

# APTIVUS®

**DCI :** Tipranavir  
**Famille :** Inhibiteur non peptidique de protéase  
**Laboratoire :** BOEHRINGER INGELHEIM (information ☎ 03.26.50.45.33)  
**Formes galéniques :** capsules molles de 250mg  
**Conservation :** réfrigérateur (2 à 8°) ou <25° C pour une durée maximale de 60 jours.  
**Dispensation** Pharmacie hospitalière  
**Coût de traitement journalier :** 34.15 € (avec Norvir 200 mg X 2)

## INDICATION :

Infection à VIH1 de l'adulte, toujours en association avec d'autres antirétroviraux chez les patients lourdement prétraités et présentant une multirésistance aux autres inhibiteurs de la protéase (+ Norvir 200 mg X 2/j)

## POSOLOGIE RECOMMANDEE :

2 capsules à 250mg deux fois par jour pendant les repas  
associées à :

2 capsules de ritonavir 100mg (NORVIR) deux fois par jour pendant les repas

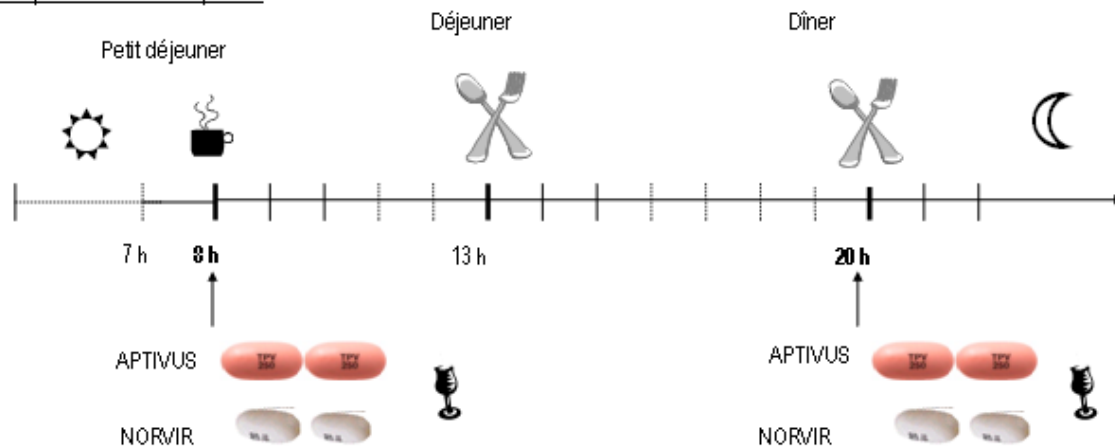
Le tipranavir et le ritonavir doivent être pris en même temps, et au cours du repas pour améliorer la tolérance.

## ADAPTATION POSOLOGIQUE :

- **Insuffisance rénale :** aucune adaptation posologique n'est jugée nécessaire.
- **Insuffisance hépatique légère à modérée :** un suivi rapproché de la fonction hépatique est indispensable en cas d'insuffisance hépatique légère (Child Pugh classe A).
- **Insuffisance hépatique sévère :** contre indication (Child Pugh classes B et C).

## MODALITES DE PRISE :

Exemple de schéma de prises :



## EFFETS INDESIRABLES :

- **Toxicité hépatique** potentiellement importante. Un suivi renforcé est donc nécessaire.
- **Troubles digestifs :** diarrhée, nausées, fatigue.
- Céphalées.
- Asthénie, anorexie.
- **Eruption cutanée** de type allergique, prurit.
- 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**.
- Troubles plus rarement observés :  
Amaigrissement, agitation, délire, hallucination, trouble de l'humeur, trouble du sommeil, trouble de l'attention, somnolence, frisson, trouble sexuel, idées noires, modification du goût, conjonctivites, modification de la pression artérielle, saignement de nez, apparition d'aphte, pancréatite, inflammation des gencives, perte des cheveux, sueurs nocturnes, douleurs articulaires, coloration anormale de l'urine, malaise, gonflement des membres, douleurs musculaires, fièvre, modification de la numération sanguine.

Comme pour tout nouveau médicament, il se peut qu'apparaissent des problèmes non encore identifiés.

## CONTRE INDICATIONS :

- Hypersensibilité au tipranavir ou à l'un des excipients.
- Insuffisance hépatique sévère
- Traitement par millepertuis ou rifampicine
- Co-administration avec les substrats du CYP 3A ayant un index thérapeutique étroit : **astemizole**, **terfenadine**, **simvastatine** (LODALES<sup>®</sup>, ZOCOR<sup>®</sup>), **lovastatine**, **amiodarone** (CORBIONAX<sup>®</sup>, CORDARONE<sup>®</sup>), **bépridil** (UNICORDIUM<sup>®</sup>), **cisapride** (PREPULSID<sup>®</sup>), **dihydroergotamine** (IKARAN<sup>®</sup>, DIHYDROERGOTAMINE<sup>®</sup>, SEGLOR<sup>®</sup>, TAMIK<sup>®</sup>), **ergotamine** (GYNERGENE CAFEINE<sup>®</sup>), **pimozide** (ORAP<sup>®</sup>), **sertindole**, **quinidine** (QUINIMAX<sup>®</sup>), **triamzolam** (HALCION<sup>®</sup>), **méthylergométrine** (METHERFIN<sup>®</sup>).- Co-administration avec les substrats du CYP 2D6 ayant un index thérapeutique étroit : **flécaïnide** (FLECAINE<sup>®</sup>) et **propafénone** (RYTHMOL<sup>®</sup>)

## MISE EN GARDE :

- Intolérance hépatique avec possible hépatite toxique médicamenteuse. Surveillance + + +.
- Les patients atteints d'hépatite B ou C chronique et traités par une association d'antirétroviraux ont un risque plus élevé de présenter des effets indésirables hépatiques sévères et potentiellement fatals. En cas d'absolue nécessité, un suivi renforcé est requis.
- Des saignements de nez et des hématuries ont été rapportés ; une vigilance particulière est requise chez les patients thrombopéniques ou recevant un traitement anticoagulant.
- Des épisodes hémorragiques plus fréquents, notamment des hématomes cutanés spontanés ont été signalés chez les hémophiles de type A et B.
- Une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves. Cela a pu être observé au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux.
- Une aggravation d'un diabète préexistant et des cas d'hyperglycémie ont été rapportés. L'hyperglycémie peut être sévère, jusqu'à l'acidocétose.

## PRECAUTION A PRENDRE :

- Un bilan hépatique et un dosage des triglycérides sanguins avant d'initier le traitement, ainsi qu'à 15 et 30 jours du début du traitement, puis tous les mois sont recommandés.
- Les capsules molles de tipranavir contiennent de l'alcool, qui peut induire des réactions de type antabuse avec les médicaments à effets antabuse tels que le **disulfirame** (ESPERAL<sup>®</sup>, TTD-B3B4<sup>®</sup>), le **métronidazole** (FLAGYL<sup>®</sup>, BIRODOGYL<sup>®</sup>, RODOGYL<sup>®</sup>).
- Le Tipranavir, co-administré avec le ritonavir à faible dose, peut accroître ou prolonger les effets thérapeutiques et les effets indésirables de certains médicaments. (Voir « interactions médicamenteuses »)
- Grossesse, allaitement : prudence car données cliniques insuffisantes pour l'instant que si bénéfice attendu, car risque potentiel pour fœtus.

## INTERACTIONS MEDICAMENTEUSES :

### ■ Associations contre indiquées :

- **Millepertuis** = Hypericum perforatum (MILDAC<sup>®</sup>, PROCALMIL<sup>®</sup>)
- **Rifampicine** (RIFADINE<sup>®</sup>, RIFATER<sup>®</sup>, RIFINAH<sup>®</sup>, RIMACTAN<sup>®</sup>)
- Co-administration avec les substrats du CYP 3A ayant un index thérapeutique étroit : **astemizole**, **terfenadine**, **simvastatine** (LODALES<sup>®</sup>, ZOCOR<sup>®</sup>), **lovastatine**, **amiodarone** (CORBIONAX<sup>®</sup>, CORDARONE<sup>®</sup>), **bépridil** (UNICORDIUM<sup>®</sup>), **cisapride** (PREPULSID<sup>®</sup>), **dihydroergotamine** (IKARAN<sup>®</sup>, DIHYDROERGOTAMINE<sup>®</sup>, SEGLOR<sup>®</sup>, TAMIK<sup>®</sup>), **ergotamine** (GYNERGENE CAFEINE<sup>®</sup>, MIGWELL<sup>®</sup>), **pimozide** (ORAP<sup>®</sup>), **sertindole**, **quinidine** (QUINIMAX<sup>®</sup>), **triazolam** (HALCION<sup>®</sup>), **méthylergométrine** (METHERGIN<sup>®</sup>).
- Co-administration avec les substrats du CYP 2D6 ayant un index thérapeutique étroit : **flécaïnide** (FLECAINE<sup>®</sup>) et **propafénone** (RYTHMOL<sup>®</sup>)

### ■ Associations déconseillées

- **Abacavir** (ZIAGEN<sup>®</sup>, TRIZIVIR<sup>®</sup>, KIVEXA<sup>®</sup>), **zidovudine** (RETROVIR<sup>®</sup>, COMBIVIR<sup>®</sup>, TRIZIVIR<sup>®</sup>) : diminution d'efficacité de ces antirétroviraux.
- Inhibiteurs de protéase : **amprenavir** (AGENERASE<sup>®</sup>), **lopinavir** (KALETRA<sup>®</sup>), **saquinavir** (FORTOVASE<sup>®</sup>, INVIRASE<sup>®</sup>) : risque majeur de perte d'efficacité de ces antiprotéases

En l'absence de données disponibles avec les autres antiprotéases : **atazanavir** (REYATAZ<sup>®</sup>), **fosamprenavir** (TELZIR<sup>®</sup>), les mêmes recommandations prévalent par extrapolation.

- **Propionate de fluticasone** (FLIXOTIDE<sup>®</sup>, FLIXONASE<sup>®</sup>, SERETIDE<sup>®</sup>), **budésonide** : augmentation des taux sanguins de ces molécules, déconseillé sauf nécessité avérée, avec surveillance et baisse de la posologie des corticoïdes.
- **Atorvastatine** (TAHOR<sup>®</sup>)
- **Halofantrine** (HALFAN<sup>®</sup>) : risque de torsades de pointes.

### ■ Précautions d'emploi

- **Didanosine** (VIDEX<sup>®</sup>) : prise à 2 heures de distance.
- **Efavirenz** (SUSTIVA<sup>®</sup>), **névirapine** (VIRAMUNE<sup>®</sup>) : vigilance particulière, en l'attente d'études complémentaires.
- **Théophylline** (EUPHYLLINE<sup>®</sup>, TEDRALAN<sup>®</sup>, THEOSTAT<sup>®</sup>, XANTHIUM<sup>®</sup>) : faire une surveillance thérapeutique, et augmenter éventuellement les doses de théophylline.
- **Sildénafil** (VIAGRA<sup>®</sup>), **vardénafil** (LEVITRA<sup>®</sup>), **tadalafil** (CIALIS<sup>®</sup>) : risque d'augmentation des effets indésirables de ces médicaments : hypotension, troubles visuels, priapisme.
- **Immunosuppresseurs** : **ciclosporine** (NEORAL<sup>®</sup>, SANDIMMUN<sup>®</sup>), **tacrolimus** (PROGRAF<sup>®</sup>, PROTOPIC<sup>®</sup>), **sirolimus** (RAPAMUNE<sup>®</sup>) : faire une surveillance thérapeutique, et augmenter éventuellement les doses des immunosuppresseurs.

- **Corticoïdes** : une réduction posologique des corticoïdes doit être envisagée et accompagnée d'une étroite surveillance. De plus, en cas d'arrêt des corticoïdes, une diminution progressive de la posologie doit être réalisée sur une période prolongée.
- **Anticoagulants oraux** : le risque de saignement peut augmenter. Une surveillance clinique et biologique est donc recommandée.
- **Rifabutine** (ANSATIPINE<sup>®</sup>) : diminuer la posologie à 150 mg tous les 2 jours ou 3 fois par semaine et surveillance des taux plasmatiques de tipranavir.
- **Desipramine** : diminuer éventuellement les doses de desipramine.
- **Clarithromycine** (NAXY<sup>®</sup>, ZECLAR<sup>®</sup>) : en cas d'insuffisance rénale, diminuer les doses de clarithromycine de 50 % (30 < cl < 50) ou 75 % (cl < 30).
- **Fluconazole** (TRIFLUCAN<sup>®</sup>) : il est déconseillé d'utiliser des doses de fluconazole supérieures à 200mg/jour.
- **Méthadone** : il existe un risque de syndrome de sevrage ; une augmentation de la posologie de la méthadone peut être nécessaire.
- **Contraceptifs oraux** : l'efficacité des contraceptifs oraux peut être altérée. Il est donc recommandé aux femmes en âge de procréer d'avoir recours à d'autres méthodes efficaces de contraception.
- **Antiacides** (ex : MAALOX<sup>®</sup>, GAVISCON<sup>®</sup>, RENNIE<sup>®</sup>, XOLAAM<sup>®</sup>...) : il est recommandé de respecter un délai d'au moins deux heures entre la prise d'un antiacide et de l'association tipranavir/ritonavir.
- Grossesse, allaitement : prudence avec données cliniques insuffisantes pour l'instant.

***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.