CM Comité de Medicamentos

Antirretroviral inhibidor de la proteasa del VIH. Alta barrera genética, por lo que puede ser útil en casos de multirresistencia grave (>20 mutaciones a IP). Se utiliza en pacientes en los que han fracasado otros tratamientos.

USO CLÍNICO

Tipranavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, está indicado para el tratamiento antirretroviral combinado de la infección por VIH-1 en >12 años con virus resistente a múltiples inhibidores de la proteasa ampliamente pretratados (**A**)*. Solo debe utilizarse como parte de una pauta activa de combinación de antirretrovirales en pacientes sin otras opciones terapéuticas.

Al decidir iniciar el tratamiento con tipranavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, hay que prestar atención especial al historial de tratamiento de cada paciente individualmente y a los patrones de mutaciones asociadas a los distintos medicamentos. El análisis genotípico o fenotípico (cuando estén disponibles) y el historial de tratamiento deben guiar el uso de Aptivus®. Al iniciarse el tratamiento deben considerarse las combinaciones de mutaciones que pueden impactar de forma negativa en la respuesta virológica a Aptivus®, coadministrado con dosis bajas de ritonavir (consultar ficha técnica autorizada).

*Existía una presentación disponible (solución oral) con indicación autorizada para niños entre 2 y 12 años.

DOSIS Y PAUTAS DE ADMINISTRACIÓN

Solución oral*: tratamiento de niños entre 2 y <12 años.

Niños de 2 a <12 años: 375 mg/m^2 de tipranavir junto con 150 mg/m^2 de ritonavir, 2 veces al día (basado en el peso: tipranavir 14 mg/kg + ritonavir 6 mg/kg, cada 12 horas).

Si aparece toxicidad y el virus no es resistente a múltiples inhibidores de proteasa, disminuir la dosis a tipranavir 12 mg/kg (290 mg/m^2) + ritonavir 5 mg/kg (115 mg/m^2), 2 veces al día, sin sobrepasar la dosis de adultos.

Dosis máxima: 500 mg tipranavir/200 mg ritonavir (dosis de adultos).

*Actualmente no comercializada en nuestro país.

Cápsulas: adolescentes ≥12 años y adultos.

Adolescentes ≥12 años y adultos: 500 mg/12 horas junto con ritonavir 200 mg/12 h.

Los pacientes en tratamiento con tipranavir en solución oral deben cambiarse a la formulación en

cápsulas al llegar a la edad de 12 años.

No se ha establecido la seguridad y eficacia de tipranavir en niños <2 años, por lo que no se recomienda la utilización en este grupo de edad.

Tipranavir no se ha estudiado en pacientes pediátricos con insuficiencia hepática o renal. Los datos disponibles en estas poblaciones son referidos a pacientes adultos.

Insuficiencia renal: no es necesario ajuste de dosis.

Insuficiencia hepática: utilizar con precaución en casos de insuficiencia hepática leve (Child-Pugh A). Por ausencia de datos, no se recomienda la utilización en insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh B y C).

Las cápsulas y la solución oral de tipranavir no son bioequivalentes, por lo tanto, no son intercambiables.

La exposición a tipranavir es mayor al administrar la misma dosis en solución oral, en comparación con las cápsulas. Se ha asociado la utilización de la solución oral a un mayor riesgo de reacciones adversas. Los datos clínicos disponibles no sustentan el uso de solución oral en adolescentes o adultos; no se recomienda el cambio de cápsulas a solución oral en estos pacientes.

En pacientes de <12 años, la solución oral es la única opción disponible de tratamiento con tipranavir, ya que no hay datos disponibles sobre eficacia y seguridad con cápsulas en niños <12 años. En el caso de los niños previamente tratados con la solución oral, se recomienda que cambien a las cápsulas al cumplir 12 años de edad, ya que las cápsulas tienen un perfil de seguridad más favorable. Dado que la exposición de las cápsulas es menor, se recomienda que los pacientes pediátricos que cambien de la solución oral a las cápsulas sean estrechamente monitorizados en cuanto a la respuesta virológica del tratamiento antirretroviral.

Tanto la solución oral como las cápsulas, coadministradas con dosis bajas de ritonavir, se deben tomar con alimentos.

CONTRAINDICACIONES

- Alergia al principio activo o a alguno de los excipientes.
- En pacientes con insuficiencia hepática moderada o grave (Child-Pugh clase B o C).
- Tratamiento concomitante con lurasidona, rifamipicina, propafenona, amiodarona, flecainida, quinidina, midazolam por vía oral, derivados ergóticos, colchicina, simvastatina, pimozida, sildenafilo, *Hypericum perforatum* o hierba de San Juan.

PRECAUCIONES

- Se ha asociado tipranavir coadministrado con dosis bajas de ritonavir con casos de toxicidad hepática significativa. La toxicidad sobre el hígado es superior a la descrita con otros inhibidores de la proteasa. El riesgo de reacciones adversas hepáticas graves y potencialmente mortales es mayor en pacientes con hepatitis B o C crónica y tratados con un tratamiento antirretroviral combinado.

- No debe iniciarse tratamiento con niveles de SAT o ALAT previos al tratamiento superiores a 5 veces el límite superior normal. Es necesario monitorizar la función hepática antes de iniciar el tratamiento, a las 2 y 4 semanas, y posteriormente cada 4 semanas hasta las primeras 24 semanas; a partir de entonces, cada 8-12 semanas.
- Se han descrito hemorragias intracraneales fatales y no fatales en pacientes que recibían tipranavir, en la experiencia posterior a la comercialización. Utilizar con precaución en pacientes con mayor riesgo de sangrado, como tras traumatismo, cirugía, en tratamiento con antiagregantes o anticoagulantes o suplementos de vitamina E.
- La molécula de tipranavir contiene un grupo sulfonamida en su estructura. El potencial de sensibilidad cruzada entre tipranavir y otros fármacos del grupo de las sulfonamidas es desconocida. No obstante, se recomienda utilizar con precaución en pacientes alérgicos a las sulfonamidas.
- Al igual que otros inhibidores de la proteasa del VIH, se ha relacionado con la aparición de dislipemias, redistribución de la grasa corporal, nefrolitiasis y diabetes, especialmente a largo plazo. La toxicidad sobre el metabolismo lipídico parece ser mayor que con otros inhibidores de la proteasa.

EFECTOS SECUNDARIOS

- Los efectos adversos más frecuentes fueron náuseas, vómitos, diarrea, dolor abdominal, flatulencia, astenia, cefalea y *rash* cutáneo.
- Hipertrigliceridemia e hipercolesterolemia.
- Aumento de transaminasas.
- En niños, en un 11%, aumento de creatinfosfoquinasa.
- Las reacciones adversas fueron en general similares a las observadas en adultos, con la excepción del vómito, el exantema y la fiebre, que fueron notificados con más frecuencia en niños que en adultos.
- La incidencia de episodios de sangrado (fundamentalmente epistaxis) descrita en ensayos clínicos en pacientes pediátricos fue de un 7,5%.
- Las reacciones adversas más graves incluyen insuficiencia hepática y toxicidad hepática.

INTERACCIONES FARMACOLÓGICAS

- Tipranavir es un sustrato, un inductor y un inhibidor del citocromo P450 CYP3A. Cuando se coadministra con ritonavir hay una inhibición neta de CYP3A. La coadministración de tipranavir y dosis bajas de ritonavir con otros fármacos metabolizados por esta vía puede alterar las concentraciones plasmáticas de tipranavir o de los otros fármacos, lo cual puede alterar sus efectos terapéuticos y adversos.

  El perfil de interacciones de tipranavir, coadministrado con dosis bajas de ritonavir, es complejo y requiere una atención especial.

Administrar con precaución con los siguientes grupos de fármacos:

- Antirretrovirales. El uso de tipranavir puede provocar disminuciones importantes de los niveles en sangre de otros inhibidores de la proteasa de VIH. Por ejemplo, los niveles de los fosamprenavir, atazanavir, indinavir, nelfinavir, lopinavir y saquinavir se verán disminuidos. No

se recomienda la utilización de tipranavir/ritonavir con otros inhibidores de la proteasa.
- Tipranavir también disminuye las concentraciones plasmáticas de análogos de nucleósidos como abacavir y zidovudina.
- Anticoagulantes orales. Por el riesgo incrementado de hemorragia intracraneal, se recomienda monitorizar estrechamente el INR.
- Antiepilépticos: fenobarbital, carbamazepina, fenitoína.
- Tipranavir puede disminuir las concentraciones plasmáticas. Se recomienda monitorizar los niveles plasmáticos y vigilar signos de toxicidad.
- Estatinas. Tipranavir puede aumentar las concentraciones plasmáticas de atorvastatina, aumentando el riesgo de miopatía y rabdomiólisis.
- Antifúngicos azólicos. En base a las interacciones conocidas de voriconazol con dosis bajas de ritonavir, debe evitarse la coadministración. No se recomiendan dosis superiores a 200 mg/día con itraconazol o ketoconazol.
- Antibióticos macrólidos: claritromicina. Durante el tratamiento concomitante, pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de ambos fármacos; deben monitorizarse los signos de toxicidad de claritromicina y tipranavir.
- Antidepresivos: paroxetina, fluoxetina. Pueden aumentar las concentraciones plasmáticas de los antidepresivos, produciendo mayor toxicidad.
- Inmunosupresores. Puede alterar las concentraciones plasmáticas de ciclosporina, tacrolimus, sirolimus. Se recomienda monitorizar niveles y vigilancia estrecha de eficacia/toxicidad de los inmunosupresores.
- Antiácidos. Espaciar la administración 1-2 horas, para evitar interacciones en la de absorción.
- Inhibidores de la bomba de protones (IBP). Las concentraciones plasmáticas de los inhibidores de la bomba de protones podrían disminuir como consecuencia de la inducción del CYP2C19 por tipranavir/ritonavir. No se recomienda el uso concomitante. Si esta asociación fuera imprescindible, debe considerarse un ajuste de dosis del IBP.
- Metadona. Descenso en las concentraciones plasmáticas de metadona. Puede requerir ajuste de dosis. Vigilar signos y síntomas de abstinencia.
- Anticonceptivos orales. La administración con tipranavir/ritonavir puede producir un descenso en las concentraciones plasmáticas de los anticonceptivos hormonales, reduciendo su eficacia. Se recomienda la utilización de método alternativo de barrera. Además, el uso concomitante puede aumentar el riesgo de aparición de *rash* cutáneo.
- Antiarrítmicos. Está contraindicado el uso de dosis bajas de ritonavir con amiodarona, bepridilo o quinidina, flecainida, propafenona o metoprolol.

DATOS FARMACÉUTICOS

Cápsulas blandas de 250 mg:

Excipientes:

- Sorbitol: los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la fructosa no deben tomar este medicamento.
- Aceite de ricino polioxietilenado: puede producir molestias de estómago y diarrea.
- Este medicamento contiene 7% de etanol. Debe tenerse en cuenta en niños, sobre todo en aquellos con enfermedad hepática o epilepsia.

Conservación: antes de la apertura del envase, conservar en nevera (2-8 °C). Una vez se ha abierto el frasco, debe utilizarse su contenido en 60 días (conservado por debajo de 25 °C).

Solución oral 100 mg/ml:

Excipientes:

Contiene 116 IU de vitamina E/ml. La dosis de vitamina E administrada junto con tipranavir es superior a la cantidad diaria recomendada. Para evitar fenómenos de hipervitaminosis, no se debe tomar ningún suplemento adicional de vitamina E.

Conservación: durante el uso, 60 días después de abrir el frasco por primera vez. No conservar a temperatura inferior a 15 °C. No refrigerar o congelar.

Presentaciones comerciales: las presentaciones disponibles en España pueden consultarse *online* en el Centro de Información de Medicamentos de la AEMPS (CIMA), http://www.aemps.gob.es/cima, y en https://www.aeped.es/comite-medicamentos/pediamecum en el enlace "Presentaciones" correspondiente a cada ficha.

BIBLIOGRAFÍA

- Ficha técnica Aptivus®. Centro de Información *online* de Medicamentos de la AEMPS-CIMA [base de datos en Internet]. Madrid, España: Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) [consultado el 20/01/2021]. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/publico/lista.html
- Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Boletín mensual de la AEMPS sobre medicamentos de uso humano. Octubre 2017. Disponible en: https://www.aemps.gob.es/informa/boletines-aemps/boletinMensual/2017/octubre/boletin-octubre-2/
- American Pharmacists Association (ed.). Pediatric and Neonatal Dosage Handbook. 18.ª edición. Hudson (OH): Lexi Comp; 2010.
- Aptivus® Product Information. Administración de Medicamentos y Alimentos de Estados Unidos. Disponible en: https://www.fda.gov/
- Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos (HHS). Panel on Antiretroviral Therapy and Medical Management of HIV-Infected Children: Guidelines for the use of antiretroviral agents in pediatric HIV infection. National Institute of Health. Bethesda, MD. 2011 [consultado el 20/01/2021]. Disponible en: http://aidsinfo.nih.gov
- Mensa J. Guía Terapéutica antimicrobiana. 20.ª edición. Barcelona: Molins del Rei; 2012.
- Micromedex Healthcare® Series [base de datos en Internet]. Greenwood Village, Colorado: Thomson Micromedex Drugdex® System. 1974-2012 [consultado el 13/11/2012]. Disponible en: http://www.thomsonhc.com/home/dispatch
- Tipranavir. Pediatrics Lexi-Drugs Online [base de datos de internet]. Hudson (OH): Lexi-Comp [consultado el 20/01/2021]. Disponible en: https://online.lexi.com/lco/action/home

Fecha de actualización: enero de 2021.

La información disponible en cada una de las fichas del Pediamécum ha sido revisada por el Comité de Medicamentos de la Asociación Española de Pediatría y se sustenta en la

bibliografía citada. Estas fichas no deben sustituir en ningún caso a las aprobadas para cada medicamento por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) o la Agencia Europea del Medicamento (EMA).