

# AGENERASE®

<b>DCI :</b>	<b>Amprénavir</b>
<b>Famille :</b>	inhibiteur de la protéase virale : <b>IP</b>
<b>Laboratoire :</b>	GLAXOSMITHKLINE (information ☎ 01 39 17 80 00)
<b>Formes galéniques :</b>	capsules molles à 50 mg et 150 mg solution buvable 15 mg/ml
<b>Dispensation à l'hôpital et en ville</b>	
<b>Coût de traitement journalier : 10.03 € (avec Norvir 100 mg X 2/j compris)</b>	

**INDICATION :** Infection à VIH chez l'adulte et l'enfant de plus de 4 ans, toujours en association, après échec ou intolérance aux inhibiteurs de protéases disponibles.

**POSOLOGIE RECOMMANDEE :**

**- Adulte et adolescent de plus de 12 ans et de plus de 50 kg**

capsules molles : 2 400 mg/j en 2 prises, soit 8 capsules à 150 mg matin et soir.

ou 1 200 mg en 2 prises, soit 4 capsules à 150 mg matin et soir en association avec ritonavir (NORVIR®) à 100 mg X 2/j

**- Enfant à partir de 4 ans et de moins de 12 ans ou patient de moins de 50 kg**

capsules molles : 40 mg/kg/j, en 2 prises.

solution buvable : 50 mg/kg/j, en 3 prises.

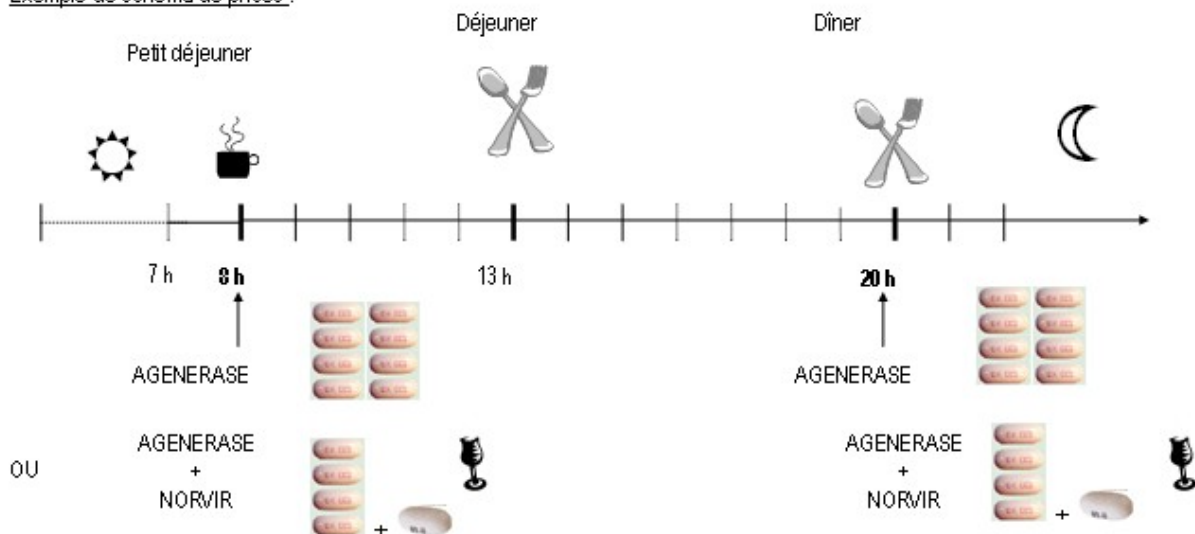
Poids	Posologie	Solution buvable	Poids	Posologie	Solution buvable
16 Kg	272 mg X 3	18 ml X 3	25 Kg	425 mg X 3	28 ml X 3
17 Kg	289 mg X 3	19 ml X 3	30 Kg	510 mg X 3	34 ml X 3
18 Kg	306 mg X 3	20 ml X 3	35 Kg	595 mg X 3	39,6 ml X 3
19 Kg	323 mg X 3	21,5 ml X 3	40 Kg	680 mg X 3	45 ml X 3
20 Kg	340 mg X 3	22,6 ml X 3	> 45 Kg	765 mg X 3	51 ml X 3

**ADAPTATION POSOLOGIQUE :** Chez l'adulte, en cas de co-administration avec le ritonavir, il est recommandé de réduire la posologie d'amprénavir à 600 mg X 2/j, avec administration de ritonavir à faibles doses (100 mg à 200 mg 2 X/j).

**MODALITES DE PRISE :**

- Administration indifféremment par rapport aux repas.
- En cas d'insuffisance hépatique, adaptation posologique envisageable sur la base de dosage plasmatique.
- Pas d'adaptation posologique en cas d'insuffisance rénale.
- Pas d'équivalence de posologie d'Agénérase capsule et solution buvable.

Exemple de schéma de prises :



## EFFETS INDESIRABLES :

- **Troubles gastro-intestinaux** : nausée, diarrhée, flatulence, vomissement.
- **Eruption cutanée**, érythémateuse ou maculopapulaire, avec ou sans prurit, en général modérée, apparaissant au cours de la deuxième semaine de traitement. Dans 3 % des cas, éruption sévère nécessitant l'arrêt du traitement. Possibilité de syndrome de Stevens Johnson. Arrêt d'Agénérase en cas d'éruption grave ou d'éruption d'intensité légère ou modérée accompagnée de signes systémiques ou muqueux.
- **Troubles neurologiques** : céphalées, troubles du sommeil, paresthésie buccale ou péri-buccale.
- **Troubles psychologiques** : épisodes dépressifs.
- Evénements possibles de **troubles de la répartition des graisses** (lipodystrophie) et de **troubles métaboliques** (intolérance au glucose, diabète et hypertriglycéridémie, hypercholestérolémie).
- Augmentation des saignements spontanés chez les patients **hémophiles**.
- **Divers** : fatigue, anorexie, myalgie.
- **Anomalies biologiques rares** : élévation des transaminases, hypertriglycéridémie, hyperamylasémie, hyperbilirubinémie.

## CONTRE INDICATIONS :

- Hypersensibilité connue à la molécule ou à l'un de ses excipients.
- Coadministration avec la **rifampicine** (RIMACTAN<sup>®</sup>, RIFATER<sup>®</sup>, RIFINAH<sup>®</sup>, RIFADINE<sup>®</sup>) ; avec **cisapride** (PRÉPULSID<sup>®</sup>), **pimozide** (ORAP<sup>®</sup>), **bépridil** (UNICORDIUM<sup>®</sup>), en raison de risque d'arythmie cardiaque ; **triazolam** (HALCION<sup>®</sup>), **diazepam** (DIAZEPAM<sup>®</sup>, NOVAZAM<sup>®</sup>, VALIUM<sup>®</sup>), **flurazepam**, **midazolam** (HYPNOVEL<sup>®</sup>) en raison de risque d'un effet sédatif prolongé ou d'une dépression respiratoire ; dérivés de l'ergot de seigle comme **ergotamine** (GYNERGENE CAFEINE<sup>®</sup>, MIGWELL<sup>®</sup>), **dihydroergotamine** (DIHYDROERGOTAMINE<sup>®</sup>, SEGLOR<sup>®</sup>, TAMIK<sup>®</sup>, IKARAN<sup>®</sup>) ; ainsi qu'avec des hypocholestérolémiants : la **simvastatine** (ZOCOR<sup>®</sup>, LODALES<sup>®</sup>), **l'atorvastatine** (TAHOR<sup>®</sup>) et la **lovastatine** en raison du risque de myopathie, voire de rhabdomyolyse. Possibilité de remplacer les hypocholestérolémiants précités par d'autres non majoritairement métabolisés par le CYP3A4 comme la **fluvastatine** (FRACTAL<sup>®</sup>, LESCOL<sup>®</sup>) et la **pravastatine** (ELISOR<sup>®</sup>, VASTEN<sup>®</sup>).
- Intolérance au fructose.
- Insuffisance hépatique sévère si + ritonavir.
- Grossesse et allaitement (sauf si nécessité absolue).
- Solution buvable : enfant < 4 ans, défaillance rénale.

## MISE EN GARDE :

- En cas d'éruption cutanée d'intensité légère ou modérée, possibilité de traitement antihistaminique. Si réaction cutanée grave, arrêt définitif de l'IP.
- En cas d'hémophilie : risque d'apparition spontanée d'hématomes et d'hémarthroses pouvant nécessiter l'administration de facteur VIII.
- En cas d'allergie aux sulfonamides (possibilité d'allergie croisée avec amprénavir)
- Prudence en cas d'insuffisance hépatique.
- Interactions médicamenteuses (Cf ci-dessous)

## INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

Tout médicament utilisant le cytochrome CYP 3A4 peuvent entraîner des modifications pharmacocinétiques de l'Agénérase

### ■ ! Associations contre indiquées :

Gastroentérologie	Dérivés de L'Ergot de seigle	Antibiotiques	Hypo-cholestérolémiants	Psychotropes	Cardiologie
<b>cisapride</b> (PREPULSID <sup>®</sup> )	<b>ergotamine</b> (GYNERGENE CAFEINE <sup>®</sup> , MIGWELL <sup>®</sup> ) <b>dihydroergotamine</b> (IKARAN <sup>®</sup> , DIHYDROERGOTAMINE <sup>®</sup> , SEGLOR <sup>®</sup> , TAMIK <sup>®</sup> )	<b>rifampicine</b> (RIFADINE <sup>®</sup> , RIMACTAN <sup>®</sup> , RIFATER <sup>®</sup> , RIFINAH <sup>®</sup> )	<b>simvastatine</b> (ZOCOR <sup>®</sup> , LODALES <sup>®</sup> ), <b>atorvastatine</b> (TAHOR <sup>®</sup> ) <b>lovastatine</b>	<b>triazolam</b> (HALCION <sup>®</sup> ) <b>midazolam</b> (HYPNOVEL <sup>®</sup> ) <b>diazepam</b> (DIAZEPAM <sup>®</sup> , NOVAZAM <sup>®</sup> , VALIUM <sup>®</sup> ), <b>flurazepam</b> , <b>pimozide</b> (ORAP <sup>®</sup> ), <b>millepertuis</b> = Hypericum perforatum (PROCALMIL <sup>®</sup> , MILDAC <sup>®</sup> )	<b>bépridil</b> (UNICORDIUM <sup>®</sup> )

Solution buvable : **disulfirame** (ESPERAL<sup>®</sup>, T.T.D.B<sub>3</sub>.B<sub>4</sub><sup>®</sup>), **métronidazole** (FLAGYL<sup>®</sup>, BIRODOGYL<sup>®</sup>, RODOXYL<sup>®</sup>), alcool (ou médicaments en contenant ex. Norvir en solution buvable)

### ■ Associations déconseillées :

#### - **Antirétroviraux** : surveillance des posologies sur la base des dosages plasmatiques :

- **Efavirenz** (SUSTIVA<sup>®</sup>), diminue la concentration plasmatique d'amprénavir de 40 %, quand l'amprénavir est utilisé seul, non associé au ritonavir.
- **Névirapine** (VIRAMUNE<sup>®</sup>) : diminue la concentration plasmatique d'amprénavir.
- **Délavirdine** (RESCRIPTOR<sup>®</sup>), peut augmenter la concentration plasmatique d'amprénavir.
- **Ritonavir** (NORVIR<sup>®</sup>), augmente la concentration plasmatique d'amprénavir : posologie de l'association actuellement recommandée : amprénavir 600 mg soit 4 capsules matin et soir, ritonavir (100 mg), 1 capsule matin et soir.
- **Tipranavir** (APTIVUS<sup>®</sup>) : risque majeur de diminution de l'efficacité de l'Agénérase.

- **anticonvulsivants** : les anticonvulsivants inducteurs enzymatiques **phénytoïne** (DI-HYDAN<sup>®</sup>, DILANTIN<sup>®</sup>), **phénobarbital** (APAROXAL<sup>®</sup>, GARDENAL<sup>®</sup>, KANEURON<sup>®</sup>, ALEPSAL<sup>®</sup>), **carbamazépine** (TEGRETOL<sup>®</sup>) peuvent entraîner une diminution importante des concentrations plasmatiques d'amprénavir : surveillance posologique sur la base des dosages plasmatiques.

- **surveillance des concentrations plasmatiques de ces substances en cas d'association :**

- antiarythmiques : **amiodarone** (CORBIOMAX<sup>®</sup>, CORDARONE<sup>®</sup>),
  - **lidocaine** (LIDOCAINE<sup>®</sup>, MESOCAINE<sup>®</sup>, XYLOCAINE<sup>®</sup>, XYLOCARD<sup>®</sup>, CIRKAN<sup>®</sup>),
  - **quinidine** (KINUREA<sup>®</sup>, QUININE<sup>®</sup>, QUINOFORME<sup>®</sup>, HEXAQUINE<sup>®</sup>, QUINIMAX<sup>®</sup>, QUINISEDINE<sup>®</sup>, SERECOR<sup>®</sup>),
  - anticoagulants : **warfarine** (COUMADINE<sup>®</sup>) : mesure de l'INR.
  - antidépresseurs tricycliques : **clomipramine** (ANAFRANIL<sup>®</sup>), **amoxapine** (DEFANYL<sup>®</sup>), **amitriptyline** (ELAVIL<sup>®</sup>, LAROXYL<sup>®</sup>), **maprotiline** (LUDIOMIL<sup>®</sup>), **dosulépine** (PROTHIADEN<sup>®</sup>), **doxépine** (QUITAXON<sup>®</sup>), **trimipramine** (SURMONTIL<sup>®</sup>), **imipramine** (TOFRANIL<sup>®</sup>) et apparentés tricycliques : **tianeptine** (STABLON<sup>®</sup>), **viloxazine** (VIVALAN<sup>®</sup>), **miansérine** (ATHYMIL<sup>®</sup>).
- L'agénérase contient de la vitamine E : pas de supplémentation recommandée par cette vitamine.

■ **Précautions d'emploi :**

- **Contraceptifs oraux** : risque de diminution de l'efficacité du contraceptif hormonal : préservatif recommandé.
- **Benzodiazépines** : risque d'augmentation des concentrations de **l'alprazolam** (XANAX<sup>®</sup>) et du **clorazépate** (NOCTAN<sup>®</sup>, TRANXENE<sup>®</sup>) pouvant augmenter leur activité.
- **Antibiotiques** : augmentation possible des concentrations de **dapsone** (DISULONE<sup>®</sup>) et **d'érythromycine** (ABBOTICINE<sup>®</sup>, EGERY<sup>®</sup>, ERY<sup>®</sup>, ERYTHROCINE<sup>®</sup>, ERYTHROMYCINE<sup>®</sup>, STIMYCINE<sup>®</sup>, PEDIAZOLE<sup>®</sup>), l'érythromycine pouvant également augmenter les concentrations d'amprénavir.
- **Rifabutine** (ANSATIPINE<sup>®</sup>) et amprénavir, augmente de deux fois la concentration plasmatique de rifabutine et diminue l'efficacité de l'amprénavir : diminuer les doses de rifabutine de 50 %.
- **Antifongiques** : augmentation plasmatique des concentrations d'**itraconazole** (SPORANOX<sup>®</sup>), lui même pouvant augmenter les concentrations d'amprénavir.
- **Antiacide** : à prendre à distance de l'amprénavir, au moins une heure avant et après.
- **Inhibiteurs calciques** : augmentation possible des concentrations sériques de **diltiazem** (BI-TILDIEM<sup>®</sup>, CARDIOSTA<sup>®</sup>, DELTAZEN<sup>®</sup>, DIACOR<sup>®</sup>, DILRENE<sup>®</sup>, MONO-TILDIEM<sup>®</sup>, TILDIEM<sup>®</sup>), **nicardipine** (LOXEN<sup>®</sup>), **nifédipine** (ADALATE<sup>®</sup>, CHRONADALATE<sup>®</sup>, NIFEDIPINE<sup>®</sup>, NIFEDIREX<sup>®</sup>, BETA-ADALATE<sup>®</sup>, TENORDATE<sup>®</sup>), **nimodipine** (NIMOTOP<sup>®</sup>), avec risque d'augmentation de leur activité.
- **Sildénafil** (VIAGRA<sup>®</sup>) : risque d'augmentation des concentrations de sildénafil avec risque d'effet indésirable majoré. Débuter le traitement par sildénafil à la dose 25 mg/j.
- **Autres agents** : risque d'augmentation des concentrations plasmatiques de **clozapine** (CLOZAPINE<sup>®</sup>, LEPONEX<sup>®</sup>), **cimétidine** (CIMETIDINE<sup>®</sup>, STOMEDINE<sup>®</sup>, TAGAMET<sup>®</sup>), **loratadine** (CLARINASE<sup>®</sup>, CLARITYNE<sup>®</sup>). La cimétidine peut également augmenter les concentrations plasmatiques d'amprénavir.
- **Pansements intestinaux** : prise à distance des antirétroviraux car risque de malabsorption de ces derniers.
- **Méthadone** : possible syndrome de manque.

***Le dosage plasmatique est recommandé dans les situations suivantes : échecs virologiques, effets indésirables, interactions médicamenteuses attendues (notamment pour la combinaison IP + INN OU 2 IP), traitement de la co-infection par le VHC, femme enceinte sous IP au 3<sup>ème</sup> trimestre de grossesse.***  
(rapport Delfraissy 2004)

**RESISTANCE** : Un risque de résistance croisée avec les autres inhibiteurs de protéase peut survenir.