

Les Direct Healthcare Professional Communications (DHPC) sont des courriers envoyés aux professionnels de la santé par les firmes pharmaceutiques, afin de les informer de risques potentiels apparus lors de l'utilisation de certains médicaments ainsi que des mesures ou des recommandations pour limiter ces risques. Le but de ce type de communication est d'informer au mieux les professionnels de la santé afin d'améliorer la sécurité d'emploi dans le cadre du bon usage des médicaments. Avant toute diffusion, les firmes doivent soumettre leur projet de DHPC aux autorités compétentes pour approbation.

Ces DHPC sont spécifiquement destinées aux médecins et aux pharmaciens. Les DHPC étant néanmoins accessibles au public, nous demandons aux patients qui auraient des questions après avoir lu ces informations de consulter leur médecin ou leur pharmacien.



Bruxelles, 22 février 2012

**Communication directe à l'attention des professionnels de la santé relative aux interactions médicamenteuses entre le Victrelis® (bocéprévir) et les inhibiteurs de la protéase du VIH boostés par le ritonavir**

Madame, Monsieur, Cher confrère,

En accord avec l'agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency*, EMA) et l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), MSD souhaiterait vous communiquer une nouvelle information concernant les interactions médicamenteuses entre le boceprevir, un inhibiteur de la protéase NS3/4A du virus de l'hépatite C (VHC) utilisé par voie orale et les inhibiteurs de la protéase du VIH boostés par le ritonavir.

**Résumé**

- Une étude pharmacocinétique menée chez des volontaires sains a montré que l'administration concomitante du boceprevir et du ritonavir (rtv) en combinaison avec l'atazanavir, le darunavir ou le lopinavir conduisait aux résultats suivants:
  - Une exposition aux inhibiteurs de la protéase du VIH fortement réduite, avec une valeur moyenne à la vallée diminuée de 49% pour atazanavir/rtv, de 59% pour darunavir/rtv et de 43% pour lopinavir/rtv.
  - Une diminution de l'exposition au boceprevir de 45% avec le lopinavir/rtv et de 32% avec le darunavir/rtv. Cependant, la co-administration avec l'atazanavir/rtv n'a pas considérablement modifié l'exposition au boceprevir.
- D'après ces données pharmacocinétiques, la section 4.5 du Résumé des Caractéristiques de Produit (RCP) du Victrelis® a été mise à jour comme suit:
  - La co-administration de boceprevir avec darunavir/rtv ou lopinavir/rtv n'est pas recommandée
  - La co-administration d'atazanavir/rtv avec boceprevir a conduit à une diminution de l'exposition à l'atazanavir, ce qui peut être associé à une plus faible efficacité et à une perte de contrôle du VIH. Cette co-administration, si elle est jugée nécessaire, doit être étudiée au cas par cas, chez les patients dont la charge virale du VIH a été supprimée et pour lesquels on ne suspecte pas une souche virale résistante aux antirétroviraux administrés. Une surveillance clinique et de laboratoire accrue est justifiée.

- Ces interactions pharmacocinétiques pourraient s'avérer cliniquement significatives pour les patients co-infectés par le VHC et par le VIH dans la mesure où elles seraient susceptibles d'entraîner une réduction de l'efficacité de ces médicaments lorsqu'ils sont co-administrés.
- Les professionnels de la santé doivent discuter ces nouvelles données avec tous les patients actuellement traités par une thérapie associant un inhibiteur de la protéase du VIH et le boceprevir. Ces patients doivent être suivis étroitement, afin de surveiller leur réponse au traitement contre le VHC et de déceler une éventuelle réactivation virologique du VHC et du VIH.
- Ces patients doivent être invités à contacter leur médecin avant d'arrêter tout traitement.
- Il n'y a pas de données concernant les interactions pharmacocinétiques avec d'autres inhibiteurs de la protéase boostés par le ritonavir.

#### **Informations complémentaires relatives aux recommandations à l'attention des professionnels de la santé**

L'étude a été réalisée par MSD à la demande du CHMP. En effet, lors de l'autorisation de mise sur le marché du Victrelis®, seules les données d'interaction avec le ritonavir étaient disponibles ; et elles ne montraient pas d'interaction significative entre les deux molécules. Sur cette base, aucune interaction significative avec les inhibiteurs de la protéase du VIH boostés par le ritonavir n'était attendue. Cependant, cela nécessitait d'être évalué de manière plus approfondie, et ce, par la récolte de données spécifiques aux inhibiteurs de la protéase boostés par le ritonavir.

Par conséquent, une étude pharmacocinétique a été réalisée auprès de 39 volontaires sains, afin d'évaluer les interactions médicamenteuses entre le Victrelis® et les inhibiteurs de la protéase du VIH boostés par le ritonavir.

L'administration concomitante de Victrelis® et de ritonavir en combinaison avec l'atazanavir, le darunavir, ou le lopinavir a entraîné une diminution considérable de l'exposition aux inhibiteurs de la protéase du VIH et au boceprevir.

Ainsi, le Victrelis® a réduit les concentrations moyennes à la vallée de l'atazanavir, du lopinavir et du darunavir de 49%, 43% et 59%, respectivement. En plus de ces réductions des concentrations à la vallée, des diminutions moyennes de l'aire sous la courbe de 35%, 34% et 44% ont été observées pour l'atazanavir, le lopinavir et le darunavir, respectivement. Concernant les concentrations maximales de l'atazanavir, du lopinavir et du darunavir, des diminutions de 25%, 30% et 36% ont pu être constatées.

Bien que la co-administration de Victrelis® avec l'atazanavir boosté par le ritonavir n'ait pas considérablement modifié l'exposition du Victrelis®, la co-administration de Victrelis® avec le lopinavir/rtv ou le darunavir/rtv a diminué son exposition (aire sous la courbe) de 45% et 32%, respectivement.

Il est important de garder à l'esprit que la sécurité et l'efficacité du Victrelis® en association avec le peginterferon alfa et la ribavirine ne sont pas établies dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les patients co-infectés par le VIH. Des études cliniques qui pourraient justifier l'efficacité et la sécurité du Victrelis® chez ces patients et apporter des informations sur la pertinence clinique de ces données pharmacocinétiques sont actuellement en cours.

Les professionnels de la santé qui pourraient avoir prescrit l'administration concomitante de Victrelis® en association avec un peginterferon alfa et de la ribavirine à des patients co-infectés par le VIH et le VHC et recevant un traitement antirétroviral totalement suppressif impliquant la prise d'un inhibiteur de la protéase boosté par le ritonavir doivent aborder ces nouvelles données avec ces patients et les suivre étroitement, afin de surveiller leur réponse au traitement contre le VHC et de déceler une éventuelle réactivation virologique du VHC et du VIH. Les patients doivent être invités à contacter leur médecin avant d'arrêter tout traitement.

**Notification d'effets indésirables:**

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de Victrelis et d'inhibiteurs de la protéase du VIH boostés par le ritonavir au Centre Belge de Pharmacovigilance pour les médicaments à usage Humain (CBPH) de l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

La notification peut se faire en ligne via [www.fichejaune.be](http://www.fichejaune.be) ou à l'aide de la "fiche jaune papier" disponible via le Répertoire Commenté des Médicaments et via les Folia Pharmacotherapeutica. La fiche jaune peut être envoyée au CBPH par la poste à l'adresse AFMPS – CBPH – Eurostation II – Place Victor Horta 40/40 – 1060 Bruxelles, par fax au 02/524.80.01, ou encore par e-mail à l'adresse [adversedrugreactions@afmps-fagg.be](mailto:adversedrugreactions@afmps-fagg.be).

Les effets indésirables peuvent également être notifiés à MSD par fax: 02/3751301 ou par e-mail: [dpoc\\_belux@merck.com](mailto:dpoc_belux@merck.com).

**Demande d'informations**

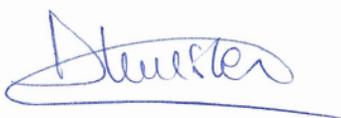
Les informations relatives au produit (RCP et notice d'information pour le patient) ont été mises à jour afin d'inclure ces informations. Celles-ci seront diffusées après l'approbation du CHMP.

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

Le VICTRELIS est indiqué pour le traitement de l'infection chronique par le virus de l'hépatite C (VHC) de génotype 1, dans le cadre d'une administration concomitante avec un peginterféron alfa et de la ribavirine, chez les patients adultes atteints d'une maladie hépatique compensée, non préalablement traités ou en échec à un précédent traitement. Des études cliniques sont actuellement en cours chez les patients co-infectés HIV/HCV.

Pour toute question ou pour de plus amples informations, n'hésitez pas à contacter le service Informations Médicales à l'adresse email: [dpoc\\_belux@merck.com](mailto:dpoc_belux@merck.com).

Cordialement,



Dr. Danny D'Hulster  
Medical Affairs Director



Dr. Dominique Fondu  
Pharmacovigilance Country Lead