

**ANNEXE I**

**RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT**

## 1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

Aptivus 250 mg capsules molles

## 2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque capsule molle contient 250 mg de tipranavir.

Excipients à effet notable: chaque capsule molle contient 100,0 mg d'éthanol, 455,0 mg de ricinoléate de macroglycérol et 12,6 mg de sorbitol.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

## 3. FORME PHARMACEUTIQUE

Capsule molle.

Capsules en gélatine molle, roses, de forme allongée, portant l'inscription « TPV 250 » de couleur noire.

## 4. INFORMATIONS CLINIQUES

### 4.1 Indications thérapeutiques

Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, est indiqué dans le traitement de l'infection par le VIH-1 en association avec d'autres agents antirétroviraux, chez les adultes et les adolescents âgés de 12 ans et plus, lourdement prétraités ayant une surface corporelle  $\geq 1,3 \text{ m}^2$  ou pesant  $\geq 36 \text{ kg}$  et ayant des virus multi résistants aux inhibiteurs de protéase. Aptivus doit être utilisé uniquement dans le cadre d'une association de traitements antirétroviraux chez des patients n'ayant pas d'autres alternatives thérapeutiques.

Lors de l'instauration du traitement par Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, les antécédents thérapeutiques de chaque patient et l'analyse des profils de mutations associés aux différents antirétroviraux devront être évalués avec attention. Les tests de résistance génotypique et phénotypique (lorsqu'ils sont disponibles) et les antécédents thérapeutiques doivent guider l'utilisation d'Aptivus. Lors de l'initiation du traitement, les combinaisons de mutations pouvant avoir un impact négatif sur la réponse virologique au traitement par Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, doivent être prises en compte (voir rubrique 5.1).

### 4.2 Posologie et mode d'administration

Aptivus doit toujours être administré avec du ritonavir à faible dose en tant que « booster » pharmacocinétique, et en association avec d'autres médicaments antirétroviraux. Le Résumé des Caractéristiques du Produit du ritonavir doit donc être consulté avant l'instauration d'un traitement par Aptivus (en particulier en ce qui concerne les rubriques contre-indications, mises en garde et effets indésirables).

Aptivus doit être prescrit par des médecins expérimentés dans la prise en charge de l'infection par le VIH-1.

## Posologie

*Adultes et adolescents (âgés de 12 à 18 ans ayant une surface corporelle  $\geq 1,3 \text{ m}^2$  ou pesant  $\geq 36 \text{ kg}$ )*  
La dose recommandée d’Aptivus est de 500 mg, co-administrée avec 200 mg de ritonavir (ritonavir à faible dose), deux fois par jour (voir rubrique 4.4. pour les mesures de précaution chez les adolescents).

La surface corporelle (SC) peut être calculée comme suit :

$$\text{Formule de Mosteller : } SC \text{ (m)}^2 = \sqrt{\frac{\text{Taille (cm)} \times \text{Poids (kg)}}{3\,600}}$$

Des doses de ritonavir inférieures à 200 mg deux fois par jour ne devront pas être utilisées, en raison du risque d’altération du profil d’efficacité de l’association.

Compte tenu des données limitées d’efficacité et de sécurité d’emploi actuellement disponibles chez les adolescents (voir rubrique 5.1) une surveillance étroite de la réponse virologique et de la tolérance est particulièrement nécessaire chez ce groupe de patients.

### *Oubli de dose*

Les patients doivent être informés de la nécessité de prendre Aptivus et le ritonavir tous les jours conformément à la prescription. Si une dose a été oubliée depuis plus de 5 heures par rapport à l’heure de prise prévue, le patient doit attendre puis prendre la dose suivante d’Aptivus et de ritonavir à l’heure de prise habituelle. Si une dose a été oubliée depuis moins de 5 heures par rapport à l’heure de prise prévue, le patient doit prendre la dose oubliée immédiatement, puis prendre la dose suivante d’Aptivus et de ritonavir à l’heure de prise habituelle.

### *Personnes âgées*

Les études cliniques conduites avec Aptivus n’ont pas inclus un nombre suffisant de sujets âgés de 65 ans et plus pour permettre de déterminer s’ils répondraient différemment par rapport aux sujets plus jeunes (voir rubrique 5.2).

D’une façon générale, la prudence s’impose lors de l’administration et du suivi d’Aptivus chez les sujets âgés, chez qui la diminution des fonctions hépatique, rénale ou cardiaque, les maladies concomitantes ou les thérapeutiques associées sont plus fréquentes (voir rubrique 4.4).

### *Insuffisance hépatique*

Tipranavir est métabolisé par voie hépatique. Une insuffisance hépatique peut donc entraîner une augmentation de l’exposition au tipranavir, et une aggravation de son profil de tolérance. Par conséquent, Aptivus doit être utilisé avec précaution, et avec une surveillance accrue, chez les patients présentant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh Classe A). Aptivus est contre-indiqué chez les patients présentant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh Classe B ou C) (voir rubriques 4.3, 4.4 et 5.2).

### *Insuffisance rénale*

Aucun ajustement posologique n’est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale (voir rubriques 4.4 et 5.2).

### *Population pédiatrique*

La sécurité et l’efficacité d’Aptivus capsules chez les enfants âgés de 2 à 12 ans n’ont pas été établies. Les données actuellement disponibles sont décrites aux rubriques 5.1 et 5.2 mais aucune recommandation sur la posologie ne peut être donnée.

De plus, chez l’enfant de moins de 12 ans, une adaptation des doses ne peut pas être effectuée avec Aptivus capsules.

Aptivus capsules ne doit pas être utilisé chez les patients pédiatriques âgés de moins de 12 ans, car aucune donnée clinique en faveur de l'utilisation de capsules molles dans ce sous-groupe de la population pédiatrique n'est disponible.

#### Mode d'administration

Voie orale.

Aptivus capsules molles, co-administré avec le ritonavir à faible dose, doit être administré en présence de nourriture (voir rubrique 5.2).

Les capsules molles d'Aptivus doivent être avalées entières, et ne doivent pas être ouvertes ni mâchées.

### **4.3 Contre-indications**

Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.

Patients ayant une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh Classe B ou C).

L'utilisation concomitante de rifampicine et d'Aptivus associé au ritonavir à faible dose est contre-indiquée (voir rubrique 4.5).

Les préparations phytothérapeutiques à base de millepertuis (*Hypericum perforatum*) car elles risquent de réduire les concentrations plasmatiques et l'efficacité clinique du tipranavir (voir rubrique 4.5).

La co-administration d'Aptivus, avec le ritonavir à faible dose, et les substances actives dont la clairance est fortement dépendante du CYP3A, pour lesquelles une augmentation des concentrations plasmatiques peut entraîner des effets indésirables graves et/ou pouvant mettre en jeu le pronostic vital. Ces substances actives incluent les antiarythmiques (tels que l'amiodarone, le bépridil, la quinidine), les antihistaminiques (tels que l'astémizole, la terfénadine), les dérivés de l'ergot de seigle (tels que la dihydroergotamine, l'ergonovine, l'ergotamine, la méthylergonovine), les stimulants de la motricité gastrointestinale (tels que le cisapride), les antipsychotiques (tels que le pimozide, le sertindole, la quétiapine, la lurasidone), les sédatifs/hypnotiques (tels que le midazolam administré par voie orale et le triazolam) et les inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase (tels que la simvastatine et la lovastatine) (voir rubrique 4.5).

L'utilisation d'alfuzosine, un antagoniste des récepteurs  $\alpha$ 1-adrénrgiques ainsi que celle du sildénafil lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire.

La co-administration d'Aptivus avec le ritonavir à faible dose, et les médicaments dont la clairance est fortement dépendante du CYP2D6, tels que certains antiarythmiques (flécaïnide, propafénone et métoprolol utilisé dans l'insuffisance cardiaque) (voir rubrique 4.5).

La co-administration de la colchicine avec Aptivus/ritonavir chez les patients insuffisants rénaux ou insuffisants hépatiques (voir rubrique 4.5).

### **4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi**

Aptivus doit être administré avec le ritonavir à faible dose afin d'assurer son efficacité thérapeutique (voir rubrique 4.2). Une co-administration incorrecte du tipranavir et du ritonavir entraînerait des taux plasmatiques réduits du tipranavir, pouvant être insuffisants pour atteindre l'effet antiviral souhaité. Les patients devront être informés en conséquence.

Aptivus n'est pas un traitement curatif de l'infection par le VIH-1 ou du sida. Les patients recevant Aptivus ou tout autre traitement antirétroviral peuvent continuer à développer des infections opportunistes et d'autres complications de l'infection par le VIH-1.

#### Maladie hépatique

Aptivus est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique modérée ou sévère (Child-Pugh Classe B ou C). Les données actuellement disponibles sur l'utilisation d'Aptivus co-

administré avec le ritonavir à faible dose, chez les patients co-infectés par l'hépatite B ou C sont limitées. 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. Aptivus devra être utilisé dans cette population de patients seulement si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque potentiel, et si celui-ci est associé à une surveillance clinique et biologique accrue. Dans le cadre d'un traitement antiviral concomitant de l'hépatite B ou C, se référer également aux Résumés des Caractéristiques des Produits correspondant à ces médicaments.

Les patients ayant une insuffisance hépatique légère (Child-Pugh Classe A) doivent être étroitement suivis.

Les patients ayant un dysfonctionnement hépatique pré-existant, tel qu'une hépatite chronique active, présentent une fréquence plus élevée d'anomalies de la fonction hépatique sous association médicamenteuse et doivent être suivis selon la pratique courante. Aptivus associé au ritonavir doit être arrêté en cas d'apparition de signes d'aggravation de la fonction hépatique chez les patients ayant une maladie hépatique pré-existante.

Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, a été associé à des cas d'hépatites cliniques et de décompensation hépatique, dont certains cas ont été fatals. Ces cas sont généralement survenus chez des patients infectés par le VIH à un stade avancé de leur maladie, prenant de façon concomitante de nombreux médicaments. Une attention particulière devra être portée lors de l'administration d'Aptivus à des patients présentant des anomalies des enzymes hépatiques ou avec des antécédents d'hépatite. Une surveillance accrue des taux d'ALAT/ASAT doit être envisagée chez ces patients.

Un traitement par Aptivus ne devra pas être instauré chez les patients présentant des taux d'ASAT ou d'ALAT supérieurs à 5 fois la Limite Supérieure à la Normale (LSN) jusqu'à ce que le taux de base d'ASAT/ALAT soit stabilisé et ne dépasse pas 5 x LSN, à moins que le bénéfice attendu ne l'emporte sur le risque potentiel.

Le traitement par Aptivus devra être arrêté chez les patients présentant une élévation des taux d'ASAT ou d'ALAT supérieure à 10 x LSN, ou développant des signes ou symptômes d'hépatite clinique au cours du traitement. Si une autre cause est identifiée (par exemple une hépatite virale aiguë A, B ou C, une atteinte de la vésicule biliaire, d'autres traitements), la réadministration d'Aptivus pourra être envisagée lorsque les taux d'ASAT/ALAT du patient seront retournés à leurs valeurs initiales.

#### Surveillance hépatique

Une surveillance de la fonction hépatique doit être réalisée avant l'instauration du traitement, après 2 semaines, 4 semaines puis toutes les 4 semaines jusqu'à la 24<sup>ème</sup> semaine de traitement, puis ensuite toutes les 8 à 12 semaines de traitement. Une surveillance accrue (c'est-à-dire avant l'initiation du traitement, toutes les deux semaines durant les trois premiers mois, puis tous les mois jusqu'à la 48<sup>ème</sup> semaine de traitement, puis ensuite toutes les 8 à 12 semaines de traitement) est nécessaire lors de l'administration d'Aptivus et du ritonavir à faible dose chez les patients présentant des taux d'ASAT et d'ALAT élevés, une insuffisance hépatique légère, une hépatite chronique B ou C ou toute autre atteinte hépatique sous-jacente.

#### Patients naïfs de traitement antirétroviral

Au cours d'une étude conduite chez des patients adultes naïfs de traitement antirétroviral, la dose de 500 mg de tipranavir associée à 200 mg de ritonavir deux fois par jour, par comparaison au lopinavir/ritonavir, a été associée à une augmentation de la survenue d'élévations significatives des transaminases (grades 3 et 4) sans avantage en terme d'efficacité (tendance à une plus faible efficacité). L'étude a été arrêtée prématurément après 60 semaines.

Par conséquent, le tipranavir associé au ritonavir ne doit pas être utilisé chez des patients naïfs de tout traitement antirétroviral (voir rubrique 4.2).

#### Insuffisance rénale

La clairance rénale du tipranavir étant négligeable, une augmentation des concentrations plasmatiques n'est pas attendue chez les insuffisants rénaux.

### Hémophilie

Des cas d'augmentation de saignements tels que des hématomes cutanés spontanés et des hémarthroses, ont été rapportés chez des hémophiles de type A et B traités par des inhibiteurs de protéase. Chez certains patients, l'administration supplémentaire de Facteur VIII a été nécessaire. Dans plus de la moitié des cas rapportés, le traitement par des inhibiteurs de protéase a été poursuivi ou réintroduit dans le cas où il avait été interrompu. Une relation causale a été évoquée, bien que le mécanisme d'action n'ait pas été élucidé.

Par conséquent, les patients hémophiles doivent être informés de l'éventualité d'une augmentation des saignements.

### Saignements

Une tendance à un risque plus élevé de saignements a été observée chez les patients de RESIST recevant Aptivus associé au ritonavir ; le risque relatif à 24 semaines était de 1,98 (95 % IC=1,03 ; 3,80). À 48 semaines, le risque relatif a diminué à 1,27 (95 % IC=0,76 ; 2,12). Il n'y a eu aucun signe d'événements hémorragiques et aucune différence au niveau des paramètres de la coagulation entre les groupes de traitement. Un suivi approfondi est en cours sur la pertinence de ces données.

Des hémorragies intracrâniennes (HIC) fatales et non fatales ont été rapportées chez des patients recevant Aptivus, parmi ces patients, nombreux étaient ceux ayant des antécédents médicaux ou recevant simultanément d'autres traitements pouvant être à l'origine de l'HIC ou pouvant y avoir contribué. Cependant, dans certains cas, le rôle d'Aptivus ne peut être exclu. Aucune anomalie hématologique ou des paramètres de la coagulation n'a été observée en général chez les patients traités par Aptivus, ni avant la survenue d'une HIC. Par conséquent, la surveillance, en routine, des paramètres de la coagulation, n'est actuellement pas indiquée chez les patients sous Aptivus.

Un risque accru d'HIC a déjà été observé chez des patients à un stade avancé de l'infection par le VIH-1/SIDA, patients comparables à ceux traités par Aptivus dans ces essais cliniques.

Au cours d'études *in vitro*, il a été observé que le tipranavir inhibait l'agrégation des plaquettes humaines à des concentrations comparables à l'exposition observée chez des patients recevant Aptivus associé au ritonavir.

Chez le rat, la co-administration de vitamine E a augmenté les effets hémorragiques du tipranavir (voir la rubrique 5.3).

Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, doit être utilisé avec précaution chez les patients pouvant présenter un risque accru de saignement en raison d'un traumatisme, d'une chirurgie ou d'antécédents médicaux autres, ou chez ceux recevant des traitements connus pour augmenter le risque de saignement tels que les antiagrégants plaquettaire et les anticoagulants, ou chez ceux qui prennent de la vitamine E. En se basant sur les valeurs limites d'exposition disponibles d'après les essais cliniques, il est recommandé de ne pas co-administrer chez des patients une dose de vitamine E journalière supérieure à 1200 UI.

### Poids corporel et paramètres métaboliques

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral. De telles modifications peuvent en partie être liées au contrôle de la maladie et au mode de vie. Si pour les augmentations des taux de lipides, il est bien établi dans certains cas qu'il existe un effet du traitement, aucun lien n'est clairement établi entre une prise de poids et un quelconque traitement antirétroviral. Une augmentation plus importante des lipides sanguins a été observée avec le tipranavir/ritonavir par rapport aux comparateurs (autres inhibiteurs de protéase) dans les essais cliniques. Le contrôle des taux de lipides et de glucose sanguins devra tenir compte des recommandations en vigueur encadrant les traitements contre le VIH. Les troubles lipidiques devront être pris en charge de façon appropriée.

### Syndrome de Restauration Immunitaire

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître et entraîner des manifestations cliniques graves ou une aggravation des symptômes. De telles réactions ont été observées classiquement au cours des premières semaines ou mois suivant l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux. Des exemples pertinents sont les rétinites à cytomégalovirus, les infections mycobactériennes généralisées et/ou localisées et les pneumopathies à *Pneumocystis*. Tout symptôme inflammatoire doit être évalué et un traitement doit être instauré si nécessaire. De plus, une réactivation des virus de l'herpès et du zona a été observée au cours d'études cliniques avec Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose.

Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées dans le cadre d'une restauration immunitaire ; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement.

### Atteintes cutanées

Des éruptions cutanées légères à modérées telles que des éruptions urticariennes, des éruptions maculo-papuleuses et une photosensibilité ont été rapportées chez des patients recevant Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose. Au cours des études de phase III à 48 semaines, des éruptions cutanées de types variés ont été observées chez 15,5 % des hommes et 20,5 % des femmes recevant Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose. De plus, dans une étude d'interaction conduite chez des volontaires sains de sexe féminin, recevant une dose unique d'éthinylestradiol puis d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, 33 % des sujets ont développé une éruption cutanée. Des éruptions cutanées accompagnées d'une douleur articulaire ou d'une raideur, d'une constriction de la gorge ou d'un prurit généralisé ont été rapportées à la fois chez les hommes et chez les femmes recevant Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose. Dans l'étude clinique pédiatrique, la fréquence des éruptions cutanées (de tous grades et de toutes causes) au cours des 48 semaines de traitement, a été plus élevée que chez les patients adultes.

### Ostéonécrose

L'étiologie est considérée comme multifactorielle (incluant l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé), cependant des cas d'ostéonécrose ont été rapportés en particulier chez des patients à un stade avancé de la maladie liée au VIH et/ou ayant un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Il est conseillé aux patients de solliciter un avis médical s'ils éprouvent des douleurs et des arthralgies, une raideur articulaire ou des difficultés pour se mouvoir.

### Interactions

Le profil d'interaction du tipranavir, co-administré avec le ritonavir à faible dose, est complexe. Les mécanismes potentiels et avérés contribuant au profil d'interaction du tipranavir sont décrits (voir la rubrique 4.5).

#### *Abacavir et zidovudine*

L'utilisation concomitante de la zidovudine ou de l'abacavir avec Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, entraîne une diminution significative des concentrations plasmatiques de ces deux inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Par conséquent, l'utilisation concomitante de la zidovudine ou de l'abacavir avec Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, n'est pas recommandée, à moins qu'il n'existe pas d'autres INTI disponibles et adaptés à la prise en charge thérapeutique du patient (voir rubrique 4.5).

#### *Inhibiteurs de protéase*

L'utilisation concomitante d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, avec les inhibiteurs de protéase tels que l'amprénavir, le lopinavir ou le saquinavir (chacun co-administré avec le ritonavir à faible dose) dans le cadre d'une association de deux inhibiteurs de protéase boostés, entraîne une

diminution significative des concentrations plasmatiques de ces inhibiteurs de protéase. Une diminution significative des concentrations plasmatiques d'atazanavir et une augmentation importante des concentrations de tipranavir et de ritonavir ont été observées lorsqu'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, était associé avec l'atazanavir (voir rubrique 4.5). Aucune donnée n'est actuellement disponible sur les interactions du tipranavir, co-administré avec le ritonavir à faible dose et les inhibiteurs de protéase autres que ceux listés ci-dessus. Par conséquent, la co-administration de tipranavir avec le ritonavir à faible dose et les inhibiteurs de protéase n'est pas recommandée.

#### *Contraceptifs oraux et oestrogènes*

Étant donné la diminution des taux plasmatiques d'éthinylestradiol, l'administration d'Aptivus, associé au ritonavir à faible dose, n'est pas recommandée. D'autres méthodes de contraception alternatives ou complémentaires doivent être utilisées lorsque des contraceptifs oraux à base d'oestrogène sont co-administrés avec Aptivus associé au ritonavir à faible dose (voir rubrique 4.5). Les patientes utilisant des oestrogènes comme traitement hormonal substitutif doivent être cliniquement suivies en cas d'insuffisance oestrogénique. Les femmes utilisant des oestrogènes peuvent présenter un risque accru d'éruption cutanée non grave.

#### *Anticonvulsivants*

Une attention particulière devra être portée en cas de prescription de carbamazépine, de phénobarbital et de phénytoïne. La diminution des concentrations plasmatiques de du tipranavir chez les patients prenant ces médicaments de façon concomitante peut entraîner une diminution de l'efficacité d'Aptivus (voir rubrique 4.5).

#### *Halofantrine, luméfántrine*

L'administration d'halofantrine et de luméfántrine n'est pas recommandée avec Aptivus, associé au ritonavir à faible dose, étant donné leur profil métabolique et le risque inhérent d'apparition de torsades de pointe (voir rubrique 4.5).

#### *Disulfirame/métronidazole*

Les capsules molles d'Aptivus contiennent de l'alcool (7 % d'éthanol, soit 100 mg par capsule ou 200 mg par dose), qui peut induire des réactions de type antabuse en cas d'administration concomitante avec le disulfirame ou d'autres médicaments à effet antabuse (par exemple, métronidazole).

#### *Fluticasone*

L'utilisation concomitante de tipranavir, co-administré avec le ritonavir à faible dose et la fluticasone ou les autres glucocorticoïdes qui sont métabolisés par le CYP3A4, n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu du traitement ne l'emporte sur le risque d'effet systémique des corticostéroïdes tels que le syndrome de Cushing et l'inhibition de la fonction surrénalienne (voir rubrique 4.5).

#### *Atorvastatine*

Le tipranavir, co-administré avec le ritonavir à faible dose, augmente les concentrations plasmatiques d'atorvastatine (voir rubrique 4.5). Cette association n'est pas recommandée. L'utilisation d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase, tels que la pravastatine, la fluvastatine et la rosuvastatine, doit être envisagée (voir rubrique 4.5). Cependant, si l'atorvastatine est spécifiquement requise pour la prise en charge thérapeutique du patient, elle doit être initiée à la plus faible dose et une surveillance attentive est nécessaire.

#### *Oméprazole et autres inhibiteurs de la pompe à protons*

L'utilisation concomitante d'Aptivus associé au ritonavir avec l'oméprazole, l'ésoméprazole ou un autre inhibiteur de la pompe à protons n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

#### *Colchicine*

Chez les patients dont la fonction rénale et la fonction hépatique sont normales, une diminution de la dose de colchicine ou une interruption du traitement par la colchicine est recommandée lors de la co-administration avec Aptivus/ritonavir (voir rubrique 4.5).



### *Salmétérol*

L'utilisation concomitante de salmétérol et d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, n'est pas recommandée (voir rubrique 4.5).

### *Bosentan*

Compte-tenu de la forte hépatotoxicité du bosentan et de l'augmentation potentielle de la toxicité hépatique associée à Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, cette association n'est pas recommandée.

### Mises en garde concernant certains excipients

Aptivus contient du ricinoléate de macroglycérol, qui peut entraîner des troubles gastriques et des diarrhées.

Ce médicament contient 100 mg d'alcool (éthanol) par capsule. La quantité dans 250 mg de ce médicament (c.-à-d. une capsule) équivaut à moins de 3 ml de bière ou 1 ml de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

## **4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions**

Le profil d'interaction d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, est complexe et nécessite une attention particulière spécialement lors de l'association avec d'autres traitements antirétroviraux.

Les études d'interaction n'ont été réalisées que chez l'adulte.

### Profil métabolique du tipranavir

Le tipranavir est un substrat, inducteur et inhibiteur de l'iso-enzyme CYP3A du système du cytochrome P450. Lors de son administration avec le ritonavir à la dose recommandée (voir rubrique 4.2), il se produit une inhibition marquée de cette enzyme. La co-administration d'Aptivus avec le ritonavir à faible dose et les agents principalement métabolisés par le CYP3A peut provoquer une modification des concentrations plasmatiques du tipranavir ou des autres agents, pouvant altérer leurs effets thérapeutiques et leurs effets indésirables (voir la liste et le détail des médicaments concernés ci-dessous). Les agents spécifiquement contre-indiqués en raison de l'importance attendue des interactions avec le tipranavir et de la survenue éventuelle d'effets indésirables graves sont détaillés dans cette rubrique et listés dans la rubrique 4.3.

Une étude d'interaction utilisant un cocktail de substrats de CYP a été menée chez 16 volontaires sains recevant 500 mg de tipranavir associé à 200 mg de ritonavir deux fois par jour pendant 10 jours, afin d'évaluer l'effet résultant sur l'activité des CYP hépatiques 1A2 (caféine), 2C9 (warfarine), 2D6 (dextrométhorphan), des CYP 3A4 hépatiques et intestinaux (midazolam) et de la P-glycoprotéine (P-gp) (digoxine). A l'état d'équilibre, il y a eu une induction significative du CYP 1A2 et une légère induction du CYP 2C9. Une puissante inhibition de l'activité du CYP 2D6 et du CYP 3A4 intestinal et hépatique a été observée. L'activité de la P-gp a été significativement inhibée après la dose initiale, mais il y a eu une légère induction à l'état d'équilibre. Les recommandations pratiques découlant de cette étude sont décrites ci-dessous.

Des études sur les microsomes hépatiques humains ont indiqué que le tipranavir est un inhibiteur du CYP 1A2, du CYP 2C9, du CYP 2C19 et du CYP 2D6. L'effet potentiel résultant du tipranavir associé au ritonavir sur le CYP 2D6 est une inhibition, le ritonavir étant également un inhibiteur du CYP 2D6. L'effet résultant *in vivo* de tipranavir associé au ritonavir sur le CYP 1A2, le CYP 2C9 et le CYP 2C19 suggère, d'après une étude préliminaire, un potentiel inducteur du tipranavir associé au ritonavir sur le CYP 1A2 et, dans une plus faible mesure, sur le CYP 2C9 et la P-gp après plusieurs jours de traitement. Aucune donnée n'est disponible afin de déterminer si le tipranavir inhibe ou induit les glucuronosyl transférases.

Des études réalisées *in vitro* montrent que le tipranavir est un substrat et aussi un inhibiteur de la P-gp.

Il est difficile de prédire l'effet résultant d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, sur la biodisponibilité orale et les concentrations plasmatiques d'agents qui sont à la fois substrat du CYP3A et de la P-gp. L'effet résultant pourra varier en fonction de l'affinité relative pour le CYP3A et la P-gp de la substance co-administrée, et de l'importance du premier passage intestinal et/ou hépatique.

La co-administration d'Aptivus et d'agents inducteurs du CYP3A et/ou de la P-gp peut diminuer les concentrations de tipranavir et réduire son effet thérapeutique (voir la liste et le détail des médicaments concernés ci-dessous). La co-administration d'Aptivus et de médicaments qui inhibent la P-gp peut augmenter les concentrations plasmatiques de tipranavir.

Les interactions connues et théoriques avec certains médicaments antirétroviraux et non antirétroviraux sont listées dans le tableau ci-dessous.

#### Tableau d'interaction

Les interactions entre Aptivus et les médicaments co-administrés sont listées dans le tableau ci-dessous (l'augmentation est indiquée par «↑», la diminution par «↓», pas de changement par «↔» et la concentration à la fin de l'intervalle d'administration par «C<sub>T</sub>»).

Sauf indication contraire, les études détaillées ci-dessous ont été réalisées avec la dose recommandée d'Aptivus/r (soit 500/200 mg deux fois par jour). Cependant, certaines études d'interaction pharmacocinétique n'ont pas été effectuées avec cette dose recommandée. Néanmoins, les résultats de beaucoup de ces études d'interaction peuvent être extrapolés à la posologie recommandée car les doses utilisées (par exemple, TPV/r 500/100 mg, TPV/r 750/200 mg) représentaient les extrêmes de l'induction et de l'inhibition des enzymes hépatiques et encadraient la dose recommandée d'Aptivus/r.

Médicaments par classe thérapeutique	Modification quantitative (%) de la C <sub>max</sub> , l'ASC, la C <sub>min</sub>  Mécanisme de l'interaction	Recommandations concernant la co-administration
<b>Anti-infectieux</b>		
<b>Antirétroviraux</b>		
<b>Inhibiteurs nucléosidiques et nucléotidiques de la transcriptase inverse (INTIs)</b>		
Étant donné que les analogues nucléosidiques et nucléotidiques n'ont aucun impact significatif sur les enzymes du système du cytochrome P450, aucune adaptation posologique d'Aptivus n'est nécessaire en cas d'administration concomitante avec ces agents.		
<b>Abacavir</b> 300 mg deux fois par jour (TPV/r 750/100 mg deux fois par jour)	Abacavir C <sub>max</sub> ↓ 46 % Abacavir ASC ↓ 36 %  La pertinence clinique de cette réduction n'a pas été établie, mais elle peut entraîner une diminution de l'efficacité de l'abacavir.  Mécanisme inconnu	L'utilisation concomitante d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, et d'abacavir n'est pas recommandée, à moins qu'il n'existe pas d'autres INTIs disponibles adaptés à la prise en charge thérapeutique du patient. Dans ce cas, aucun ajustement posologique de l'abacavir ne peut être recommandé (voir rubrique 4.4).
<b>Didanosine</b> 200 mg deux fois par jour, ≥ 60 kg (TPV/r 250/200 mg deux fois par jour) – 125 mg deux fois par jour, < 60 kg (TPV/r 750/100 mg deux fois par jour)	Didanosine C <sub>max</sub> ↓ 43 % Didanosine ASC ↓ 33 %  Didanosine C <sub>max</sub> ↓ 24 % Didanosine ASC ↔  La pertinence clinique de cette réduction des concentrations de didanosine n'a pas été établie.	Les comprimés gastro-résistants de didanosine doivent être administrés au moins 2 heures avant ou après la prise d'Aptivus capsules molles, co-administré avec le ritonavir à faible dose, afin d'éviter une incompatibilité des formulations.

	Mécanisme inconnu	
<b>Emtricitabine</b> Aucune étude d'interaction n'a été conduite.	Des interactions potentielles avec les transporteurs rénaux ne peuvent être totalement exclues.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire chez les patients ayant une fonction rénale normale. En cas d'administration concomitante de l'emtricitabine et d'Aptivus/ritonavir, la fonction rénale doit être évaluée avant d'initier l'association.
<b>Lamivudine</b> 150 mg deux fois par jour (TPV/r 750/100 mg deux fois par jour)	Aucune interaction cliniquement significative n'est observée.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<b>Stavudine</b> 40 mg deux fois par jour ≥ 60 kg 30 mg deux fois par jour < 60 kg (TPV/r 750/100 mg deux fois par jour)	Aucune interaction cliniquement significative n'est observée.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<b>Zidovudine</b> 300 mg deux fois par jour (TPV/r 750/100 mg deux fois par jour)	Zidovudine C <sub>max</sub> ↓ 49 % Zidovudine ASC ↓ 36 %  La pertinence clinique de cette réduction n'a pas été établie, mais elle peut entraîner une diminution de l'efficacité de la zidovudine.  Mécanisme inconnu	L'utilisation concomitante d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, et de zidovudine n'est pas recommandée, à moins qu'il n'existe pas d'autres INTIs disponibles adaptés à la prise en charge thérapeutique du patient. Dans ce cas, aucun ajustement posologique de la zidovudine ne peut être recommandé (voir rubrique 4.4).
<b>Ténofovir</b> 300 mg une fois par jour (TPV/r 750/200 mg deux fois par jour)	Aucune interaction cliniquement significative n'est observée.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.

<b>Inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTIs)</b>		
<b>Efavirenz</b> 600 mg une fois par jour	Aucune interaction cliniquement significative n'est observée.	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<b>Etravirine</b>	Etravirine $C_{max}$ ↓ 71% Etravirine ASC ↓ 76% Etravirine $C_{min}$ ↓ 82%  L'administration concomitante d'étravirine et d'Aptivus/ritonavir entraîne une diminution de l'exposition à l'étravirine pouvant affecter significativement la réponse virologique à l'étravirine.	L'administration concomitante d'étravirine et d'Aptivus/ritonavir n'est pas recommandée.
<b>Névirapine</b> Aucune étude d'interaction n'a été conduite.	Les données limitées issues d'une étude de phase IIa chez des patients infectés par le VIH suggèrent qu'aucune interaction significative n'est attendue entre la névirapine et TPV/r. De plus, une étude menée avec TPV/r et un autre INNTI (éfavirenz) n'a pas montré d'interaction cliniquement pertinente (voir ci-dessus).	Aucun ajustement posologique n'est nécessaire.
<b>Rilpivirine</b> Aucune étude d'interaction n'a été conduite.	Il a été démontré qu'une utilisation concomitante de la rilpivirine avec certains inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir augmente les concentrations plasmatiques de la rilpivirine.	Une surveillance étroite des signes de toxicité de la rilpivirine et un éventuel ajustement de la dose de rilpivirine est recommandée en cas de co-administration avec Aptivus/ritonavir.
<b>Inhibiteurs de protéase (IPs)</b>		
Conformément aux recommandations de traitement en vigueur, une double thérapie par des inhibiteurs de protéase n'est généralement pas recommandée.		
<b>Amprénavir/ritonavir</b> 600/100 mg deux fois par jour	Amprénavir $C_{max}$ ↓ 39 % Amprénavir ASC ↓ 44 % Amprénavir $C_{min}$ ↓ 55 %  La pertinence clinique de cette réduction des concentrations de l'amprénavir n'a pas été établie.  Mécanisme inconnu	L'utilisation concomitante d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, et d'amprénavir/ritonavir n'est pas recommandée. Néanmoins, si l'association est considérée comme nécessaire, un suivi des concentrations plasmatiques de l'amprénavir est fortement recommandé (voir rubrique 4.4).
<b>Atazanavir/ritonavir</b> 300/100 mg une fois par jour (TPV/r 500/100 mg deux fois par jour)	Atazanavir $C_{max}$ ↓ 57 % Atazanavir ASC ↓ 68 % Atazanavir $C_{min}$ ↓ 81 %  Mécanisme inconnu  Tipranavir $C_{max}$ ↑ 8 % Tipranavir ASC ↑ 20 % Tipranavir $C_{min}$ ↑ 75 %	L'utilisation concomitante d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, et d'atazanavir/ritonavir n'est pas recommandée. Néanmoins, si l'association est considérée comme nécessaire, une surveillance étroite de la sécurité d'emploi du tipranavir et un suivi des concentrations plasmatiques de l'atazanavir sont fortement recommandés (voir rubrique 4.4).

	Inhibition du CYP 3A4 par atazanavir/ritonavir et induction par tipranavir/r.	
<b>Lopinavir/ritonavir</b> 400/100 mg deux fois par jour	Lopinavir $C_{max}$ ↓ 47 % Lopinavir ASC ↓ 55 % Lopinavir $C_{min}$ ↓ 70 %  La pertinence clinique de cette réduction des concentrations de lopinavir n'a pas été établie.  Mécanisme inconnu	L'utilisation concomitante d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, et de lopinavir/ritonavir n'est pas recommandée. Néanmoins, si l'association est considérée comme nécessaire, un suivi des concentrations plasmatiques du lopinavir est fortement recommandé (voir rubrique 4.4).
<b>Saquinavir/ritonavir</b> 600/100 mg une fois par jour	Saquinavir $C_{max}$ ↓ 70 % Saquinavir ASC ↓ 76 % Saquinavir $C_{min}$ ↓ 82 %  La pertinence clinique de cette réduction des concentrations de saquinavir n'a pas été établie.  Mécanisme inconnu	L'utilisation concomitante d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, et saquinavir/ritonavir n'est pas recommandée. Néanmoins, si l'association est considérée comme nécessaire, un suivi des concentrations plasmatiques du saquinavir est fortement recommandé (voir rubrique 4.4).
<b>Inhibiteurs de protéase autres que ceux listés ci-dessus</b>	Aucune donnée n'est actuellement disponible sur les interactions du tipranavir, associé au ritonavir à faible dose, avec des inhibiteurs de protéase autres que ceux listés ci-dessus.	L'association à Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).
<b>Inhibiteurs de fusion</b>		
<b>Enfuvirtide</b> Aucune étude d'interaction n'a été conduite.	Lors d'études où le tipranavir, co-administré avec le ritonavir à faible dose, était administré avec ou sans enfuvirtide, il a été observé que la $C_{min}$ du tipranavir à l'état d'équilibre des patients recevant l'enfuvirtide était de 45 % supérieure à celle des patients ne recevant pas l'enfuvirtide. Aucune information n'est disponible concernant les paramètres ASC et $C_{max}$ . Au vu des propriétés pharmacocinétiques des médicaments, une interaction pharmacocinétique n'est pas attendue et l'interaction n'a pas été confirmée dans le cadre d'une étude contrôlée d'interaction.	L'impact clinique des données observées, notamment sur le profil de sécurité du tipranavir associé au ritonavir, n'est pas connu. Néanmoins, les données cliniques disponibles des études RESIST n'ont pas suggéré de modification significative du profil de sécurité de l'association tipranavir avec le ritonavir combiné à l'enfuvirtide, en comparaison avec les patients traités par l'association tipranavir avec le ritonavir sans enfuvirtide.

<b>Inhibiteurs de l'intégrase</b>		
<b>Raltégravir</b> 400 mg deux fois par jour	Raltégravir $C_{max}$ ↔ Raltégravir ASC 0-12 ↔ Raltégravir C12h : ↓ 45 %  Malgré une réduction de près de moitié de la C12h, les études cliniques antérieures menées avec cette association n'ont pas mis en évidence d'impact clinique en lien avec cette diminution de la C12h.  Le mécanisme d'action supposé est l'induction de la glucuronosyl transférase par le tipranavir/r.	Aucun ajustement posologique particulier n'est recommandé en cas d'administration concomitante d'Aptivus/ritonavir et de raltégravir 400 mg deux fois par jour. Pour les autres doses de raltégravir, voir le RCP du raltégravir.
<b>Dolutégravir</b> 50 mg une fois par jour	Dolutégravir ↓ ASC ↓ 59 % $C_{max}$ ↓ 47 % $C\tau$ ↓ 76 % (induction des enzymes UGT1A1 et CYP3A)	La dose recommandée de dolutégravir chez l'adulte est de 50 mg deux fois par jour en cas d'administration concomitante de tipranavir/ritonavir. Cette association doit être évitée en cas de résistance à la classe des inhibiteurs de l'intégrase (voir le RCP du dolutégravir).
<b>Stimulant pharmacocinétique</b>		
<b>Cobicistat et produits contenant du cobicistat</b>	Lorsque qu'ils sont co-administrés, l'exposition au tipranavir et au cobicistat est nettement inférieure à celle du tipranavir boosté par une faible dose de ritonavir.	Aptivus/ritonavir ne doit pas être co-administré avec le cobicistat ou des produits contenant du cobicistat.
<b>Antifongiques</b>		
<b>Fluconazole</b> 200 mg une fois par jour (le premier jour) puis 100 mg une fois par jour	Fluconazole ↔  Tipranavir $C_{max}$ ↑ 32 % Tipranavir ASC ↑ 50 % Tipranavir $C_{min}$ ↑ 69 %  Mécanisme inconnu	Aucune adaptation posologique n'est recommandée. L'utilisation de doses de fluconazole supérieures à 200 mg/jour n'est pas recommandée.
<b>Itraconazole</b> <b>Kétoconazole</b> Aucune étude d'interaction n'a été conduite.	Sur la base de considérations théoriques, une augmentation des concentrations d'itraconazole ou de kétoconazole est attendue avec le tipranavir, co-administré avec le ritonavir à faible dose.  Sur la base de considérations théoriques, une augmentation des concentrations de tipranavir ou de ritonavir peut survenir lors de la co-administration avec l'itraconazole ou le kétoconazole.	L'itraconazole ou le kétoconazole doivent être utilisés avec précaution (l'utilisation de doses supérieures à 200 mg/jour n'est pas recommandée).
<b>Voriconazole</b> Aucune étude d'interaction n'a été conduite.	En raison des nombreux systèmes d'isoenzymes CYP impliqués dans le métabolisme du voriconazole, il est difficile de prédire le type	Sur la base de l'interaction connue entre le voriconazole et le ritonavir à faible dose (voir le RCP du voriconazole) la co-administration

	d'interaction avec le tipranavir, co-administré avec le ritonavir à faible dose.	de tipranavir/r et de voriconazole doit être évitée, à moins qu'une évaluation du rapport bénéfice/risque pour le patient ne justifie l'utilisation du voriconazole.
<b>Antigoutteux</b>		
<b>Colchicine</b> Aucune étude d'interaction n'a été conduite.	Sur la base de considérations théoriques, les concentrations de colchicine peuvent augmenter en cas d'administration concomitante avec le tipranavir associé au ritonavir à faible dose, en raison de l'inhibition enzymatique du CYP3A et de la P-gp induite par le tipranavir/ritonavir. Cependant, une diminution des concentrations de la colchicine ne peut être exclue en raison du potentiel d'induction enzymatique du CYP3A et de la P-gp induite par le tipranavir et le ritonavir.  La colchicine est un substrat du CYP3A4 et de la P-gp (transporteur transmembranaire intestinal).	Une diminution de la dose de colchicine ou une interruption du traitement par la colchicine est recommandée chez les patients ayant une fonction rénale ou une fonction hépatique normale si le traitement par Aptivus/ritonavir est nécessaire (voir rubrique 4.4). Chez les patients présentant une insuffisance rénale ou hépatique, la co-administration de la colchicine avec Aptivus/ritonavir est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).
<b>Antibiotiques</b>		
<b>Clarithromycine</b> 500 mg deux fois par jour	Clarithromycine $C_{max}$ ↔ Clarithromycine ASC ↑ 19 % Clarithromycine $C_{min}$ ↑ 68 %  14-hydroxyl-clarithromycine $C_{max}$ ↓ 97 % 14-hydroxyl-clarithromycine ASC ↓ 97 % 14-hydroxyl-clarithromycine $C_{min}$ ↓ 95 %  Tipranavir $C_{max}$ ↑ 40 % Tipranavir ASC ↑ 66 % Tipranavir $C_{min}$ ↑ 100 %  Inhibition du CYP 3A4 par tipranavir/r et inhibition du P-gp (transporteur d'efflux intestinal) par la clarithromycine.	Bien que la modification des paramètres de la clarithromycine ne soit pas considérée cliniquement significative, la réduction de l'ASC du métabolite 14-hydroxylé doit être prise en compte pour le traitement des infections à <i>Haemophilus influenzae</i> , dans lesquelles le métabolite 14-hydroxylé est le plus actif. L'augmentation de la $C_{min}$ de tipranavir peut être cliniquement significative. L'apparition de signes de toxicité de la clarithromycine et de tipranavir doit être étroitement surveillée chez les patients sous clarithromycine à des doses supérieures à 500 mg deux fois par jour. Chez les patients ayant une insuffisance rénale, la réduction de la dose de clarithromycine doit être envisagée (voir le RCP de la clarithromycine et du ritonavir).
<b>Rifabutine</b> 150 mg une fois par jour	Rifabutine $C_{max}$ ↑ 70 % Rifabutine ASC ↑ 190 % Rifabutine $C_{min}$ ↑ 114 %	Des diminutions posologiques de la rifabutine, d'au moins 75 % de la posologie usuelle de 300 mg/jour (c'est à dire 150 mg tous les deux

	<p>25-O-désacétylrifabutine <math>C_{max}</math> ↑ 3,2 fois  25-O-désacétylrifabutine ASC ↑ 21 fois  25-O-désacétylrifabutine <math>C_{min}</math> ↑ 7,8 fois</p> <p>Inhibition du CYP 3A4 par tipranavir/r</p> <p>Aucun changement, cliniquement significatif, des paramètres pharmacocinétiques du tipranavir n'est observé.</p>	<p>jours ou trois fois par semaine) sont recommandées. Les patients recevant de la rifabutine associée à Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, doivent être étroitement suivis en cas d'apparition d'effets indésirables associés au traitement par la rifabutine. Une diminution posologique supplémentaire peut s'avérer nécessaire.</p>
<b>Rifampicine</b>	<p>La co-administration d'inhibiteurs de la protéase avec la rifampicine diminue considérablement les concentrations des inhibiteurs de la protéase. L'utilisation concomitante de tipranavir co-administré avec le ritonavir à faible dose, et de rifampicine, conduirait à des concentrations sous-optimales de tipranavir, ce qui entraînerait une perte de la réponse virologique et une possible résistance au tipranavir.</p>	<p>L'utilisation concomitante d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, et de rifampicine est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).  L'utilisation d'autres agents antimycobactériens tel que la rifabutine doit être envisagée.</p>
<b>Antipaludiques</b>		
<p><b>Halofantrine</b>  <b>Luméfantrine</b>  Aucune étude d'interaction n'a été conduite.</p>	<p>Sur la base de considérations théoriques, une augmentation des concentrations de l'halofantrine et de luméfantrine est attendue avec le tipranavir, co-administré avec le ritonavir à faible dose.</p> <p>Inhibition du CYP 3A4 par tipranavir/r</p>	<p>En raison de leur profil métabolique et du risque inhérent d'apparition de torsades de pointes, l'administration d'halofantrine et de luméfantrine avec Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).</p>
<b>Anticonvulsivants</b>		
<p><b>Carbamazépine</b>  200 mg deux fois par jour</p>	<p>Carbamazépine totale* <math>C_{max}</math> ↑ 13 %  Carbamazépine totale* ASC ↑ 16 %  Carbamazépine totale* <math>C_{min}</math> ↑ 23 %</p> <p>*Carbamazépine totale = somme de carbamazépine et d'époxy-carbamazépine (fractions pharmacologiquement actives).</p> <p>Il n'est pas attendu que l'augmentation des paramètres pharmacocinétiques de la carbamazépine ait des conséquences cliniques.</p>	<p>La carbamazépine doit être utilisée avec prudence en cas d'association avec Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose. De plus fortes doses de carbamazépine (&gt; 200 mg) peuvent entraîner une diminution encore plus importante des concentrations plasmatiques du tipranavir (voir rubrique 4.4).</p>



	<p>Tipranavir <math>C_{\min}</math> ↓ 61 % (par rapport aux contrôles historiques).</p> <p>La diminution des concentrations de tipranavir peut entraîner une diminution de l'efficacité.</p> <p>La carbamazépine induit le CYP3A4.</p>	
<p><b>Phénobarbital</b> <b>Phénytoïne</b> Aucune étude d'interaction n'a été conduite.</p>	<p>Le phénobarbital et la phénytoïne induisent le CYP3A4.</p>	<p>Le phénobarbital et la phénytoïne doivent être utilisés avec prudence en cas d'association avec Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose (voir rubrique 4.4).</p>
<b>Antispasmodiques</b>		
<p><b>Toltérodine</b> Aucune étude d'interaction n'a été conduite.</p>	<p>Sur la base de considérations théoriques, une augmentation des concentrations de la toltérodine est attendue avec le tipranavir, co-administré avec le ritonavir à faible dose.</p> <p>Inhibition du CYP 3A4 et du CYP 2D6 par tipranavir/r.</p>	<p>La co-administration n'est pas recommandée.</p>
<b>Antagonistes des récepteurs de l'endothéline</b>		
<p><b>Bosentan</b></p>	<p>Sur la base de considérations théoriques, les concentrations de bosentan peuvent être augmentées en cas d'administration concomitante avec le tipranavir associé au ritonavir à faible dose.</p> <p>Inhibition du CYP 3A4 par le tipranavir/r.</p>	<p>L'administration concomitante de bosentan et d'Aptivus associé au ritonavir à faible dose n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4).</p>
<b>Inhibiteurs de la HMG-CoA réductase</b>		
<p><b>Atorvastatine</b> 10 mg une fois par jour</p>	<p>Atorvastatine <math>C_{\max}</math> ↑ 8,6 fois Atorvastatine ASC ↑ 9,4 fois Atorvastatine <math>C_{\min}</math> ↑ 5,2 fois</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Inhibition du CYP 3A4 par tipranavir/r.</p>	<p>La co-administration d'atorvastatine et d'Aptivus co-administré avec le ritonavir à faible dose, n'est pas recommandée. L'utilisation d'autres inhibiteurs de l'HMG-CoA réductase doit être envisagée tels que la pravastatine, la fluvastatine ou la rosuvastatine. (voir aussi la rubrique 4.4 et les recommandations pour la rosuvastatine et la pravastatine). Dans les cas où la co-administration est nécessaire, la dose de 10 mg d'atorvastatine par jour ne doit pas être dépassée. Il est recommandé de commencer le traitement par la dose la plus faible et de mettre en place une surveillance clinique attentive (voir rubrique 4.4).</p>

<p><b>Rosuvastatine</b> 10 mg une fois par jour</p>	<p>Rosuvastatine <math>C_{max}</math> ↑ 123 % Rosuvastatine ASC ↑ 37 % Rosuvastatine <math>C_{min}</math> ↑ 6 %</p> <p>Tipranavir ↔</p> <p>Mécanisme inconnu</p>	<p>La co-administration d'Aptivus co-administré avec le ritonavir à faible dose, et de rosuvastatine, doit être initiée avec la plus faible dose de rosuvastatine (5 mg/jour), ajustée en fonction de la réponse au traitement et accompagnée d'une surveillance clinique attentive des symptômes associés à la rosuvastatine comme décrit sur la notice de la rosuvastatine.</p>
<p><b>Pravastatine</b> Aucune étude d'interaction n'a été conduite</p>	<p>Sur la base des similarités d'élimination entre la pravastatine et la rosuvastatine, TPV/r peut augmenter les concentrations plasmatiques de la pravastatine.</p> <p>Mécanisme inconnu</p>	<p>La co-administration d'Aptivus co-administré avec le ritonavir à faible dose, et de pravastatine, doit être initiée avec la plus faible dose de pravastatine (10 mg/jour), ajustée en fonction de la réponse au traitement et accompagnée d'une surveillance clinique attentive des symptômes associés à la pravastatine comme décrit sur la notice de la pravastatine.</p>
<p><b>Simvastatine</b> <b>Lovastatine</b> Aucune étude d'interaction n'a été conduite.</p>	<p>Le métabolisme de la simvastatine et de la lovastatine est fortement dépendant du CYP3A.</p>	<p>L'utilisation concomitante d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, et de simvastatine ou de lovastatine est contre-indiquée en raison du risque accru de myopathie y compris la rhabdomyolyse (voir rubrique 4.3).</p>
<p><b>PRODUITS DE PHYTOTHERAPIE</b></p>		
<p><b>Millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>)</b> Aucune étude d'interaction n'a été conduite.</p>	<p>Les concentrations plasmatiques du tipranavir, peuvent être diminuées par l'utilisation concomitante de préparations phytothérapeutiques à base de millepertuis (<i>Hypericum perforatum</i>) en raison de l'induction des enzymes métaboliques par le millepertuis.</p>	<p>Les préparations phytothérapeutiques à base de millepertuis ne doivent pas être combinées avec Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose. Il est attendu que la co-administration d'Aptivus associé au ritonavir avec le millepertuis diminue considérablement les concentrations de tipranavir et ritonavir, conduisant à des concentrations sous-optimales de tipranavir ce qui peut entraîner une perte de la réponse virologique et une possible résistance au tipranavir.</p>

<b>Bêta-agonistes inhalés</b>		
<b>Salmétérol</b>	<p>L'administration concomitante avec le tipranavir associé au ritonavir à faible dose peut entraîner une augmentation du risque d'effets indésirables cardio-vasculaires associés au salmétérol, y compris un allongement de l'intervalle QT, des palpitations et une tachycardie sinusale.</p> <p>Inhibition du CYP 3A4 par le tipranavir/r.</p>	<p>L'administration concomitante avec Aptivus co-administré avec le ritonavir à faible dose, n'est pas recommandée.</p>
<b>Contraceptifs oraux/oestrogènes</b>		
<p><b>Ethinyl oestradiol</b> 0,035 mg /<b>Noréthindrone</b> 1,0 mg une fois par jour (TPV/r 750/200 mg deux fois par jour)</p>	<p>Ethinyl oestradiol <math>C_{max}</math> ↓ 52 % Ethinyl oestradiol ASC ↓ 43 %</p> <p>Mécanisme inconnu</p> <p>Noréthindrone <math>C_{max}</math> ↔ Noréthindrone ASC ↑ 27 %</p> <p>Tipranavir ↔</p>	<p>L'administration concomitante d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, n'est pas recommandée. D'autres méthodes de contraception alternatives ou complémentaires doivent être utilisées lorsque des contraceptifs oraux à base d'oestrogènes sont co-administrés avec Aptivus, associé au ritonavir à faible dose. Les patientes utilisant des oestrogènes comme traitement hormonal substitutif doivent être suivies pour détecter les signes cliniques d'insuffisance oestrogénique (voir rubriques 4.4 et 4.6).</p>
<b>Inhibiteurs de la phosphodiesterase de type 5 (IPDE5)</b>		
<p><b>Sildénafil</b> <b>Vardénafil</b> Aucune étude d'interaction n'a été conduite.</p>	<p>Il est attendu que la co-administration de tipranavir avec le ritonavir à faible dose et les inhibiteurs de la PDE5 augmente considérablement les concentrations de PDE5 pouvant résulter en une augmentation des effets indésirables liés aux inhibiteurs de la PDE5, incluant hypotension, troubles visuels et priapisme.</p> <p>Inhibition du CYP 3A4 par le tipranavir/r.</p>	<p>Chez les patients recevant Aptivus co-administré avec le ritonavir à faible dose, le sildénafil ou le vardénafil, inhibiteurs de la phosphodiesterase (PDE5), doivent être prescrits avec une précaution particulière.</p> <p>Une posologie sûre et efficace n'a pas été établie en association avec Aptivus co-administré avec le ritonavir à faible dose. Il existe une augmentation potentielle des effets indésirables associés aux IPDE5 (incluant troubles visuels, hypotension, érection prolongée et syncope).</p> <p>L'administration concomitante d'Aptivus/ritonavir et de sildénafil, lorsqu'il est utilisé dans le traitement de l'hypertension artérielle pulmonaire, est contre-indiquée.</p>

<p><b>Tadalafil</b> 10 mg une fois par jour</p>	<p>Tadalafil première-dose <math>C_{max}</math> ↓ 22 % Tadalafil première-dose ASC ↑ 133 %</p> <p>Inhibition et induction du CYP 3A4 par tipranavir/r.</p> <p>Tadalafil à l'état d'équilibre <math>C_{max}</math> ↓ 30 % Tadalafil à l'état d'équilibre ASC ↔</p> <p>Aucun changement, cliniquement significatif, des paramètres pharmacocinétiques du tipranavir n'est observé.</p>	<p>Il est recommandé de prescrire le tadalafil après au moins 7 jours de traitement par Aptivus associé au ritonavir.</p> <p>Une posologie sûre et efficace n'a pas été établie en association avec Aptivus co-administré avec le ritonavir à faible dose. Il existe une augmentation potentielle des effets indésirables associés aux IPDE5 (incluant troubles visuels, hypotension, érection prolongée et syncope).</p>
<b>Analgésiques narcotiques</b>		
<p><b>Méthadone</b> 5 mg une fois par jour</p>	<p>Méthadone <math>C_{max}</math> ↓ 55 % Méthadone ASC ↓ 53 % Méthadone <math>C_{min}</math> ↓ 50 %</p> <p>R-méthadone <math>C_{max}</math> ↓ 46 % R-méthadone ASC ↓ 48 %</p> <p>S-méthadone <math>C_{max}</math> ↓ 62 % S-méthadone ASC ↓ 63 %</p> <p>Mécanisme inconnu</p>	<p>Les patients devront être suivis attentivement pour détecter un syndrome de sevrage aux opiacés. Une augmentation posologique de la méthadone peut s'avérer nécessaire.</p>
<p><b>Mépidine</b> Aucune étude d'interaction n'a été conduite.</p>	<p>Le tipranavir, co-administré avec le ritonavir à faible dose, diminuerait les concentrations de la mépidine et augmenterait les concentrations de son métabolite, la normépidine.</p>	<p>L'augmentation posologique de la mépidine et son utilisation à long terme avec Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, ne sont pas recommandées, en raison de l'augmentation des concentrations de son métabolite, la normépidine, ayant à la fois une activité analgésique et stimulante sur le SNC (par exemple, effets convulsivants).</p>
<p><b>Buprénorphine/Naloxone</b></p>	<p>Buprénorphine ↔ Norbuprénorphine ASC ↓ 79 % Norbuprénorphine <math>C_{max}</math> ↓ 80 % Norbuprénorphine <math>C_{min}</math> ↓ 80 %</p>	<p>En raison de la diminution des concentrations du métabolite actif, la norbuprénorphine, l'association d'Aptivus co-administré avec le ritonavir à faible dose, avec la buprénorphine/naloxone, peut entraîner une diminution de l'efficacité clinique de la buprénorphine. Par conséquent, les patients doivent être surveillés pour détecter un syndrome de sevrage aux opiacés.</p>

<b>Immunosuppresseurs</b>		
<b>Ciclosporine</b> <b>Tacrolimus</b> <b>Sirolimus</b> Aucune étude d'interaction n'a été conduite.	On ne peut pas prévoir les concentrations attendues de ciclosporine, de tacrolimus ou de sirolimus lors de leur co-administration avec le tipranavir, associé au ritonavir à faible dose, en raison de l'effet antagoniste du tipranavir, associé au ritonavir à faible dose, sur le CYP 3A et la P-gp.	Une surveillance plus fréquente des concentrations de ces médicaments est recommandée jusqu'à ce que les concentrations sanguines soient stabilisées.
<b>Anti-thrombotiques</b>		
<b>Warfarine</b> 10 mg une fois par jour	Première-dose de tipranavir/r : S-warfarine $C_{max}$ ↔ S-warfarine AUC ↑ 18 %  tipranavir/r à l'état d'équilibre: S-warfarine $C_{max}$ ↓ 17 % S-warfarine AUC ↓ 12 %  Inhibition du CYP 2C9 avec la première dose de tipranavir/r, puis induction du CYP 2C9 à l'état d'équilibre de tipranavir/r.	Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, combiné à la warfarine, peut être associé à une modification des valeurs de l'INR (« International Normalised Ratio »), et peut altérer l'effet anticoagulant (effet thrombogène) ou augmenter le risque de saignements. Une étroite surveillance clinique et biologique (mesure de l'INR) est recommandée lors de l'association du tipranavir, co-administré avec le ritonavir à faible dose à la warfarine.
<b>Antiacides</b>		
Antiacide à base d'aluminium et de magnésium  Administré une fois par jour	Tipranavir $C_{max}$ ↓ 25 % Tipranavir ASC ↓ 27 %  Mécanisme inconnu	La co-administration d'Aptivus, associé au ritonavir à faible dose, avec les antiacides doit être séparée par un intervalle d'au moins deux heures.
<b>Inhibiteurs de la pompe à protons (IPPs)</b>		
<b>Oméprazole</b> 40 mg une fois par jour	Oméprazole $C_{max}$ ↓ 73 % Oméprazole ASC ↓ 70 %  Des effets similaires ont été observés avec le S-énantiomère, l'ésoméprazole.  Induction du CYP 2C19 par tipranavir/r.  Tipranavir ↔	L'utilisation concomitante d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, et d'oméprazole ou d'ésoméprazole n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Quand la co-administration ne peut être évitée, une augmentation de la dose d'oméprazole ou d'ésoméprazole peut être envisagée sur la base de la réponse clinique au traitement. Aucune donnée n'est disponible pour indiquer si l'ajustement de la dose d'oméprazole ou d'ésoméprazole peut permettre de compenser les effets de l'interaction pharmacocinétique observée. Pour des recommandations sur les doses maximales d'oméprazole ou d'ésoméprazole qui peuvent être administrées, se référer à

		<p>l'information fournie pour ces médicaments.</p> <p>Aucun ajustement posologique de tipranavir associé au ritonavir n'est nécessaire.</p>
<p><b>Lansoprazole</b> <b>Pantoprazole</b> <b>Rabéprazole</b> Aucune étude d'interaction n'a été conduite.</p>	<p>Sur la base des profils métaboliques du tipranavir/r et des inhibiteurs de la pompe à protons, une interaction peut être attendue. En raison de l'inhibition du CYP3A4 et de l'induction du CYP2C19 par tipranavir/r, les concentrations plasmatiques du lansoprazole et du pantoprazole sont difficiles à prédire. Les concentrations plasmatiques du rabéprazole pourraient diminuer en raison de l'induction du CYP2C19 par tipranavir/r.</p>	<p>L'utilisation combinée d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, et des inhibiteurs de la pompe à protons n'est pas recommandée (voir rubrique 4.4). Si la co-administration est jugée inévitable, elle devrait se faire sous étroite surveillance clinique.</p>
<p><b>Antagonistes des récepteurs H2</b></p>		
<p>Aucune étude d'interaction n'a été conduite.</p>	<p>Aucune donnée n'est disponible concernant l'association du tipranavir, co-administré avec le ritonavir à faible dose, avec les antagonistes des récepteurs H2.</p>	<p>Aucun effet sur les concentrations plasmatiques de tipranavir n'est attendu de l'augmentation du pH gastrique résultant du traitement par les antagonistes des récepteurs H2.</p>
<p><b>Antiarythmiques</b></p>		
<p><b>Amiodarone</b> <b>Bépridil</b> <b>Quinidine</b> Aucune étude d'interaction n'a été conduite.</p>	<p>Sur la base de considérations théoriques, une augmentation des concentrations de l'amiodarone, du bépridil et de la quinidine est attendue avec le tipranavir, co-administré avec le ritonavir à faible dose.</p> <p>Inhibition du CYP 3A4 par tipranavir/r.</p>	<p>L'utilisation concomitante d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, et d'amiodarone, de bépridil ou de quinidine est contre-indiquée en raison du risque potentiel d'événements graves et/ou menaçant le pronostic vital (voir rubrique 4.3).</p>
<p><b>Flécaïnide</b> <b>Propafénone</b> <b>Métoprolol</b> (dans l'insuffisance cardiaque) Aucune étude d'interaction n'a été conduite.</p>	<p>Sur la base de considérations théoriques, une augmentation des concentrations de la flécaïnide, propafénone et métoprolol est attendue avec le tipranavir, co-administré avec le ritonavir à faible dose.</p> <p>Inhibition du CYP 2D6 par tipranavir/r.</p>	<p>L'utilisation concomitante d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, et de flécaïnide ou de propafénone ou de métoprolol est contre-indiquée (voir rubrique 4.3).</p>

<b>Antihistaminiques</b>		
<b>Astémizole</b> <b>Terfénadine</b> Aucune étude d'interaction n'a été conduite.	Sur la base de considérations théoriques, une augmentation des concentrations de l'astémizole et du terfénadine est attendue avec le tipranavir, co-administré avec le ritonavir à faible dose.  Inhibition du CYP 3A4 par tipranavir/r.	L'utilisation concomitante d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, et d'astémizole ou de terfénadine est contre-indiquée en raison du risque potentiel d'événements graves et/ou menaçant le pronostic vital (voir rubrique 4.3).
<b>Dérivés de l'ergot de seigle</b>		
<b>Dihydroergotamine</b> <b>Ergonovine</b> <b>Ergotamine</b> <b>Méthylergonovine</b> Aucune étude d'interaction n'a été conduite.	Sur la base de considérations théoriques, une augmentation des concentrations de dihydroergotamine, d'ergonovine, d'ergotamine et de méthylergonovine est attendue avec le tipranavir, co-administré avec le ritonavir à faible dose.  Inhibition du CYP 3A4 par tipranavir/r.	L'utilisation concomitante d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, et de dihydroergotamine, d'ergonovine, d'ergotamine, ou de méthylergonovine est contre-indiquée en raison du risque potentiel d'événements graves et/ou menaçant le pronostic vital (voir rubrique 4.3).
<b>Agents de la motilité gastro-intestinale</b>		
<b>Cisapride</b> Aucune étude d'interaction n'a été conduite.	Sur la base de considérations théoriques, une augmentation des concentrations du cisapride est attendue avec le tipranavir, co-administré avec le ritonavir à faible dose.  Inhibition du CYP 3A4 par tipranavir/r.	L'utilisation concomitante d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, et de cisapride est contre-indiquée en raison du risque potentiel d'événements graves et/ou menaçant le pronostic vital (voir rubrique 4.3).
<b>Antipsychotiques</b>		
<b>Pimozide</b> <b>Sertindole</b> <b>Quétiapine</b> <b>Lurasidone</b> Aucune étude d'interaction n'a été conduite.	Sur la base de considérations théoriques, une augmentation des concentrations du pimozide, du sertindole, de la quétiapine et de la lurasidone est attendue avec le tipranavir, co-administré avec le ritonavir à faible dose.  Inhibition du CYP 3A4 par tipranavir/r.	L'utilisation concomitante d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, et des antipsychotiques tels que le pimozide, le sertindole, la quétiapine ou la lurasidone est contre-indiquée en raison du risque potentiel d'événements graves et/ou menaçant le pronostic vital, y compris le coma (voir rubrique 4.3).

<b>Sédatifs/Hypnotiques</b>		
<p><b>Midazolam</b> 2 mg une fois par jour (iv)</p> <p><b>Midazolam</b> 5 mg une fois par jour (voie orale)</p>	<p>Première dose de tipranavir/r : Midazolam C<sub>max</sub> ↔ Midazolam ASC ↑ 5,1 fois</p> <p>tipranavir/r à l'état d'équilibre : Midazolam C<sub>max</sub> ↓ 13 % Midazolam ASC ↑ 181 %</p> <p>Première dose de tipranavir/r Midazolam C<sub>max</sub> ↑ 5,0 fois Midazolam ASC ↑ 27 fois</p> <p>tipranavir/r à l'état d'équilibre : Midazolam C<sub>max</sub> ↑ 3,7 fois Midazolam ASC ↑ 9,8 fois</p> <p>Le ritonavir est un puissant inhibiteur du CYP3A4 et perturbe de ce fait les médicaments métabolisés par cette enzyme.</p>	<p>L'utilisation concomitante d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, et des sédatifs/hypnotiques tels que le midazolam administré par voie orale est contre-indiquée (voir rubrique 4.3). Lorsqu'Aptivus associé au ritonavir est administré avec le midazolam par voie parentérale, un suivi clinique attentif de l'apparition d'une dépression respiratoire et/ou d'une sédation prolongée doit être instauré, et un ajustement de la dose doit être envisagé.</p>
<p><b>Triazolam</b> Aucune étude d'interaction n'a été conduite.</p>	<p>Sur la base de considérations théoriques, une augmentation des concentrations du triazolam est attendue avec le tipranavir, co-administré avec le ritonavir à faible dose.</p> <p>Inhibition du CYP 3A4 par tipranavir/r.</p>	<p>L'utilisation concomitante d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, et du triazolam est contre-indiquée en raison du risque potentiel d'événements graves et/ou menaçant le pronostic vital (voir rubrique 4.3).</p>
<b>Inhibiteurs nucléosidiques de l'ADN polymérase</b>		
<p><b>Valaciclovir</b> 500 mg en dose unique</p>	<p>La co-administration de valaciclovir et de tipranavir associé au ritonavir à faible dose n'a pas été associée à des effets pharmacocinétiques cliniquement significatifs.</p> <p>Tipranavir ↔ Valaciclovir ↔</p>	<p>Le valaciclovir et Aptivus associé au ritonavir à faible dose ? peuvent être co-administrés sans ajustement de dose.</p>
<b>Antagonistes des récepteurs α1-adrénergiques</b>		
<p><b>Alfuzosine</b></p>	<p>Sur la base de considérations théoriques, l'administration concomitante de tipranavir associé au ritonavir à faible dose et d'alfuzosine conduit à une augmentation des concentrations d'alfuzosine et peut entraîner une hypotension.</p> <p>Inhibition du CYP 3A4 par le tipranavir/r.</p>	<p>L'utilisation concomitante d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, et d'alfuzosine est contre-indiquée.</p>



<b>Autres</b>		
<b>Théophylline</b> Aucune étude d'interaction n'a été conduite.	Sur la base des données de l'étude d'interaction utilisant un cocktail de substrats de CYP où l'ASC de la caféine (substrat du CYP1A2) a été réduite de 43 %, une diminution des concentrations de théophylline est attendue avec le tipranavir associé au ritonavir.  Induction du CYP 1A2 par tipranavir/r	Les concentrations plasmatiques de théophylline doivent être suivies au cours des deux premières semaines de la co-administration avec Aptivus co-administré avec le ritonavir à faible dose, et la dose de théophylline doit être augmentée si nécessaire.
<b>Désipramine</b> Aucune étude d'interaction n'a été conduite.	Une augmentation des concentrations de désipramine est attendue lors de la co-administration avec le tipranavir, associé au ritonavir à faible dose.  Inhibition du CYP 2D6 par tipranavir/r.	Une diminution posologique et une surveillance des concentrations de désipramine sont recommandées.
<b>Digoxine</b> 0,25 mg une fois par jour (iv)	Première dose de tipranavir/r Digoxine C <sub>max</sub> ↔ Digoxine ASC ↔  Tipranavir/r à l'état d'équilibre Digoxine C <sub>max</sub> ↓ 20 % Digoxine ASC ↔	Un suivi des concentrations plasmatiques de digoxine est recommandé jusqu'à obtention de l'état d'équilibre.
<b>Digoxine</b> 0,25 mg une fois par jour (voie orale)	Première dose de tipranavir/r Digoxine C <sub>max</sub> ↑ 93 % Digoxine ASC ↑ 91 %  Inhibition transitoire de la P-gp par tipranavir/r, suivie par l'induction de la P-gp par tipranavir/r à l'état d'équilibre.  Tipranavir/r à l'état d'équilibre Digoxine C <sub>max</sub> ↓ 38 % Digoxine ASC ↔	
<b>Trazodone</b> Étude d'interaction conduite uniquement avec le ritonavir.	Au cours d'une étude de pharmacocinétique conduite chez des volontaires sains, l'utilisation concomitante de ritonavir à faible dose (200 mg deux fois par jour) et d'une dose unique de trazodone a entraîné une augmentation des concentrations plasmatiques de trazodone (ASC augmentée de 2,4 fois). Des effets indésirables (nausées, sensation vertigineuse, hypotension et syncope) ont été observés au cours de cette étude suite à la co-administration de trazodone et de ritonavir. Cependant, il n'est pas connu si l'association tipranavir associé au	L'association doit être utilisée avec prudence, et l'administration d'une plus faible dose de trazodone doit être envisagée.

	ritonavir pourrait entraîner une plus grande augmentation de l'exposition à la trazodone.	
<b>Bupropion</b> 150 mg deux fois par jour	Bupropion $C_{max}$ ↓ 51 % Bupropion ASC ↓ 56 %  Tipranavir ↔  La réduction des concentrations plasmatiques de bupropion est probablement due à l'induction du CYP2B6 et de l'UGT par le RTV.	Si l'association avec le bupropion est jugée inévitable, elle doit être réalisée sous étroite surveillance clinique de l'efficacité du bupropion, sans dépasser la dose recommandée, malgré l'induction métabolique observée.
<b>Lopéramide</b> 16 mg une fois par jour	Lopéramide $C_{max}$ ↓ 61 % Lopéramide ASC ↓ 51 %  Mécanisme inconnu  Tipranavir $C_{max}$ ↔ Tipranavir ASC ↔ Tipranavir $C_{min}$ ↓ 26 %	Une étude d'interaction pharmacodynamique réalisée chez des volontaires sains a démontré que l'administration de lopéramide et d'Aptivus, associé au ritonavir à faible dose, ne provoque aucune modification cliniquement significative de la réponse respiratoire au dioxyde de carbone. La pertinence clinique de la diminution de la concentration plasmatique du lopéramide est inconnue.
<b>Fluticasone propionate</b> Étude d'interaction conduite uniquement avec le ritonavir.	Dans une étude clinique conduite chez des sujets sains au cours de laquelle le ritonavir sous forme de capsules a été administré à la posologie de 100 mg deux fois par jour en association avec 50 µg de propionate de fluticasone par voie nasale (4 fois par jour) pendant sept jours, les concentrations plasmatiques de propionate de fluticasone ont augmenté significativement alors que les taux de cortisol endogène ont diminué d'environ 86 % (intervalle de confiance à 90 % : 82 à 89 %). Des effets plus importants sont attendus lorsque le propionate de fluticasone est inhalé. Des effets systémiques liés à la corticothérapie tels qu'un syndrome de Cushing ou une inhibition de la fonction surrénalienne ont été rapportés chez des patients recevant le ritonavir associé au propionate de fluticasone inhalé ou administré par voie nasale ; ces effets pourraient également survenir avec d'autres corticostéroïdes métabolisés par le CYP450 3A comme le budésonide.	L'administration concomitante d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, et de ces glucocorticoïdes n'est pas recommandée, à moins que le bénéfice attendu pour le patient ne l'emporte sur le risque d'effets systémiques de la corticothérapie (voir rubrique 4.4). Dans ce cas, une réduction des doses de glucocorticoïdes accompagnée d'une surveillance étroite des effets locaux et systémiques devront être envisagées ou le passage à un glucocorticoïde qui n'est pas un substrat du CYP3A4 (par exemple, la béclo méthasone) sera à prévoir. De plus, lors de l'arrêt des glucocorticoïdes, la diminution progressive de la posologie devra être réalisée sur une période plus longue. Les effets d'une exposition systémique élevée du fluticasone sur les concentrations plasmatiques de ritonavir ne sont pas encore connus.

	Il n'est pas connu si la combinaison de tipranavir associé au ritonavir pourrait entraîner une augmentation plus importante de l'exposition au fluticasone.	
--	---	--

#### 4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

##### Contraception chez les hommes et les femmes

Il existe une interaction médicamenteuse entre le tipranavir et les contraceptifs oraux. Par conséquent, une autre méthode de contraception efficace et bien tolérée doit être utilisée pendant le traitement (voir rubrique 4.5).

##### Grossesse

Il n'existe pas de données suffisamment pertinentes concernant l'utilisation du tipranavir chez la femme enceinte. Des études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3). Le risque potentiel en clinique n'est pas connu. Le tipranavir ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice attendu justifie le risque potentiel chez le fœtus.

##### Allaitement

Il est recommandé aux femmes vivant avec le VIH de ne pas allaiter leur nourrisson afin d'éviter la transmission du VIH.

##### Fertilité

Il n'existe pas de données cliniques disponibles sur la fécondité pour le tipranavir. Des études précliniques menées avec le tipranavir n'ont montré aucun effet indésirable sur la fécondité (voir rubrique 5.3).

#### 4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

Une sensation de vertige, une somnolence et une fatigue ont été rapportées chez certains patients. Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines. Les patients présentant une fatigue, une sensation de vertige ou une somnolence doivent éviter les activités potentiellement dangereuses comme la conduite de véhicules ou l'utilisation de machines.

#### 4.8 Effets indésirables

##### Résumé du profil de sécurité d'emploi

Parmi les effets indésirables les plus fréquemment rapportés pour Aptivus on note des troubles gastro-intestinaux tels que diarrhée et nausée ainsi que des hyperlipidémies. Les effets indésirables les plus graves comprennent l'insuffisance hépatique et la toxicité hépatique. La survenue d'hémorragie intracrânienne (HIC) a seulement été observée au cours de la surveillance depuis la commercialisation du médicament (voir rubrique 4.4).

Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, a été associé à des cas de toxicité hépatique significative. Dans les essais cliniques de phase III RESIST, la fréquence des élévations de transaminases a été significativement augmentée dans le bras tipranavir associé au ritonavir par rapport au bras comparateur. Une surveillance étroite est par conséquent nécessaire chez les patients traités avec Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose (voir rubrique 4.4).

Les données actuellement disponibles sur l'utilisation d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, chez les patients co-infectés par l'hépatite B ou C sont limitées. Aptivus doit être utilisé avec prudence chez les patients co-infectés par une hépatite B ou C. Aptivus ne devra être utilisé dans cette population de patients que si le bénéfice attendu l'emporte sur le risque potentiel et si la surveillance clinique et biologique est accrue.

#### Tableau résumé des effets indésirables

L'évaluation des effets indésirables observés au cours des essais cliniques sur le VIH-1 est basée sur les données de tous les essais cliniques de phase II et III chez les adultes traités par une dose de 500 mg de tipranavir associée à 200 mg de ritonavir deux fois par jour (n= 1397). Les effets indésirables sont listés ci-après par classe-organe et fréquence conformément aux catégories suivantes :

Très fréquent ( $\geq 1/10$ ), fréquent ( $\geq 1/100$  à  $< 1/10$ ), peu fréquent ( $\geq 1/1\ 000$  à  $< 1/100$ ), rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ )

Tableau résumant les effets indésirables associés à Aptivus basé sur les essais cliniques et la surveillance depuis la commercialisation :

<b>Affections hématologiques et du système lymphatique</b>	
Peu fréquent	neutropénie, anémie, thrombocytopenie
<b>Affections du système immunitaire</b>	
Peu fréquent	réaction d'hypersensibilité
<b>Troubles du métabolisme et de la nutrition</b>	
Fréquent	hypertriglycémie, hyperlipidémie
Peu fréquent	anorexie, diminution de l'appétit, perte de poids, hyperamylasémie, hypercholestérolémie, diabète, hyperglycémie
Rare	déshydratation
<b>Affections psychiatriques</b>	
Peu fréquent	insomnie, troubles du sommeil
<b>Affections du système nerveux</b>	
Fréquent	céphalée
Peu fréquent	étourdissement, neuropathie périphérique, somnolence
Rare	hémorragie intracrânienne*
<b>Affections respiratoires, thoraciques et médiastinales</b>	
Peu fréquent	dyspnée

<b>Affections gastro-intestinales</b>	
Très fréquent	diarrhée, nausée
Fréquent	vomissement, flatulence, douleur abdominale, distension abdominale, dyspepsie.
Peu fréquent	reflux gastro-oesophagien, pancréatite
Rare	augmentation de la lipase
<b>Affections hépatobiliaires</b>	
Peu fréquent	élévation des enzymes hépatiques (ALAT, ASAT), hépatite cytolytique, test de la fonction hépatique anormal (ALAT, ASAT), hépatite toxique
Rare	insuffisance hépatique (y compris d'évolution fatale), hépatite, stéatose hépatique hyperbilirubinémie
<b>Affections de la peau et du tissu sous-cutané</b>	
Fréquent	rash
Peu fréquent	prurit, exanthème
<b>Affections musculo-squelettiques et systémiques</b>	
Peu fréquent	myalgie, contracture musculaire
<b>Affection du rein et des voies urinaires</b>	
Peu fréquent	insuffisance rénale
<b>Troubles généraux et anomalies au site d'administration</b>	
Fréquent	fatigue
Peu fréquent	pyrexie, syndrome pseudo-grippal, malaise

\*Voir la section « Description de certains effets indésirables », rubrique « Saignements » pour plus d'informations.

#### Description de certains effets indésirables

Les éléments de tolérance clinique suivants (hépatotoxicité, hyperlipidémie, saignements, éruptions cutanées) ont été relevés à une fréquence plus élevée chez les patients traités par tipranavir associé au ritonavir par rapport aux patients traités dans le bras comparateur, lors des essais cliniques RESIST, ou ont été observés au cours de l'administration de tipranavir associé au ritonavir. La significativité clinique de ces observations n'a pas encore été complètement explorée.

#### *Hépatotoxicité*

Après 48 semaines de suivi, la fréquence des anomalies au niveau des ALAT et/ou d'ASAT de grade 3 ou 4 a été plus élevée chez les patients traités par tipranavir associé au ritonavir par rapport aux patients traités dans le bras comparateur (10 % et 3,4 %, respectivement). Des analyses multivariées ont montré que des taux de base d'ALAT ou d'ASAT au dessus d'un Grade 1 DAIDS et une co-infection avec une hépatite B ou C étaient des facteurs de risque de ces élévations. La plupart des patients ont pu continuer le traitement avec le tipranavir associé au ritonavir.

#### *Paramètres métaboliques*

Une augmentation du poids corporel ainsi que des taux de lipides et de glucose sanguins peut survenir au cours d'un traitement antirétroviral (voir rubrique 4.4).

### *Hyperlipidémie*

Des élévations de triglycérides de grade 3 ou 4 sont survenues plus fréquemment dans le bras tipranavir associé au ritonavir par rapport au bras comparateur. À 48 semaines, ces taux étaient de 25,2 % chez les patients du bras tipranavir associé au ritonavir et de 15,6 % dans le bras comparateur.

### *Saignements*

Cet effet indésirable a été identifié depuis la commercialisation d'Aptivus mais n'a pas été observé au cours des essais cliniques contrôlés randomisés (n=6300).

Une tendance à un risque plus élevé de saignements a été observée chez les patients de RESIST recevant le tipranavir associé au ritonavir ; le risque relatif à 24 semaines était de 1,98 (95 % IC = 1,03 ; 3,80). À 48 semaines, le risque relatif a diminué à 1,27 (95 % IC = 0,76 ; 2,12). Il n'y a eu aucun signe d'événements hémorragiques et aucune différence au niveau des paramètres de la coagulation entre les groupes de traitement. Un suivi approfondi est en cours sur la pertinence de ces données.

Des hémorragies intracrâniennes (HIC) fatales et non fatales ont été rapportées chez des patients recevant du tipranavir ; parmi ces patients, nombreux étaient ceux ayant des antécédents médicaux ou recevant simultanément d'autres traitements pouvant être à l'origine de l'HIC ou pouvant y avoir contribué. Cependant, dans certains cas, le rôle du tipranavir ne peut être exclu. Aucune anomalie hématologique ou des paramètres de la coagulation n'a été observée en général chez les patients traités par Aptivus, ni avant la survenue d'une HIC. Par conséquent, la surveillance, en routine, des paramètres de la coagulation, n'est actuellement pas indiquée chez les patients sous Aptivus. Un risque accru d'HIC a déjà été observé chez des patients à un stade avancé de l'infection par le VIH-1/SIDA, patients comparables à ceux traités par Aptivus dans ces essais cliniques.

### *Éruptions cutanées*

Une étude d'interaction entre le tipranavir, co-administré avec le ritonavir à faible dose, et l'éthinylestradiol/noréthindrone conduite chez les femmes, a montré une fréquence élevée d'éruptions cutanées non graves. Dans les essais cliniques RESIST, le risque d'éruption cutanée a été similaire entre les bras tipranavir associé au ritonavir et comparateur (16,3 % versus 12,5 %, respectivement ; voir rubrique 4.4). Aucun cas de syndrome de Stevens-Johnson ni de syndrome de Lyell n'a été rapporté dans le programme de développement clinique du tipranavir.

### *Anomalies biologiques*

Les fréquences des anomalies biologiques cliniquement prononcées (Grade 3 ou 4), rapportées chez au moins 2 % des patients dans les bras tipranavir associé au ritonavir, au cours des essais cliniques de phase III (RESIST-1 et RESIST-2) après 48 semaines correspondaient à une augmentation des ASAT (6,1 %), des ALAT (9,7 %), de l'amylase (6,0 %), du cholestérol (4,2 %), des triglycérides (24,9 %), et une diminution du nombre de globules blancs (5,7 %).

Une augmentation des taux de CPK, des myalgies, des myosites et, rarement, une rhabdomyolyse, ont été rapportés avec les inhibiteurs de protéase, en particulier lors de l'association avec les inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse.

Chez les patients infectés par le VIH et présentant un déficit immunitaire sévère au moment de l'instauration du traitement par association d'antirétroviraux, une réaction inflammatoire à des infections opportunistes asymptomatiques ou résiduelles peut apparaître. Des maladies autoimmunes (comme la maladie de Basedow et l'hépatite auto-immune) ont également été rapportées; cependant, le délai d'apparition décrit est plus variable et ces événements peuvent survenir plusieurs mois après l'instauration du traitement (voir rubrique 4.4). Une réactivation des virus de l'herpès et du zona ont été observées au cours des essais RESIST.

Des cas d'ostéonécrose ont été rapportés, en particulier chez des patients présentant des facteurs de risque connus, un stade avancé de la maladie liée au VIH ou un traitement par association d'antirétroviraux au long cours. Leur fréquence de survenue n'est pas connue (voir rubrique 4.4).

### Population pédiatrique

Dans une étude clinique de recherche de doses, en ouvert, portant sur le tipranavir plus ritonavir (étude 1182.14), 28 enfants âgés de 12 ans et plus ont reçu Aptivus capsules. D'une manière générale, les effets indésirables ont été similaires à ceux observés chez l'adulte, à l'exception des vomissements, des éruptions cutanées et de la pyrexie qui ont été rapportés plus fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte. Les effets indésirables modérés ou sévères les plus fréquemment rapportés au cours de l'analyse à 48 semaines sont présentés ci-dessous.

### **Effets indésirables modérés ou sévères rapportés le plus fréquemment chez les patients pédiatriques âgés de 12 à 18 ans ayant reçu Aptivus capsules (rapportés chez au moins 2 enfants, étude 1182.14, analyses à 48 semaines, Full Analysis Set)**

<b>Nombre total de patients traités (N)</b>	<b>28</b>
<b>Événements [N(%)]</b>	
Vomissements / haut-le-cœur	3 (10,7)
Nausées	2 (7,1)
Douleur abdominale <sup>1</sup>	2 (7,1)
Éruption cutanée <sup>2</sup>	3 (10,7)
Insomnie	2 (7,1)
Augmentation des ALAT	4 (14,3)

1. Comprend douleur abdominale (N = 1) et dyspepsie (N = 1).

2. Le terme éruption cutanée comprend un ou plusieurs des termes préférentiels suivants : éruption cutanée, éruption médicamenteuse, éruption maculeuse, éruption papuleuse, érythème, éruption maculo-papuleuse, éruption prurigineuse et urticaire.

### Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir [Annexe V](#).

## **4.9 Surdosage**

L'expérience de surdosage chez l'homme avec le tipranavir est très limitée. Aucun signe ou symptôme spécifique de surdosage n'est connu. D'une manière générale, le surdosage pourrait se traduire par une augmentation de la fréquence ou de la sévérité des effets indésirables.

Il n'y a pas d'antidote connu au tipranavir en cas de surdosage. Le traitement du surdosage doit comporter des mesures générales de surveillance, telles qu'une surveillance des signes vitaux et de l'état clinique du patient. Si cela est indiqué, l'élimination du tipranavir non absorbé doit être obtenue par vomissement ou lavage gastrique. L'administration de charbon activé peut également être utilisée afin d'aider à l'élimination de la substance non absorbée. Le tipranavir étant fortement lié aux protéines plasmatiques, il est peu probable que la dialyse soit efficace pour une élimination significative de ce médicament.

## **5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES**

### **5.1 Propriétés pharmacodynamiques**

Classe pharmacothérapeutique : antiviraux à usage systémique, antiprotéases, code ATC : J05AE09

#### Mécanisme d'action

Le virus de l'immunodéficience humaine (VIH-1) code pour une aspartyl protéase essentielle pour le clivage et la maturation du précurseur des protéines virales. Le tipranavir est un inhibiteur non

peptidique de la protéase du VIH-1, qui inhibe la réplication virale en empêchant la maturation des particules virales.

#### Activité antivirale *in vitro*

Le tipranavir inhibe la réplication des souches de laboratoire de VIH-1 et des isolats cliniques dans les modèles aigus d'infection des lymphocytes T, avec des concentrations efficaces à 50% (CE<sub>50</sub>) et à 90 % (CE<sub>90</sub>) comprises entre 0,03 - 0,07 µM (18 à 42 ng/ml) et 0,07 - 0,18 µM (42 à 108 ng/ml), respectivement. Le tipranavir a démontré une activité antivirale *in vitro* contre un large panel d'isolats du VIH-1 du groupe M sous type non-B (A, C, D, F, G, H, CRF01 AE, CRF02 AG, CRF12 BF). Les isolats du groupe O et du VIH-2 ont, *in vitro*, une sensibilité réduite au tipranavir, avec des CE<sub>50</sub> comprises entre 0,164-1 µM et 0,233-0,522 µM, respectivement. Les études de liaison aux protéines ont montré une diminution de l'activité antivirale du tipranavir, d'un facteur de 3,75 en moyenne, en présence de sérum humain.

#### Résistance

L'apparition de résistance *in vitro* au tipranavir est un phénomène lent et complexe. En particulier, lors d'une étude de résistance *in vitro*, un isolat du VIH-1 ayant une résistance au tipranavir multipliée par un facteur 87 a été sélectionné au bout de 9 mois et présentait 10 mutations au niveau de la protéase (L10F, I13V, V32I, L33F, M36I, K45I, I54V/T, A71V, V82L et I84V), ainsi qu'une mutation au niveau du site de clivage de la polyprotéine gag CA/P2. Des études de génétique inverse ont montré que la présence d'au moins 6 mutations du gène de la protéase (I13V, V32I, L33F, K45I, V82L, I84V) était nécessaire pour conférer une résistance au tipranavir multipliée par un facteur > 10, alors qu'un génotype présentant la totalité des 10 mutations conferrait une résistance au tipranavir multipliée par un facteur 69. *In vitro*, il existe une corrélation inverse entre le degré de résistance au tipranavir et la capacité de réplication des virus. Des virus recombinants, montrant une résistance au tipranavir multipliée par un facteur ≥ 3 ont un taux de réplication inférieur à 1 % par rapport à celui détecté dans les mêmes conditions, chez le VIH-1 de type sauvage. L'émergence *in vitro* de virus résistants au tipranavir, à partir du VIH-1 de type sauvage, a montré une diminution de la sensibilité aux inhibiteurs de protéase suivants : l'amprénavir, l'atazanavir, l'indinavir, le lopinavir, le nelfinavir et le ritonavir, la sensibilité au saquinavir étant maintenue.

Une série d'analyses de régression multi-variée regroupant toutes les études cliniques, portant sur les génotypes déterminés à l'inclusion et au cours du traitement, a montré que 16 acides aminés ont été associés à la diminution de la sensibilité au tipranavir et/ou à une diminution de la réponse virologique au bout de 48 semaines : 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D et 84V. Les isolats cliniques ayant une sensibilité au tipranavir diminuée d'un facteur ≥ 10, présentaient des mutations associées au tipranavir au nombre de huit ou plus. Lors des essais cliniques de Phase II et de Phase III, les génotypes obtenus en cours de traitement chez 276 patients ont démontré que les principales mutations émergentes sous tipranavir sont L33F/I/V, V82T/L et I84V. L'association de ces trois mutations est généralement nécessaire pour une réduction de la sensibilité. Les mutations en position 82 surviennent selon deux mécanismes : l'un par la mutation 82A pré-existante qui sélectionne la mutation 82T et l'autre par un virus de type sauvage présentant la mutation 82V qui sélectionne la mutation 82L.

#### Résistance croisée

Le tipranavir maintient une activité antivirale significative (résistance 4 fois plus basse) sur la majorité des isolats cliniques du VIH-1, ayant montré après traitement une diminution de la sensibilité aux inhibiteurs de protéase actuellement disponibles, l'amprénavir, l'atazanavir, l'indinavir, le lopinavir, le ritonavir, le nelfinavir et le saquinavir. Chez les virus provenant de patients lourdement pré-traités et ayant reçu de nombreuses inhibiteurs de protéase peptidiques, il est peu fréquent (moins de 2,5 % des isolats testés) d'observer une augmentation de la résistance au tipranavir d'un facteur supérieur à 10.



### Évaluation de l'ECC

L'effet du tipranavir associé au ritonavir à faible dose sur l'intervalle QTcF a été mesuré lors d'une étude au cours de laquelle 81 sujets sains ont reçus deux fois par jour pendant 2,5 jours, les traitements suivants : tipranavir/ritonavir (500/200 mg), tipranavir/ritonavir à une dose supra-thérapeutique (750/200 mg) et placebo/ritonavir (-/200 mg). Après ajustement en fonction des valeurs initiales et du placebo, la modification moyenne maximale du QTcF était de 3,2 ms (limite supérieure de l'IC unilatéral à 95 % : 5,6 ms) pour la dose de 500/200 mg et de 8,3 ms (limite supérieure de l'IC unilatéral à 95 % : 10,8 ms) pour la dose supra-thérapeutique de 750/200 mg. Ainsi, le tipranavir à une dose thérapeutique, associé au ritonavir à faible dose n'a pas prolongé l'intervalle QTc, mais pourrait prolonger l'intervalle QTc à une dose supratherapeutique.

### Données de pharmacodynamie clinique

Cette indication est basée sur les résultats de deux études de phase III, conduites chez des patients adultes hautement pré-traités (ayant reçu précédemment un nombre médian de 12 agents antirétroviraux) et porteurs d'un virus résistant aux inhibiteurs de protéase et sur les résultats d'une étude de phase II évaluant la pharmacocinétique, la sécurité et l'efficacité d'Aptivus chez des patients adolescents âgés de 12 à 18 ans le plus souvent pré-traités.

Les données cliniques suivantes sont issues des analyses à 48 semaines des essais cliniques (RESIST-1 et RESIST-2), mesurant les effets sur le taux plasmatique d'ARN du VIH et le taux de CD4. RESIST-1 et RESIST-2 sont des essais randomisés, ouverts, multicentriques, conduits chez des patients VIH positifs pré-traités par les trois classes d'antirétroviraux. Ces études évaluent le traitement par 500 mg de tipranavir, co-administré avec le ritonavir à faible dose (200 mg ; deux fois par jour), en association avec un traitement de base optimisé (TBO) individuellement et défini pour chaque patient sur la base des tests de résistance génotypique et des antécédents du patient. Le traitement comparateur comportait un IP boosté par le ritonavir (également défini individuellement) en association avec le TBO. L'inhibiteur de protéase boosté par le ritonavir était sélectionné parmi le saquinavir, l'amprénavir, l'indinavir ou le lopinavir/ritonavir.

Tous les patients avaient reçu au préalable au moins deux traitements antirétroviraux contenant un IP et étaient en échec d'un traitement contenant un IP au moment de l'entrée dans l'étude. A l'inclusion, au moins une mutation primaire au niveau du gène de la protéase parmi les mutations 30N, 46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V ou 90M devait être présente, et pas plus de deux mutations au niveau des codons 33, 82, 84 ou 90.

Après la 8<sup>ème</sup> semaine, les patients du bras comparateur présentant une réponse virologique initiale insuffisante, critère défini par le protocole, avaient la possibilité d'arrêter le traitement et de changer pour tipranavir associé au ritonavir dans une étude de suivi à long terme.

Les 1483 patients inclus dans l'analyse primaire avaient une moyenne d'âge de 43 ans (intervalle : 17 à 80 ans), étaient des hommes à 86 %, étaient blancs à 75 %, noirs à 13 % et asiatiques à 1 %. Dans les bras tipranavir et comparateurs, les taux médians de CD4 à l'inclusion étaient de 158 cellules/mm<sup>3</sup> et de 166 cellules/mm<sup>3</sup>, respectivement (intervalles : 1 - 1893 et 1-1184 cellules/mm<sup>3</sup>), les taux plasmatiques médians d'ARN du VIH-1 à l'inclusion étaient de 4,79 log<sub>10</sub> copies/ml et de 4,80 log<sub>10</sub> copies/ml, respectivement (intervalles : 2,34 - 6,52 et 2,01 - 6,76 log<sub>10</sub> copies/ml).

Auparavant, les patients avaient été traités en médiane par 6 INTI, 1 INNTI et 4 IP. Dans les 2 études, un total de 67 % de virus des patients étaient résistants et 22 % étaient potentiellement résistants à l'IP comparateur présélectionné. Au total, 10 % des patients avaient été préalablement traités par enfuvirtide. A l'inclusion, les patients présentaient des isolats du VIH-1 avec une médiane de 16 mutations sur le gène de la protéase, et une médiane de 3 mutations primaires du gène de la protéase parmi D30N, L33F/I, V46I/L, G48V, I50V, V82A/F/T/L, I84V et L90M. Concernant les mutations au niveau des codons 33, 82, 84 et 90, environ 4 % des patients ne présentaient aucune de ces mutations, 24 % avaient des mutations au niveau des codons 82 (moins de 1 % avaient la mutation V82L) et 90, 18 % avaient des mutations au niveau des codons 84 et 90 et 53 % avaient au moins une mutation clé au niveau du codon 90. Un patient dans le bras tipranavir présentait les 4 mutations. De plus, la

majorité des participants avaient des mutations associées à la résistance aux INTI et aux INNTI. La sensibilité phénotypique à l'inclusion a été évaluée par des prélèvements à l'inclusion chez 454 patients. Il y avait une diminution moyenne de la sensibilité des virus par rapport au virus sauvage d'un facteur 2 pour le tipranavir, d'un facteur 12 pour l'amprénavir, d'un facteur 55 pour l'atazanavir, d'un facteur 41 pour l'indinavir, d'un facteur 87 pour le lopinavir, d'un facteur 41 pour le nelfinavir, d'un facteur 195 pour le ritonavir et d'un facteur 20 pour le saquinavir.

À 48 semaines, le critère de réponse combinée au traitement (critère composite défini par le pourcentage de patients présentant une diminution confirmée  $\geq$  à 1 log de l'ARN du VIH-1 par rapport à l'inclusion et sans manifestation d'échec au traitement) pour les 2 études était de 34 % dans le bras tipranavir associé au ritonavir et de 15 % dans le bras comparateur. La réponse au traitement est présentée dans le tableau ci-dessous pour l'ensemble de la population (selon l'utilisation d'enfuvirtide ou non), et est détaillée par strate d'IP pour le sous-groupe de patients ayant génotypiquement des souches résistantes.

**Réponse au traitement\* à 48 semaines (résultats compilés des essais RESIST-1 et RESIST-2 chez les patients pré-traités)**

Essai RESIST	Tipranavir /RTV		IPC/RTV**		Valeur du p
	n (%)	N	n (%)	N	
<b>Population totale</b>					
FAS	255 (34,2)	746	114 (15,5)	737	< 0,0001
PP	171 (37,7)	454	74 (17,1)	432	< 0,0001
- avec ENF (FAS)	85 (50,0)	170	28 (20,7)	135	< 0,0001
- sans ENF (FAS)	170 (29,5)	576	86 (14,3)	602	< 0,0001
<b>Génotypiquement résistant</b>					
<b>LPV/rtv</b>					
FAS	66 (28,9)	228	23 (9,5)	242	< 0,0001
PP	47 (32,2)	146	13 (9,1)	143	< 0,0001
<b>APV/rtv</b>					
FAS	50 (33,3)	150	22 (14,9)	148	< 0,0001
PP	38 (39,2)	97	17 (18,3)	93	0,0010
<b>SQV/rtv</b>					
FAS	22 (30,6)	72	5 (7,0)	71	< 0,0001
PP	11 (28,2)	39	2 (5,7)	35	0,0650
<b>IDV/rtv</b>					
FAS	6 (46,2)	13	1 (5,3)	19	0,0026
PP	3 (50,0)	6	1 (7,1)	14	0,0650

\* Critère composite défini comme les patients présentant une diminution confirmée  $\geq$  à 1 log de l'ARN du VIH-1 par rapport à l'inclusion, et sans manifestation d'échec au traitement

\*\* Comparateur IP/RTV : LPV/r 400 mg/100 mg deux fois par jour (n = 358), IDV/r 800 mg/100 mg deux fois par jour (n = 23), SQV/r 1000 mg/100 mg deux fois par jour ou 800 mg/200 mg deux fois par jour (n = 162), APV/r 600 mg/100 mg deux fois par jour (n = 194)

ENF Enfuvirtide ; FAS Full Analysis Set ; PP Per Protocol ; APV/rtv Amprenavir/ritonavir ; IDV/rtv Indinavir/ritonavir ; LPV/rtv Lopinavir/ritonavir ; SQV/rtv Saquinavir/ritonavir.

À 48 semaines, le délai médian combiné d'échec au traitement pour les deux études était de 115 jours dans le bras tipranavir associé au ritonavir et de 0 jours dans le bras comparateur (aucune réponse au traitement était associée au jour 0).

Après 48 semaines de traitement, le pourcentage de patients ayant un ARN du VIH-1 < 400 copies/ml était respectivement de 30 % et de 14 % dans le bras tipranavir associé au ritonavir par rapport au bras comparateur IP/ritonavir, et le pourcentage de patients ayant un ARN du VIH-1 < 50 copies/ml était respectivement de 23 % et de 10 %. Parmi tous les patients randomisés et traités, la variation médiane de l'ARN du VIH-1 entre l'inclusion et la dernière valeur mesurée jusqu'à la 48<sup>ème</sup> semaine, était de -

0,64 log<sub>10</sub> copies/ml chez les patients recevant du tipranavir associé au ritonavir versus -0,22 log<sub>10</sub> copies/ml dans le bras comparateur IP/ritonavir.

Parmi tous les patients randomisés et traités, la variation médiane du taux de CD4+ entre l'inclusion et la dernière valeur mesurée jusqu'à la 48<sup>ème</sup> semaine était de +23 cellules/mm<sup>3</sup> chez les patients recevant du tipranavir associé au ritonavir (N = 740) versus +4 cellules/mm<sup>3</sup> dans le bras comparateur IP/ritonavir (N = 727).

La supériorité du tipranavir, co-administré avec le ritonavir à faible dose, par rapport au bras comparateur inhibiteur de la protéase/ritonavir était observée pour tous les paramètres d'efficacité à 48 semaines. Chez les patients porteurs de souches virales sensibles aux inhibiteurs de protéase du bras comparateur, il n'a pas été montré que le tipranavir était supérieur à ces inhibiteurs de protéase boostés par le ritonavir. Les données de RESIST ont également démontré que la réponse à 48 semaines au traitement par tipranavir, co-administré avec le ritonavir à faible dose, était meilleure lorsque le traitement de base comportait un antirétroviral pour lequel le virus était génotypiquement sensible (par exemple enfuvirtide).

À ce jour, il n'y a pas de résultats provenant d'études contrôlées évaluant l'effet du tipranavir sur la progression clinique du VIH.

#### Population pédiatrique

Les patients pédiatriques infectés par le VIH, âgés de 2 à 18 ans, ont été étudiés dans une étude clinique, randomisée, en ouvert, multicentrique (essai 1182.14). Les patients devaient présenter une charge virale initiale d'ARN du VIH-1 d'au moins 1 500 copies/ml ; ils ont été stratifiés par âge (2 à < 6 ans, 6 à < 12 ans et 12 à 18 ans) et randomisés pour recevoir l'un des deux schémas posologiques de tipranavir associé au ritonavir suivants : dose de 375 mg par m<sup>2</sup>/150 mg par m<sup>2</sup>, ou dose de 290 mg par m<sup>2</sup>/115 mg par m<sup>2</sup>, plus un traitement de fond constitué d'au moins deux antirétroviraux n'appartenant pas à la famille des inhibiteurs de protéase, optimisé par la réalisation initiale d'un test de résistance génotypique. Tous les patients ont reçu initialement Aptivus solution buvable. Les patients qui étaient âgés de 12 ans et plus et qui recevaient la dose maximale de 500 mg/200 mg deux fois par jour pouvaient ensuite changer pour Aptivus capsules au jour 28 de l'étude. L'étude a évalué les propriétés pharmacocinétiques, la sécurité d'emploi et la tolérance, ainsi que les réponses virologiques et immunologiques pendant les 48 semaines.

Il n'y a pas de données disponibles sur l'efficacité et la sécurité d'emploi d'Aptivus capsules chez les enfants âgés de moins de 12 ans. Aptivus capsules et solution buvable n'étant pas bio-équivalents, les résultats obtenus avec la solution buvable ne peuvent être extrapolés aux capsules (voir également la rubrique 5.2). Chez les patients ayant une surface corporelle inférieure à 1,33 m<sup>2</sup>, un ajustement approprié de la dose ne peut pas être effectué avec la forme capsule.

Les caractéristiques initiales et les principaux résultats d'efficacité à 48 semaines pour les patients pédiatriques recevant Aptivus capsules sont présentés dans les tableaux ci-dessous. Les données relatives aux 29 patients ayant changé pour les capsules au cours des 48 premières semaines sont présentées. Compte tenu des limites du schéma de l'étude (notamment, changement non randomisé autorisé sur décision du patient/du clinicien), toute comparaison entre les patients ayant reçu la forme capsule et ceux ayant reçu la solution buvable n'est pas significative.

## Caractéristiques initiales des patients âgés de 12 à 18 ans ayant reçu la forme capsule

Paramètre		Valeur
Nombre de patients		29
Âge médian (ans)		15,1
Sexe	% hommes	48,3 %
Race	% blancs	69,0 %
	% noirs	31,0 %
	% asiatiques	0,0 %
Charge virale initiale de l'ARN du VIH-1 (log <sub>10</sub> copies/ml)	Médiane (Min – Max)	4,6 (3,0 – 6,8)
	% avec charge virale > 100 000 copies/ml	27,6 %
Numération initiale des CD4+ (cellules/mm <sup>3</sup> )	Médiane (Min – Max)	330 (12 – 593)
	% ≤ 200	27,6 %
Pourcentage initial de cellules CD4+	Médiane (Min – Max)	18,5 % (3,1 % – 37,4 %)
ADI*antérieure	% avec Catégorie C	29,2 %
Antécédents thérapeutiques	% déjà traités par un ARV	96,6 %
	Nombre médian d'INTI antérieurs	5
	Nombre médian d'INNTI antérieurs	1
	Nombre médian d'IP antérieurs	3

\* AIDS defining illness (pathologie définissant le SIDA)

## Résultats principaux d'efficacité à 48 semaines chez les patients âgés de 12 à 18 ans ayant reçu la forme capsule

Critère d'évaluation	Résultat
Nombre de patients	29
Critère d'efficacité principal : % avec charge virale < 400	31,0 %
Changement médian par rapport aux valeurs initiales du log <sub>10</sub> ARN VIH-1 (copies/ml)	-0,79
Changement médian par rapport aux valeurs initiales de la numération des lymphocytes CD4+ (cellules/mm <sup>3</sup> )	39
Changement médian par rapport aux valeurs initiales du % de lymphocytes CD4+	3 %

### Analyses de la résistance au tipranavir chez les patients pré-traités

Les taux de réponse au tipranavir associé au ritonavir dans les essais RESIST ont été évalués en fonction du génotype et du phénotype pour le tipranavir à l'inclusion. Les relations entre la sensibilité phénotypique au tipranavir à l'inclusion, les mutations primaires aux IP, les mutations de la protéase aux codons 33, 82, 84 et 90, les mutations associées à la résistance au tipranavir, et la réponse au traitement par tipranavir associé au ritonavir ont été évaluées.

Il est à noter que les patients des essais RESIST avaient à l'inclusion un profil de mutation spécifique, comportant au moins une mutation primaire au niveau du gène de la protéase parmi les codons 30N,

46I, 46L, 48V, 50V, 82A, 82F, 82L, 82T, 84V ou 90M, et pas plus de deux mutations aux codons 33, 82, 84 ou 90.

Les observations suivantes ont été faites :

- *Mutations primaires aux IP*

Des analyses ont été conduites pour évaluer la réponse virologique en fonction du nombre de mutations primaires aux IP (tout changement au niveau des codons de la protéase 30, 32, 36, 46, 47, 48, 50, 53, 54, 82, 84, 88 et 90) présentes à l'inclusion. Les taux de réponse étaient supérieurs dans le bras tipranavir associé au ritonavir par rapport au bras comparateur IP/ritonavir que les patients initient ou pas de l'enfuvirtide. Cependant, certains des patients qui n'ont pas initié un traitement par l'enfuvirtide ont commencé à avoir une perte d'efficacité antivirale entre la semaine 4 et la semaine 8.

- *Mutations de la protéase aux codons 33, 82, 84 et 90*

Une diminution de la réponse virologique a été observée chez les patients dont les souches virales comportaient deux mutations ou plus au niveau des codons 33, 82, 84 ou 90 de la protéase du VIH, et qui n'avaient pas initié un traitement par enfuvirtide.

- *Mutations associées à la résistance au tipranavir*

La réponse virologique au traitement par tipranavir associé au ritonavir a été évaluée à l'aide d'un score de mutation associé au tipranavir basé sur le génotype à l'inclusion des patients des essais RESIST-1 et RESIST-2. Ce score (incluant les 16 acides aminés ayant été associés à une réduction de la sensibilité au tipranavir et/ou à une réduction de la réponse en terme de charge virale : 10V, 13V, 20M/R/V, 33F, 35G, 36I, 43T, 46L, 47V, 54A/M/V, 58E, 69K, 74P, 82L/T, 83D et 84V) a été appliqué aux séquences de la protéase virale à l'inclusion. Une corrélation entre le score de mutation au tipranavir et la réponse au traitement par tipranavir associé au ritonavir à la 48<sup>ème</sup> semaine a été établie.

Ce score a été déterminé à partir des patients sélectionnés dans les essais RESIST qui présentaient des critères d'inclusion spécifiques au niveau des mutations, de ce fait, une extrapolation à une plus large population requiert des précautions.

À la 48<sup>ème</sup> semaine, un pourcentage plus élevé de patients recevant du tipranavir associé au ritonavir a obtenu une réponse au traitement par rapport au comparateur inhibiteur de la protéase/ritonavir, pour presque toutes les combinaisons possibles de mutations de résistance génotypique (voir le tableau ci-dessous).

**Proportion de patients obtenant une réponse au traitement à la 48<sup>ème</sup> semaine (diminution confirmée de la charge virale  $\geq 1 \log_{10}$  copies/ml par rapport à l'inclusion), en fonction du score de mutation au tipranavir à l'inclusion et de l'utilisation d'enfuvirtide chez les patients de RESIST.**

	Initiation d'ENF	Pas d'initiation d'ENF*
Score de mutation au TPV **	TPV/r	TPV/r
0,1	73 %	53 %
2	61 %	33 %
3	75 %	27 %
4	59 %	23 %
$\geq 5$	47 %	13 %
Tous les patients	61 %	29 %

\* Inclus les patients qui n'ont pas reçu d'ENF et ceux qui étaient préalablement traités par ENF et l'ont continué.

\*\* Mutations sur la protéase du VIH aux positions L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D ou I84V  
ENF Enfuvirtide ; TPV/r Tipranavir avec ritonavir

Des diminutions prolongées de l'ARN du VIH-1 jusqu'à la 48<sup>ème</sup> semaine ont été observées principalement chez des patients recevant du tipranavir associé au ritonavir et initiant de l'enfuvirtide. Chez les patients traités par tipranavir associé au ritonavir, n'ayant pas initié l'enfuvirtide, une diminution de la réponse au traitement était observée à la 48<sup>ème</sup> semaine, par rapport aux patients ayant initié l'enfuvirtide (voir le tableau ci-dessous).

**Diminution moyenne de la charge virale à la 48<sup>ème</sup> semaine par rapport à l'inclusion, en fonction du score de mutation au tipranavir à l'inclusion et de l'utilisation d'enfuvirtide chez les patients de RESIST.**

	Initiation d'ENF	Pas d'initiation d'ENF*
Score de mutation au TPV **	TPV/r	TPV/r
0,1	-2,3	-1,6
2	-2,1	-1,1
3	-2,4	-0,9
4	-1,7	-0,8
≥ 5	-1,9	-0,6
Tous les patients	-2,0	-1,0

\* Inclus les patients qui n'ont pas reçu d'ENF et ceux qui étaient préalablement traités par ENF et l'ont continué.

\*\* Mutations sur la protéase du VIH aux positions L10V, I13V, K20M/R/V, L33F, E35G, M36I, K43T, M46L, I47V, I54A/M/V, 58E, H69K, T74P, V82L/T, N83D ou I84V.  
ENF Enfuvirtide ; TPV/r Tipranavir avec ritonavir

- *Résistance phénotypique au tipranavir*

La réduction de la sensibilité phénotypique au tipranavir des isolats est corrélée à la diminution de la réponse virologique. Les isolats avec un score phénotypique compris entre > 0 et 3 sont considérés comme sensibles ; les isolats avec un score compris entre > 3 et 10 ont une sensibilité diminuée ; les isolats avec un score > 10 sont résistants.

Les conclusions concernant la pertinence de mutations ou de profils de mutation particuliers sont susceptibles de modifications sur la base de données additionnelles ; il est recommandé de toujours consulter les systèmes d'interprétation actualisés lors de l'analyse des résultats des tests de résistance.

## 5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Afin d'obtenir des concentrations plasmatiques efficaces de tipranavir et un traitement quotidien en deux prises par jour, la co-administration de tipranavir avec le ritonavir à faible dose deux fois par jour est indispensable (voir rubrique 4.2). Le ritonavir agit par inhibition de l'iso-enzyme CYP3A4 du cytochrome P450 hépatique, de la pompe d'efflux P-glycoprotéine (P-gp) intestinale et peut-être également de l'iso-enzyme CYP3A4 du cytochrome P450 intestinal. Comme il a été démontré lors d'une étude d'escalade de doses conduite chez 113 volontaires sains hommes et femmes VIH-négatifs, le ritonavir augmente l'ASC<sub>0-12h</sub>, la C<sub>max</sub> et la C<sub>min</sub> et diminue la clairance du tipranavir. La dose de 500 mg de tipranavir, co-administrée avec le ritonavir à faible dose (200 mg ; deux fois par jour), a été associée à une augmentation de 29 fois la moyenne géométrique des taux plasmatiques résiduels matinaux moyens à l'état d'équilibre, par rapport au tipranavir 500 mg deux fois par jour, sans le ritonavir.

### Absorption

L'absorption du tipranavir chez l'homme est limitée bien qu'elle n'ait pas encore été quantifiée de façon absolue. Le tipranavir est un substrat de la P-gp, un faible inhibiteur de la P-gp et semble être également un puissant inducteur de la P-gp. Des données suggèrent que, bien que le ritonavir soit un inhibiteur de la P-gp, l'effet résultant d'Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, à la dose de traitement proposée à l'état d'équilibre, est l'induction de la P-gp. Les concentrations plasmatiques maximales sont atteintes 1 à 5 heures après l'administration de la dose, selon la posologie utilisée. Avec des doses répétées, les concentrations plasmatiques du tipranavir sont inférieures à celles prédites par les données obtenues lors d'une administration unique, probablement en raison de l'induction des enzymes hépatiques. L'état d'équilibre est atteint chez la plupart des sujets après 7 jours de traitement. La pharmacocinétique du tipranavir, co-administré avec du ritonavir à faible dose, est linéaire à l'état d'équilibre.

L'administration concomitante de 500 mg d'Aptivus capsules deux fois par jour et de 200 mg de ritonavir deux fois par jour pendant 2 à 4 semaines, sans restriction alimentaire, a entraîné une concentration plasmatique maximale de tipranavir (C<sub>max</sub>) moyenne de 94,8 ± 22,8 µM chez les femmes (n = 14) et de 77,6 ± 16,6 µM chez les hommes (n = 106), apparaissant environ 3 heures après l'administration. La concentration plasmatique résiduelle moyenne à l'état d'équilibre avant la prise du matin était de 41,6 ± 24,3 µM chez les femmes et de 35,6 ± 16,7 µM chez les hommes. L'ASC du tipranavir après un intervalle de 12 heures suivant l'administration a été en moyenne de 851 ± 309 µM·h (CL=1,15 l/h) chez les femmes, et de 710 ± 207 µM·h (CL=1,27 l/h) chez les hommes. La demi-vie moyenne a été de 5,5 heures (chez les femmes) ou 6,0 heures (chez les hommes).

### Effets de la nourriture sur l'absorption orale

La nourriture améliore la tolérance du tipranavir associé au ritonavir. Par conséquent, Aptivus, co-administré avec le ritonavir à faible dose, doit être administré en présence de nourriture.

L'absorption du tipranavir, co-administré avec le ritonavir à faible dose, est diminuée en présence d'anti-acides (voir rubrique 4.5).

### Distribution

Le tipranavir est fortement lié aux protéines plasmatiques (> 99,9 %). D'après les prélèvements cliniques obtenus chez des volontaires sains et des patients VIH-1 positifs ayant reçu le tipranavir sans le ritonavir, la fraction plasmatique moyenne de tipranavir non lié a été comparable dans les deux populations (volontaires sains : 0,015 % ± 0,006 % ; sujets VIH-positifs : 0,019 % ± 0,076 %). Les concentrations plasmatiques totales de tipranavir de ces échantillons étaient comprises entre 9 et 82 µM. La fraction non liée de tipranavir semblait indépendante de la concentration totale du médicament dans cette zone de concentrations.

Aucune étude n'a été effectuée chez l'homme pour déterminer la distribution du tipranavir dans le LCR ou le sperme.

### Biotransformation

Les études de métabolisme *in vitro* effectuées sur des microsomes hépatiques humains ont indiqué que l'iso-enzyme CYP3A4 constitue l'isoforme CYP prédominante impliquée dans le métabolisme du tipranavir.

La clairance orale du tipranavir a diminué après l'addition de ritonavir, ce qui peut correspondre à une diminution de la clairance de premier passage de la substance au niveau gastrointestinal et/ou hépatique.

En présence de ritonavir à faible dose, le métabolisme du tipranavir est minime. Lors d'une étude clinique menée avec du tipranavir marqué au <sup>14</sup>C (500 mg de <sup>14</sup>C-tipranavir avec 200 mg de ritonavir ; deux fois par jour), le tipranavir inchangé a été prédominant et a représenté 98,4 % ou plus de la radioactivité plasmatique circulante totale 3, 8 ou 12 heures après l'administration. Seuls quelques métabolites ont été retrouvés dans le plasma, tous à l'état de traces ( $\leq 0,2$  % de la radioactivité plasmatique). Le tipranavir non métabolisé a également constitué la majorité de la radioactivité retrouvée dans les fèces (79,9 % de la radioactivité fécale). Dans les fèces, le métabolite fécal le plus abondant, correspondant à 4,9 % de la radioactivité retrouvée dans les selles (soit 3,2 % de la dose administrée), était un métabolite hydroxylé du tipranavir. Dans l'urine, le tipranavir inchangé n'a été retrouvé qu'à l'état de traces (0,5 % de la radioactivité urinaire). Le métabolite urinaire le plus abondant, correspondant à 11 % de la radioactivité retrouvée dans l'urine (soit 0,5 % de la dose administrée) était un glucuroconjugué du tipranavir.

### Élimination

L'administration du tipranavir marqué au <sup>14</sup>C chez des sujets (n = 8) ayant reçu l'association 500 mg de tipranavir avec 200 mg de ritonavir deux fois par jour à l'état d'équilibre, a démontré que la majorité de la radioactivité (médiane 82,3 %) se retrouvait au niveau des fèces, alors que seulement une médiane de 4,4 % de la dose radioactive était retrouvée dans l'urine. De plus, la majeure partie de la radioactivité (56 %) était excrétée entre 24 et 96 heures après l'administration. La demi-vie moyenne d'élimination efficace de l'association tipranavir avec ritonavir (500 mg/200 mg deux fois par jour avec un repas léger) chez des volontaires sains (n = 67) et des patients adultes infectés par le VIH (n = 120) a été approximativement de 4,8 et 6,0 heures respectivement, à l'état d'équilibre.

### Populations particulières

Bien que les données actuellement disponibles soient limitées pour permettre une analyse définitive à ce stade, elles suggèrent que le profil pharmacocinétique est inchangé chez les sujets âgés et est comparable entre les races. Par opposition, l'évaluation à l'état d'équilibre des concentrations plasmatiques résiduelles du tipranavir 10-14 heures après la prise, dans les essais RESIST-1 et RESIST-2, démontre que les femmes ont généralement des concentrations de tipranavir plus élevées que les hommes. Après 4 semaines de traitement par Aptivus 500 mg associé à 200 mg de ritonavir (deux fois par jour) la concentration plasmatique résiduelle médiane de tipranavir était de 43,9  $\mu$ M chez les femmes et de 31,1  $\mu$ M chez les hommes. Cette différence des concentrations ne nécessite pas d'ajustement posologique.

### Insuffisance rénale

Les paramètres pharmacocinétiques du tipranavir n'ont pas été étudiés chez les patients présentant une insuffisance rénale. Cependant, la clairance rénale du tipranavir étant négligeable, une diminution de la clairance corporelle totale n'est pas attendue chez les patients présentant une insuffisance rénale.

### Insuffisance hépatique

Dans une étude comparant 9 patients atteints d'insuffisance hépatique légère (Child-Pugh Classe A) et 9 témoins, l'exposition au tipranavir et au ritonavir, administrés en dose unique et en doses répétées, a augmenté chez les insuffisants hépatiques, tout en restant dans l'intervalle observé au cours des études cliniques. Aucun ajustement posologique n'est nécessaire en cas d'insuffisance hépatique légère, mais les patients doivent être étroitement suivis (voir rubriques 4.2 et 4.4).



L'influence d'une insuffisance hépatique modérée (Child-Pugh Classe B) ou sévère (Child-Pugh Classe C) sur la pharmacocinétique du tipranavir ou du ritonavir, après administration en doses répétées, n'a pas encore été étudiée. Le tipranavir est contre-indiqué en cas d'insuffisance hépatique modérée ou sévère (voir rubriques 4.2 et 4.3).

### 5.3 Données de sécurité préclinique

Les études de toxicité chez l'animal ont été conduites avec le tipranavir seul chez la souris, le rat et le chien, et en association avec le ritonavir (3,75:1, m/m) chez le rat et le chien. Les études portant sur l'association du tipranavir et du ritonavir n'ont pas révélé d'effets toxiques supplémentaires comparativement à ceux observés dans les études avec le tipranavir seul.

Chez toutes les espèces étudiées, les effets prédominants de l'administration répétée de tipranavir concernaient le système gastro-intestinal (vomissements, selles molles, diarrhées) et le foie (hypertrophie). Les effets étaient réversibles à l'arrêt du traitement. Les autres modifications observées ont été des hémorragies chez le rat à fortes doses (effet spécifique aux rongeurs). Les hémorragies observées chez le rat ont été associées à une prolongation du temps de prothrombine (TP), du temps de céphaline activée (TCA) et à une diminution de certains facteurs vitamine K dépendants. La co-administration chez le rat de tipranavir avec de la vitamine E sous forme de TPGS (succinate de d-alphatocophérol de polyéthylène glycol 1000) à des doses de 2 322 UI/m<sup>2</sup> et au-delà a entraîné une augmentation significative des modifications des paramètres de la coagulation, des événements hémorragiques et des cas mortels. Il n'a pas été observé d'effet sur les paramètres de la coagulation lors d'études précliniques chez le chien. La co-administration de tipranavir et de vitamine E n'a pas été étudiée chez le chien.

La majorité de ces effets dans les études de toxicité à doses répétées est apparue à des niveaux d'exposition systémique équivalents ou même inférieurs à ceux observés chez l'homme, à la dose recommandée en clinique.

Au cours d'études *in vitro*, il a été montré que le tipranavir inhibait l'agrégation des plaquettes dans un modèle cellulaire *in vitro* utilisant des plaquettes humaines (voir rubrique 4.4) ainsi que la fixation du thromboxane A<sub>2</sub>, à des concentrations comparables à celles observées chez des patients recevant Aptivus associé au ritonavir. Les conséquences cliniques de ces résultats ne sont pas connues.

Dans une étude menée chez le rat avec le tipranavir à des niveaux d'exposition systémiques (ASC) équivalents à l'exposition chez l'homme à la dose recommandée en clinique, aucun effet indésirable sur la reproduction ou la fertilité n'a été observé. À des doses produisant chez la femelle des taux d'exposition systémique similaires ou inférieurs à ceux obtenus chez l'homme, à la dose recommandée en clinique, le tipranavir n'a pas entraîné d'effet tératogène. Chez le rat, à des niveaux d'exposition à tipranavir équivalents à 0,8 fois l'exposition chez l'homme à la dose recommandée en clinique, une toxicité fœtale (diminution de l'ossification du sternum et du poids corporel) a été observée. Dans les études de développement pré- et post-natales chez le rat menées avec le tipranavir, une inhibition de la croissance de la portée a été observée à des doses maternelles toxiques équivalentes à environ 0,8 fois l'exposition chez l'homme.

Des études de carcinogenèse menées avec tipranavir chez la souris et le rat ont révélé un potentiel tumorigène spécifique pour ces espèces, considéré comme sans pertinence clinique. Tipranavir n'a pas présenté de signes de toxicité génétique dans la batterie de tests *in vitro* et *in vivo*.

## 6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

### 6.1 Liste des excipients

#### Contenu de la capsule

Ricinoléate de macroglycérol

Éthanol

Mono/diglycérides d'acide caprylique/caprique  
Propylène glycol  
Eau purifiée  
Trométamol  
Gallate de propyle

#### Enveloppe de la capsule

Gélatine  
Oxyde de fer rouge (E172)  
Propylène glycol  
Eau purifiée  
Mélange spécial de glycérine et de sorbitol (d-sorbitol, 1,4 sorbitan, mannitol et glycérine)  
Dioxyde de titane (E171)

#### Encre d'impression noire

Propylène glycol  
Oxyde de fer noir (E172)  
Acétate phthalate de polyvinyle  
Macrogol  
Hydroxyde d'ammonium

### **6.2 Incompatibilités**

Sans objet.

### **6.3 Durée de conservation**

3 ans.

Conservation en cours d'utilisation : 60 jours (à une température ne dépassant pas 25 °C) après la première ouverture du flacon. Il est conseillé au patient d'inscrire la date d'ouverture du flacon sur l'étiquette et/ou sur l'emballage.

### **6.4 Précautions particulières de conservation**

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).

### **6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur**

Flacon en polyéthylène haute densité (PEHD) munis d'un bouchon obturateur de sécurité (parties externe et interne en polypropylène, avec un joint cartonné/aluminium). Chaque flacon contient 120 capsules molles.

### **6.6 Précautions particulières d'élimination**

Pas d'exigences particulières.

## **7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

**8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/05/315/001

**9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION**

*Date de première autorisation : 25 octobre 2005*

*Date du dernier renouvellement : 19 juin 2015*

**10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>

## **ANNEXE II**

- A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**
- B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**
- C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**
- D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

## **A. FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS**

### Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paris  
France

Le nom et l'adresse du fabricant responsable de la libération du lot concerné doivent figurer sur la notice du médicament.

## **B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION**

Médicament soumis à prescription médicale restreinte (voir Annexe I : Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

## **C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSURs)**

Les exigences relatives à la soumission des PSURs pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

## **D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT**

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis :

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments ;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

**ANNEXE III**  
**ÉTIQUETAGE ET NOTICE**

## **A. ÉTIQUETAGE**

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**BOÎTE/EMBALLAGE EXTÉRIEUR**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Aptivus 250 mg capsules molles  
tipranavir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque capsule molle contient 250 mg de tipranavir

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du ricinoléate de macroglycérol, du sorbitol et de l'éthanol (voir la notice pour plus d'information)

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

120 capsules molles

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.  
Conservation en cours d'utilisation : 60 jours après la première ouverture du flacon (à une température ne dépassant pas 25°C).  
Date de première ouverture du flacon :



**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/05/315/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

Aptivus 250 mg

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

PC  
SN  
NN

**MENTIONS DEVANT FIGURER SUR LE CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**FLACON/CONDITIONNEMENT PRIMAIRE**

**1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT**

Aptivus 250 mg capsules molles  
tipranavir

**2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)**

Chaque capsule molle contient 250 mg de tipranavir

**3. LISTE DES EXCIPIENTS**

Contient du ricinoléate de macroglycérol, du sorbitol et de l'éthanol (voir la notice pour plus d'information)

**4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU**

120 capsules molles

**5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION**

Lire la notice avant utilisation.  
Voie orale

**6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS**

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

**7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE**

**8. DATE DE PÉREMPTION**

EXP

**9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION**

A conserver au réfrigérateur.  
Conservation en cours d'utilisation : 60 jours après la première ouverture du flacon (à une température ne dépassant pas 25°C).  
Date de première ouverture du flacon :

**10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU**

**11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

**12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ**

EU/1/05/315/001

**13. NUMÉRO DU LOT**

Lot

**14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE**

**15. INDICATIONS D'UTILISATION**

**16. INFORMATIONS EN BRAILLE**

**17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D**

**18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS**

**B. NOTICE**

## Notice : information de l'utilisateur

### Aptivus 250 mg capsules molles tipranavir

**Veillez lire attentivement cette notice avant de prendre ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.**

- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin ou votre pharmacien.
- Ce médicament vous a été personnellement prescrit. Ne le donnez pas à d'autres personnes. Il pourrait leur être nocif, même si les signes de leur maladie sont identiques aux vôtres.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.

#### Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que Aptivus et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Aptivus
3. Comment prendre Aptivus
4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?
5. Comment conserver Aptivus
6. Contenu de l'emballage et autres informations

**Si Aptivus a été prescrit pour votre enfant, toute l'information contenue dans cette notice est adressée à votre enfant (dans ce cas veuillez lire "votre enfant" à la place de "vous").**

#### 1. Qu'est-ce que Aptivus et dans quels cas est-il utilisé

Aptivus contient la substance active tipranavir. Il appartient au groupe de médicaments appelés inhibiteurs de protéase et est utilisé dans le traitement de l'infection par le Virus de l'Immunodéficience Humaine (VIH). Il bloque une enzyme appelée protéase qui est impliquée dans la reproduction du VIH. Lorsque l'enzyme est bloquée, le virus ne se reproduit pas normalement, ce qui ralentit l'infection. Vous devez prendre Aptivus simultanément avec :

- du ritonavir à faible dose (ceci aide Aptivus à atteindre une concentration suffisamment élevée dans votre sang)
- d'autres médicaments anti-VIH. Votre médecin, avec vous, déterminera quels autres médicaments vous devez prendre. Son choix dépendra par exemple :
  - des autres traitements que vous avez déjà pris contre le VIH
  - des médicaments auxquels le VIH, par lequel vous êtes infecté, est résistant. Si le VIH présent dans votre sang est résistant à certains médicaments anti-VIH, cela signifie que ces médicaments ne seront pas très efficaces, ou ne le seront pas du tout.

Aptivus est spécifiquement utilisé pour traiter les infections à VIH résistantes à la plupart des autres inhibiteurs de protéase. Avant de commencer le traitement, votre médecin aura prélevé des échantillons sanguins afin de tester la résistance du VIH présent dans votre sang. Ces tests doivent avoir confirmé que le VIH présent dans votre sang est résistant à la plupart des autres inhibiteurs de protéase. Le traitement par Aptivus est alors approprié à votre cas. Vous ne devez pas prendre Aptivus si vous n'avez jamais reçu de traitement antirétroviral, ou si d'autres options de traitement antirétroviral sont disponibles.

Aptivus capsules molles est indiqué chez :

- l'adolescent âgé de 12 ans et plus ayant une surface corporelle d'au moins 1,3 m<sup>2</sup> ou pesant au moins 36 kg
- l'adulte.

## 2. Quelles sont les informations à connaître avant de prendre Aptivus

**Vous devez prendre Aptivus en association avec de faibles doses de ritonavir et d'autres antirétroviraux. Il est donc important que vous ayez aussi des connaissances sur ces produits. Par conséquent, lisez attentivement les notices du ritonavir et des autres antirétroviraux. Si vous avez des questions supplémentaires à propos du ritonavir ou des autres médicaments prescrits, demandez à votre médecin ou à votre pharmacien.**

### Ne prenez jamais Aptivus

- si vous êtes allergique au tipranavir ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament mentionnés dans la rubrique 6.
- si vous avez des troubles hépatiques modérés à sévères. Votre médecin prélèvera un échantillon sanguin pour déterminer comment fonctionne votre foie (votre fonction hépatique). Selon le fonctionnement de votre foie, il sera peut-être nécessaire de retarder ou d'interrompre le traitement par Aptivus.
- si vous prenez actuellement des médicaments contenant :
  - de la rifampicine (utilisée pour traiter la tuberculose)
  - du cisapride (utilisé pour traiter les troubles gastriques)
  - du pimozide ou du sertindole (utilisés pour traiter la schizophrénie)
  - de la quétiapine (utilisée pour traiter la schizophrénie, les troubles bipolaires et les troubles dépressifs majeurs)
  - de la lurasidone (utilisée pour traiter la schizophrénie)
  - du triazolam ou du midazolam administré par voie orale (c'est-à-dire pris par la bouche). Ces médicaments sont utilisés pour traiter l'anxiété ou les troubles du sommeil.
  - des dérivés de l'ergot de seigle (utilisés pour traiter les maux de tête)
  - de l'astémizole ou de la terféndine (utilisés pour traiter les allergies ou le rhume des foins)
  - de la simvastatine ou de la lovastatine (utilisées pour diminuer le taux de cholestérol dans le sang)
  - de l'amiodarone, du bépridil, de la flécaïnide, de la propafénone ou de la quinidine (utilisés pour traiter les troubles cardiaques)
  - du métoprolol (utilisé pour traiter l'insuffisance cardiaque)
  - de l'alfuzosine et du sildénafil (lorsqu'il est utilisé pour traiter une pathologie rare des vaisseaux sanguins caractérisée par une augmentation de la pression dans les artères pulmonaires)
  - de la colchicine (lorsqu'elle est utilisée pour traiter les crises de goutte chez des patients atteints d'une maladie du foie ou des reins).

Ne prenez pas de produits à base de millepertuis (produit de phytothérapie contre la dépression). Cela peut empêcher Aptivus d'agir efficacement.

### Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin ou pharmacien avant de prendre Aptivus.

Informez votre médecin si vous souffrez des maladies suivantes :

- Hémophilie de type A ou B
- Diabète
- Maladie hépatique.

Si vous présentez :

- des enzymes hépatiques élevées
- une hépatite B ou C

vous avez un risque accru de lésions hépatiques sévères et potentiellement fatales en cas de traitement avec Aptivus. Votre médecin surveillera l'état de votre foie par des tests sanguins avant et pendant le

traitement par Aptivus. Si vous souffrez d'une maladie du foie ou d'une hépatite, votre médecin décidera si des examens complémentaires sont à effectuer. Vous devez informer votre médecin immédiatement, si vous remarquez des signes ou des symptômes d'hépatite :

- fièvre
- malaise (sensation de malaise général)
- nausée (embarras gastrique)
- vomissement
- douleur abdominale
- fatigue
- jaunisse (coloration jaune de la peau et du blanc de l'œil).

#### Éruptions cutanées :

Des éruptions cutanées légères à modérées comprenant :

- urticaire
- éruption cutanée avec des petites taches rouges planes ou en relief
- sensibilité au soleil

ont été rapportées chez approximativement un patient sur 10 recevant Aptivus.

Certains patients qui ont développé une éruption cutanée ont également ressenti :

- une douleur ou une raideur articulaire
- une sensation de boule dans la gorge
- des démangeaisons généralisées.

Chez certains patients ayant un stade avancé d'infection par le VIH (SIDA) ainsi que des antécédents d'infection opportuniste, des signes et des symptômes d'inflammation provenant d'une infection préalable peuvent survenir peu de temps après le début du traitement anti-VIH. Ces symptômes seraient dus à une amélioration de la réponse immunitaire de l'organisme, lui permettant de combattre les infections qui pourraient avoir été présentes sans symptôme évident. Si vous remarquez un symptôme d'infection (par exemple fièvre, gonflement des ganglions lymphatiques), veuillez en informer votre médecin immédiatement.

En plus des infections opportunistes, des maladies autoimmunes (maladies qui surviennent lorsque le système immunitaire s'attaque aux cellules saines de l'organisme) peuvent également survenir après le début de votre traitement anti-VIH. Les maladies autoimmunes peuvent survenir plusieurs mois après le début du traitement. Si vous remarquez des symptômes d'infection ou tout autre symptôme comme une faiblesse musculaire, une faiblesse commençant dans les mains et les pieds puis remontant vers le tronc, des palpitations, des tremblements ou une hyperactivité, veuillez en informer votre médecin immédiatement pour voir si un traitement est nécessaire.

Prévenez votre médecin si vous vous évanouissez ou si vous ressentez des battements anormaux du cœur. Aptivus en association avec de faibles doses de ritonavir peut modifier le rythme et l'activité électrique de votre cœur. Ces changements peuvent être vus sur un ECG (électrocardiogramme).

Problèmes osseux : Certains patients prenant un traitement par association d'antirétroviraux peuvent développer une maladie des os appelée ostéonécrose (mort du tissu osseux par manque d'irrigation sanguine de l'os). La durée du traitement par association d'antirétroviraux, l'utilisation de corticoïdes, la consommation d'alcool, une immunosuppression sévère, un indice de masse corporelle élevé, peuvent faire partie des nombreux facteurs de risque de développement de cette maladie. Les signes d'ostéonécrose sont une raideur des articulations, des douleurs (en particulier de la hanche, du genou et de l'épaule) et des difficultés pour se mouvoir. Si vous ressentez l'un de ces symptômes, veuillez en informer votre médecin.

#### **Enfants**

Aptivus capsules molles ne doit pas être administré chez les enfants âgés de moins de 12 ans.

## Sujets âgés

Si vous êtes âgé de plus de 65 ans, votre médecin vous prescrira Aptivus capsules molles avec prudence et surveillera étroitement votre traitement. Tipranavir a été utilisé chez un nombre limité de patients âgés de 65 ans ou plus.

## Autres médicaments et Aptivus

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament, y compris un médicament obtenu sans ordonnance.

**Ceci est très important.** Si vous prenez d'autres médicaments en même temps qu'Aptivus et ritonavir, ceci peut augmenter ou diminuer l'effet de ces médicaments. Ces effets sont appelés interactions médicamenteuses, et peuvent provoquer des effets indésirables graves, ou entraver le traitement des autres pathologies que vous présentez.

### Interactions avec d'autres traitements anti-VIH :

- l'étravirine appartient à une classe de médicaments anti-VIH appelés inhibiteurs non nucléosidiques de la transcriptase inverse (INNTI). La prise d'Aptivus en association avec l'étravirine n'est pas recommandée.
- abacavir et zidovudine. Ces médicaments appartiennent à la famille des médicaments anti-VIH appelés inhibiteurs nucléosidiques de la transcriptase inverse (INTI). Votre médecin vous prescrira de l'abacavir et de la zidovudine seulement si vous ne pouvez pas prendre d'autres INTI.
- didanosine : si vous prenez la didanosine sous forme de comprimés gastro-résistants, vous devez les prendre au moins 2 heures avant ou après Aptivus.
- emtricitabine: Si vous prenez de l'emtricitabine, votre fonction rénale doit être vérifiée avant l'initiation d'Aptivus.
- rilpivirine: si vous prenez de la rilpivirine, votre médecin vous suivra attentivement.
- Inhibiteurs de protéase (IP) : La prise d'Aptivus peut provoquer d'importantes diminutions des concentrations sanguines des autres inhibiteurs de protéase. Par exemple, les concentrations sanguines des inhibiteurs de protéase suivants : amprénavir, atazanavir, lopinavir et saquinavir diminueront.  
La prise d'Aptivus simultanément à l'atazanavir peut entraîner une forte augmentation des concentrations sanguines d'Aptivus et de ritonavir.  
Votre médecin étudiera avec attention s'il convient de vous traiter par Aptivus en association avec les inhibiteurs de protéase.

Les autres médicaments avec lesquels Aptivus peut interagir comprennent :

- contraceptifs oraux / traitement hormonal substitutif (THS) : si vous prenez une pilule contraceptive, vous devez utiliser un autre type ou un type supplémentaire de contraception (par exemple, contraception par une méthode mécanique, comme les préservatifs). D'une façon générale, il n'est pas recommandé de prendre Aptivus, associé au ritonavir, avec des contraceptifs oraux ou des traitements hormonaux substitutifs (THS). Vous devez consulter votre médecin si vous souhaitez continuer à prendre des contraceptifs oraux ou un THS. Si vous utilisez une contraception orale ou un THS, le risque de développer une éruption cutanée est augmenté par la prise d'Aptivus. Si une éruption cutanée apparaît, elle est généralement légère à modérée, mais vous devez la signaler à votre médecin car vous devrez peut-être arrêter temporairement Aptivus ou votre contraceptif oral ou votre THS ;
- carbamazépine, phénobarbital et phénytoïne (utilisés dans le traitement de l'épilepsie). Ces médicaments peuvent diminuer l'efficacité d'Aptivus ;
- sildénafil, vardénafil, tadalafil (médicaments utilisés pour produire ou maintenir une érection). Les effets du sildénafil ou du vardénafil risquent d'être augmentés si vous les prenez avec



Aptivus. Vous devez avoir pris Aptivus pendant au moins 7 jours avant que le tadalafil ne puisse vous être prescrit ;

- oméprazole, ésomeprazole, lansoprazole, pantoprazole, rabéprazole (inhibiteurs de la pompe à protons utilisés pour réduire la production d'acides gastriques) ;
- métronidazole (utilisé pour traiter les infections) ;
- disulfirame (utilisé pour traiter la dépendance à l'alcool)
- buprénorphine / naloxone (médicaments utilisés pour traiter la douleur sévère)
- ciclosporine, tacrolimus, sirolimus (utilisés en prévention des rejets de greffe d'organe (pour affaiblir le système immunitaire))
- warfarine (utilisée pour traiter et prévenir les thromboses)
- digoxine (utilisée pour traiter les arythmies cardiaques et l'insuffisance cardiaque)
- médicaments antifongiques dont le fluconazole, l'itraconazole, le kétoconazole ou le voriconazole

L'utilisation des médicaments suivants n'est pas recommandée :

- fluticasone (utilisé dans le traitement de l'asthme)
- atorvastatine (utilisé pour diminuer le cholestérol sanguin)
- salmétérol (utilisé pour obtenir un contrôle à long terme de l'asthme et une prévention des bronchospasmes dans la BPCO)
- bosentan (utilisé pour traiter l'hypertension artérielle pulmonaire)
- halofantrine ou luméfantrine (utilisées pour traiter le paludisme)
- toltérodine (utilisée pour traiter le syndrome de vessie hyperactive (avec des symptômes de besoin d'uriner fréquemment, de besoin urgent d'uriner ou encore de fuites urinaires incontrôlables (incontinence impérieuse)))
- cobicistat et produits contenant du cobicistat (utilisés pour augmenter l'efficacité des médicaments anti-VIH)

Aptivus peut entraîner une baisse de l'efficacité de certains médicaments, notamment :

- méthadone, mépéridine (péthidine), utilisées comme substituts de la morphine.

Votre médecin pourra augmenter ou diminuer la dose des autres médicaments que vous prenez simultanément à Aptivus. Par exemple :

- rifabutine et clarithromycine (antibiotiques)
- théophylline (utilisée dans le traitement de l'asthme)
- désipramine, trazodone et bupropion (utilisés dans le traitement de la dépression ; bupropion est également utilisé dans le cadre du sevrage tabagique)
- midazolam (administré par injection) ; le midazolam est un sédatif utilisé pour traiter l'anxiété et favoriser le sommeil
- rosuvastatine ou pravastatine (utilisées pour diminuer le taux de cholestérol dans le sang)
- colchicine (lorsqu'elle est utilisée pour traiter les crises de goutte chez les patients ayant des fonctions rénale et hépatique normales)
- raltégravir (utilisé pour traiter l'infection par le VIH)
- dolutégravir (utilisé pour traiter l'infection par le VIH)

Si vous prenez un médicament antiacide à base d'aluminium ou de magnésium (utilisé pour traiter une dyspepsie / un reflux gastro-oesophagien), il convient de respecter un intervalle d'au moins deux heures entre la prise d'Aptivus et de l'antiacide.

Si vous prenez des médicaments tels que des médicaments fluidifiant le sang, ou si vous prenez de la vitamine E, informez-en votre médecin. Votre médecin pourra souhaiter prendre certaines mesures de précaution dans de telles situations.

### **Grossesse, allaitement et fertilité**

Si vous êtes enceinte, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou pharmacien avant de prendre ce médicament. Il n'a pas été établi si Aptivus pouvait être utilisé en toute sécurité pendant la grossesse.

L'allaitement *n'est pas recommandé* chez les femmes vivant avec le VIH, car l'infection par le VIH

peut se transmettre au bébé par l'intermédiaire du lait maternel.

Si vous allaitez ou envisagez d'allaiter, vous **devez en discuter avec** votre médecin **dès que possible**. Voir également la rubrique 2, paragraphe « Contraceptifs oraux / traitement hormonal substitutif (THS) ».

Aptivus contient de très faibles quantités d'alcool (voir la rubrique *Aptivus capsules contient de l'éthanol*).

### **Conduite de véhicules et utilisation de machines**

Certains effets indésirables d'Aptivus peuvent affecter votre aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines (par exemple : vertiges et somnolence). Si vous présentez ces effets, vous ne devez pas conduire de véhicules ou utiliser des machines.

### **Aptivus capsules contient de l'éthanol, du ricinoléate de macroglycérol et du sorbitol (E420)**

Aptivus contient 100 mg d'alcool (éthanol) par capsule. La quantité dans 250 mg de ce médicament (c.-à-d. une capsule) équivaut à moins de 3 ml de bière ou 1 ml de vin. La faible quantité d'alcool contenue dans ce médicament n'est pas susceptible d'entraîner d'effet notable.

Aptivus contient également du ricinoléate de macroglycérol qui peut provoquer des troubles gastriques et des diarrhées.

Ce médicament contient 12,6 mg de sorbitol par capsule.

## **3. Comment prendre Aptivus**

Veillez à toujours prendre ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin. Vérifiez auprès de votre médecin ou pharmacien en cas de doute. Vous devez prendre Aptivus en association au ritonavir.

La dose recommandée pour un adulte ou un adolescent âgé de 12 ans et plus ayant une surface corporelle d'au moins 1,3 m<sup>2</sup> ou pesant au moins 36 kg est de :

- 500 mg (deux capsules de 250 mg) d'Aptivus associé à
- 200 mg (deux capsules de 100 mg) de ritonavir

deux fois par jour, en présence de nourriture.

Voie orale.

Aptivus capsules doit être pris avec de la nourriture. Les capsules doivent être avalées entières et ne doivent pas être ouvertes ni mâchées.

Prenez toujours Aptivus en association à d'autres médicaments antirétroviraux. Vous devrez suivre les instructions indiquées dans les notices fournies avec ces médicaments.

Vous devez poursuivre le traitement par Aptivus aussi longtemps que vous l'indique votre médecin.

### **Si vous avez pris plus d'Aptivus que vous n'auriez dû**

Informez votre médecin dès que possible si vous avez pris plus d'Aptivus que la dose prescrite.

### **Si vous oubliez de prendre Aptivus**

Si vous avez oublié la dose d'Aptivus et/ou ritonavir depuis plus de 5 heures par rapport à l'heure de prise prévue, attendez puis prenez la dose suivante à l'heure de prise habituelle. Si vous avez oublié la dose d'Aptivus et/ou ritonavir depuis moins de 5 heures par rapport à l'heure de prise prévue, prenez immédiatement la dose oubliée, puis prenez la dose suivante à l'heure de prise habituelle.

Ne prenez pas de dose double pour compenser la dose que vous avez oublié de prendre.

### **Si vous arrêtez de prendre Aptivus**

Il a été montré que la prise de toutes les doses aux horaires appropriés :

- augmente considérablement l'efficacité de l'association d'antirétroviraux
- diminue le risque que votre infection par le VIH devienne résistante à votre médicament antirétroviral.

Par conséquent, il est indispensable que vous continuiez à prendre Aptivus conformément aux instructions indiquées ci-dessus. N'interrompez PAS le traitement par Aptivus si votre médecin ne vous a pas dit de le faire.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin ou à votre pharmacien.

### **4. Quels sont les effets indésirables éventuels ?**

Une augmentation du poids ainsi que des taux de lipides et de glucose dans le sang peut survenir au cours d'un traitement contre le VIH. Ces modifications sont en partie dues à une amélioration de votre état de santé et du mode de vie ; concernant l'augmentation des lipides sanguins, celle-ci est parfois liée aux médicaments contre le VIH. Votre médecin procèdera à des examens afin d'évaluer ces changements.

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Il peut être difficile de faire la différence entre :

- les effets indésirables liés à Aptivus
- les effets indésirables liés aux autres médicaments que vous prenez
- les complications de l'infection par le VIH.

Par conséquent, il est primordial que vous signaliez à votre médecin tout changement de votre état de santé.

#### **Effets indésirables graves associés à Aptivus :**

- Anomalies de la fonction hépatique
  - Hépatite et foie « gras »
  - Insuffisance hépatique dont certaines peuvent être fatales
  - Augmentations des taux sanguins de bilirubine (un produit de dégradation de l'hémoglobine)

Informez votre médecin si vous ressentez des symptômes tels que :

- Perte d'appétit
  - Nausées (embarras gastrique)
  - Vomissements et/ou une jaunisse
- qui peuvent évoquer une anomalie de la fonction hépatique.
- Saignement
    - \*Saignement dans le cerveau. Ce type d'hémorragie peut conduire à une incapacité permanente ou au décès, et est survenue chez certains patients traités par Aptivus au cours des études cliniques. Chez la majorité de ces patients, les hémorragies pouvaient avoir d'autres causes. Par exemple, les patients souffraient d'autres pathologies ou recevaient d'autres médicaments ayant pu provoquer l'hémorragie.

#### **Effets indésirables éventuels :**

Très fréquent : peut affecter plus d'1 personne sur 10

- Diarrhée
- Nausées (embarras gastrique)

Fréquent : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 10

- Vomissements
- Douleurs abdominales (mal au ventre)
- Flatulence (émettre des gaz plus souvent)
- Fatigue
- Maux de tête
- Eruptions cutanées d'intensité légère (exemple : urticaire ou petites taches rouges planes ou en relief)
- Elévation du taux de lipides (graisses) dans le sang
- Dyspepsie

Peu fréquent : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 100

- Réduction du nombre de globules blancs et de globules rouges dans le sang
- Diminution du nombre de plaquettes sanguines
- Réactions allergiques
- Diminution de l'appétit
- Diabète
- Augmentation du sucre dans le sang
- Augmentation du taux de cholestérol dans le sang
- Insomnie et autres troubles du sommeil
- Somnolence
- Vertiges
- Engourdissement et/ou fourmillements et/ou douleurs dans les pieds ou les mains
- Difficultés à respirer
- Brûlures d'estomac
- Inflammation du pancréas
- Inflammation de la peau
- Démangeaisons
- Crampes musculaires
- Douleurs musculaires
- Dysfonctionnement du rein
- Symptômes pseudo-grippaux (se sentir malade)
- Fièvre
- Perte de poids
- Augmentation du taux d'amylase (enzyme du pancréas) dans le sang
- Augmentation de l'activité des enzymes du foie
- Hépatite avec lésions des cellules du foie induite par une toxine

Rare : peut affecter jusqu'à 1 personne sur 1000

- Insuffisance hépatique (y compris d'issue fatale)
- Hépatite
- Foie « gras »
- Augmentation des taux sanguins de bilirubine (un produit de dégradation de l'hémoglobine)
- Déshydratation (quand votre corps n'a pas suffisamment d'eau)
- Amaigrissement du visage
- Saignements dans le cerveau \*(voir ci-dessus)
- Augmentation du taux de lipase (enzyme du pancréas) dans le sang

**Informations supplémentaires sur les effets indésirables éventuels relatifs à l'association de traitements antirétroviraux :**

- Saignements
  - Augmentation des saignements. Si vous souffrez d'hémophilie de type A et B, vous pourrez présenter une augmentation des saignements. Ces hémorragies peuvent survenir au niveau de la peau ou des articulations. Si vous présentez une augmentation des saignements, vous devez consulter votre médecin immédiatement.

## Troubles musculaires

Des cas de douleurs musculaires, de sensibilité douloureuse ou de faiblesse musculaire ont été décrits. Ces cas surviennent en particulier lorsqu'Aptivus ou un autre inhibiteur de la protéase est associé à des analogues nucléosidiques. Dans de rares cas, ces troubles musculaires se sont révélés graves, entraînant la destruction des tissus musculaires (rhabdomyolyse).

## **Effets indésirables supplémentaires chez les enfants et les adolescents**

D'une manière générale, les effets indésirables les plus fréquents ont été similaires à ceux décrits chez l'adulte. Les vomissements, les éruptions cutanées et la fièvre ont été observés plus fréquemment chez l'enfant que chez l'adulte.

## **Déclaration des effets secondaires**

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin ou votre pharmacien. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via [le système national de déclaration décrit en Annexe V](#). En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

## **5. Comment conserver Aptivus**

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur le flacon après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

À conserver au réfrigérateur (entre 2°C et 8°C). Une fois le flacon ouvert, le contenu doit être utilisé dans un délai de 60 jours (conservé à une température ne dépassant pas 25°C). Vous devez inscrire la date d'ouverture du flacon sur l'étiquette et/ou sur la boîte.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

## **6. Contenu de l'emballage et autres informations**

### **Ce que contient Aptivus**

- La substance active est le tipranavir. Chaque capsule contient 250 mg de tipranavir.
- Les autres composants sont : ricinoléate de macrogolglycérol, éthanol (alcool), mono/diglycérides d'acide caprylique/caprique, propylène glycol, eau purifiée, trométamol et gallate de propyle. L'enveloppe de la capsule contient de la gélatine, de l'oxyde de fer rouge, du propylène glycol, de l'eau purifiée, un mélange spécial de glycérine et de sorbitol (d-sorbitol, 1,4 sorbitan, mannitol et glycérine) et du dioxyde de titane. L'encre d'impression noire contient du propylène glycol, de l'oxyde de fer noir, de l'acétate phthalate de polyvinyle, du macrogol et de l'hydroxyde d'ammonium.

### **Comment se présente Aptivus et contenu de l'emballage extérieur**

Les capsules d'Aptivus sont de couleur rose, en gélatine molle et de forme allongée avec un texte imprimé à l'encre noire (TPV 250). Chaque capsule d'Aptivus contient 250 mg de tipranavir, substance active. Aptivus est présenté en flacons de 120 capsules.

### **Titulaire de l'Autorisation de mise sur le marché**

Boehringer Ingelheim International GmbH  
Binger Strasse 173

55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

**Fabricant**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co.KG  
Binger Strasse 173  
55216 Ingelheim am Rhein  
Allemagne

ou

Boehringer Ingelheim France  
100-104 avenue de France  
75013 Paris  
France

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

**België/Belgique/Belgien**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**България**

Бьорингер Ингелхайм РЦВ ГмбХ и Ко КГ -  
клон България  
Тел: +359 2 958 79 98

**Česká republika**

Boehringer Ingelheim spol. s r.o.  
Tel: +420 234 655 111

**Danmark**

Boehringer Ingelheim Danmark A/S  
Tlf: +45 39 15 88 88

**Deutschland**

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG  
Tel: +49 (0) 800 77 90 900

**Eesti**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Eesti filiaal  
Tel: +372 612 8000

**Ελλάδα**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**España**

Boehringer Ingelheim España, S.A.  
Tel: +34 93 404 51 00

**France**

Boehringer Ingelheim France S.A.S.  
Tél: +33 3 26 50 45 33

**Hrvatska**

Boehringer Ingelheim Zagreb d.o.o.  
Tel: +385 1 2444 600

**Ireland**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Lietuva**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Lietuvos filialas  
Tel.: +370 5 2595942

**Luxembourg/Luxemburg**

Boehringer Ingelheim SComm  
Tél/Tel: +32 2 773 33 11

**Magyarország**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Magyarországi Fióktelepe  
Tel.: +36 1 299 8900

**Malta**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**Nederland**

Boehringer Ingelheim b.v.  
Tel: +31 (0) 800 22 55 889

**Norge**

Boehringer Ingelheim Norway KS  
Tlf: +47 66 76 13 00

**Österreich**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Tel: +43 1 80 105-7870

**Polska**

Boehringer Ingelheim Sp. zo.o.  
Tel.: +48 22 699 0 699

**Portugal**

Boehringer Ingelheim Portugal, Lda.  
Tel: +351 21 313 53 00

**România**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Viena - Sucursala Bucuresti  
Tel: +40 21 302 2800

**Slovenija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Podružnica Ljubljana  
Tel: +386 1 586 40 00

**Ísland**

Vistor hf.  
Sími: +354 535 7000

**Italia**

Boehringer Ingelheim Italia S.p.A.  
Tel: +39 02 5355 1

**Κύπρος**

Boehringer Ingelheim Ελλάς Μονοπρόσωπη Α.Ε.  
Τηλ: +30 2 10 89 06 300

**Latvija**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
Latvijas filiāle  
Tel: +371 67 240 011

**Slovenská republika**

Boehringer Ingelheim RCV GmbH & Co KG  
organizačná zložka  
Tel: +421 2 5810 1211

**Suomi/Finland**

Boehringer Ingelheim Finland Ky  
Puh/Tel: +358 10 3102 800

**Sverige**

Boehringer Ingelheim AB  
Tel: +46 8 721 21 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Boehringer Ingelheim Ireland Ltd.  
Tel: +353 1 295 9620

**La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est {MM/AAAA}**

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments <http://www.ema.europa.eu/>