipranavir] ➔ surveillance étroite ; ↓ dose de rifabutine à **150 mg un jour sur 2** ou 3 fois/semaine
- Rifampicine** : [↓ tipranavir]
- Sildénafil, tadalafil, vardénafil** : [↑] ⇒ *hypotension, troubles visuels, priapisme* ➔ administration prudente ; prescrire le tadalafil après plus de 7 jours de traitement par tipranavir/rtv
- Théophylline** : [↓]
 - ➔ suivi des CP de théophylline au cours des 2 premières semaines de traitement ; si nécessaire, ↑ dose de théophylline
- Toltérodine**
- Trazodone** : [↑]
 - ➔ administration prudente ; ↓ dose de trazodone à envisager



MUTATIONS DE RESISTANCE (protéase)

- Mutations associées à une résistance
 - Pour le sous-type B du VIH-1 uniquement, au minimum un score de + 3 parmi les mutations suivantes : 36I/L/V – 53L/W/Y + 58E + 69I/K/N/Q/R/Y + 89I/M/R/T/V

- Mutations associées à une résistance possible
 - Pour le sous-type B du VIH-1 uniquement, au minimum un score de + 2 parmi les mutations suivantes : 36I/L/V – 53L/W/Y + 58E + 69I/K/N/Q/R/Y + 89I/M/R/T/V