

**INFORMATION IMPORTANTE DE PHARMACOVIGILANCE**  
**concernant le risque de survenue d'hémorragies intracrâniennes (HIC) chez des patients**  
**recevant un traitement antirétroviral contenant APTIVUS (tipranavir)**

Reims, le 28 juillet 2006

**Cher Confrère,**

Le laboratoire Boehringer Ingelheim, en accord avec l'Agence Française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), souhaite vous transmettre des informations importantes de pharmacovigilance concernant sa spécialité APTIVUS (tipranavir) 250 mg, capsules molles, un inhibiteur non peptidique de la protéase. 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 lourdement prétraités ayant des virus multi résistants aux inhibiteurs de protéase.

- 14 cas d'hémorragies intracrâniennes (HIC), dont 8 cas fatals, ont été rapportés à Boehringer Ingelheim (BI), parmi les 6840 patients infectés par le VIH-1 recevant APTIVUS au cours des essais cliniques.
- Parmi les patients qui ont présenté une HIC au cours de ces essais cliniques, nombreux étaient ceux ayant des antécédents médicaux (lésions du système nerveux central, traumatisme crânien, neurochirurgie récente, troubles de la coagulation, hypertension ou abus d'alcool) ou recevant simultanément d'autres traitements (anticoagulants, antiagrégants plaquettaire) 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.
- 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 plaquettaires ou les anticoagulants.

Des recherches complémentaires sont en cours.

L'information suivante relative au risque d'HIC a été ajoutée aux rubriques 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) et 4.8 (Effets indésirables) du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) d'APTIVUS. Ces changements de RCP ont été décidés en accord avec le Comité des Médicaments à Usage Humain (CHMP), le Comité Scientifique de l'Agence Européenne du Médicament (EMA), et sont actuellement en attente d'une approbation formelle par la Commission Européenne. Une copie du RCP révisé d'APTIVUS est jointe à cette lettre.

**Rubriques 4.4 (Mises en garde spéciales et précautions particulières d'emploi) et 4.8 (Effets indésirables)**

**Saignements**

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.

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 plaquettaires ou les anticoagulants.

De plus, le libellé préexistant sur le risque de saignements en général, figurant dans la rubrique 4.8 du RCP d'origine, a également été ajouté à la rubrique 4.4, juste avant le libellé ci-dessus relatif au risque d'HIC. Merci de bien vouloir vous référer au RCP joint.

Boehringer Ingelheim, en collaboration avec l'EMA, a également révisé de façon similaire la notice d'APTIVUS destinée aux patients et apportant les informations les plus importantes qu'ils ont besoin de connaître à propos d'APTIVUS. Une copie de cette notice révisée est également jointe à cette lettre, pour votre information.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur le site Internet de l'AFSSAPS, [www.afssaps.sante.fr](http://www.afssaps.sante.fr)).

Le laboratoire Boehringer Ingelheim se tient également à votre disposition pour toute information complémentaire.

Nous vous prions de croire, Cher Confrère, en l'assurance de notre considération la meilleure.