



MSD France
S.A.S au capital de 147.824,07 €
34, avenue Léonard de Vinci
92418 Courbevoie cedex
Tél. : 01 80 46 40 00

LE – 12.0103

Paris, le 21 février 2012

Objet : Communication aux professionnels de santé sur les interactions médicamenteuses de Victrelis (bocéprévir) avec des inhibiteurs de protéase du VIH boostés par le ritonavir

Cher Confrère,

En accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence française de Sécurité Sanitaire des Produits de Santé (Afssaps), MSD souhaiterait vous communiquer une information nouvelle concernant les interactions médicamenteuses de Victrelis (bocéprévir), inhibiteur oral de la protéase NS3/4A du virus de l'hépatite C (VHC), avec des inhibiteurs de protéase du VIH boostés par le ritonavir.

Résumé

- Une étude pharmacocinétique sur des volontaires sains a montré que l'administration concomitante de bocéprévir avec l'atazanavir/ritonavir, le darunavir/ritonavir ou le lopinavir-ritonavir conduisait aux résultats suivants:
 - Exposition aux inhibiteurs de protéase du VIH nettement réduite, avec une réduction des concentrations minimales moyennes de 49% avec atazanavir/rtv, 59% avec darunavir/rtv et 43% avec lopinavir/rtv.
 - Diminution de l'exposition au bocéprévir de 45% avec lopinavir/rtv et de 32% avec darunavir/rtv. Cependant, la co-administration avec atazanavir/rtv n'a pas substantiellement modifié l'exposition au bocéprévir
- Sur la base de ces données pharmacocinétiques, la rubrique 4.5 du RCP de Victrelis a été mise à jour comme suit:
 - La co-administration de bocéprévir avec darunavir/rtv ou lopinavir/rtv n'est pas recommandée.
 - La co-administration d'atazanavir/ritonavir avec le bocéprévir a conduit à une réduction de l'exposition à l'atazanavir, ce qui peut entraîner une moindre efficacité et une perte de contrôle virologique du VIH. Cette co-administration pourrait être envisagée au cas par cas si elle est jugée nécessaire, chez des patients avec une charge virale VIH indétectable et en l'absence de résistance au traitement antirétroviral. Une surveillance clinique et biologique renforcée est recommandée.
- Ces interactions pharmacocinétiques pourraient avoir une traduction clinique chez les patients infectés à la fois par le VHC et le VIH, en réduisant l'efficacité de ces traitements quand ils sont co-administrés.
- Les professionnels de santé doivent évoquer ces résultats avec tous les patients qui reçoivent actuellement du bocéprévir et un traitement concomitant par inhibiteur de protéase du VIH. La réponse au traitement VHC de ces patients doit être étroitement surveillée ainsi qu'un possible rebond virologique VHC et VIH.
- Il est recommandé aux patients de contacter leur médecin avant d'arrêter l'un de leurs traitements.

- **On ne dispose pas de données pharmacocinétiques entre le bocéprévir et d'autres inhibiteurs de la protéase boostés par le ritonavir.**

Complément d'information concernant les recommandations aux professionnels de santé

L'étude a été réalisée par MSD à la suite d'une demande du Comité des médicaments de l'Agence européenne (CHMP). En effet, au moment de l'autorisation de mise sur le marché de Victrelis, les données d'interaction n'étaient disponibles que pour le ritonavir et ne montrait pas d'interaction significative. Sur cette base, il n'était pas attendu d'interaction significative avec les inhibiteurs de protéase du VIH boostés par le ritonavir. Cependant, des investigations supplémentaires étaient jugées nécessaires avec des données spécifiques aux inhibiteurs de protéase boostés par ritonavir.

Par conséquent, une étude pharmaceutique sur 39 volontaires sains a évalué les interactions médicamenteuses entre Victrelis et les inhibiteurs de protéase du VIH boostés par le ritonavir.

L'administration concomitante de Victrelis avec l'atazanavir/ritonavir, le darunavir/ritonavir ou le lopinavir-ritonavir a entraîné une forte baisse de l'exposition aux inhibiteurs de protéase du VIH et au bocéprévir avec darunavir/ritonavir ou lopinavir-ritonavir.

Plus précisément, Victrelis a diminué les concentrations moyennes minimales de l'atazanavir, du lopinavir et du darunavir boostés par le ritonavir, respectivement de 49%, 43% et 59%. En plus de diminuer les concentrations minimales, des diminutions moyennes de 35%, 34% et de 44% ont été observées pour les expositions respectives de l'atazanavir, du lopinavir et du darunavir. Pour les C_{max} de l'atazanavir, du lopinavir et du darunavir, des diminutions respectives de 25%, 30% et 36% ont été retrouvées.

Alors que la co-administration de Victrelis avec l'atazanavir boosté par le ritonavir n'a pas sensiblement modifié l'exposition au bocéprévir, la co-administration de Victrelis avec le lopinavir-ritonavir ou avec le darunavir boosté par le ritonavir a diminué l'exposition du bocéprévir respectivement de 45% et 32%.

Il est rappelé que la sécurité et l'efficacité de Victrelis en association avec peginterféron alfa et ribavirine dans le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1 chez les patients co-infectés par le VIH, ne sont pas établies. Des études cliniques pour étayer l'efficacité et la sécurité de Victrelis chez ces patients sont en cours, elles pourront également donner des informations sur la pertinence clinique de ces résultats pharmacocinétiques.

Les professionnels de santé qui auraient initié un traitement par Victrelis en association avec peginterféron alfa et ribavirine chez des patients co-infectés VIH-VHC traités par des inhibiteurs de protéase boostés par ritonavir, doivent évoquer ces résultats avec les patients concernés et surveiller étroitement la réponse au traitement pour le VIH et le VHC. Les patients doivent être avertis qu'ils doivent contacter leur médecin avant d'arrêter l'un de leurs traitements.

Déclaration des effets indésirables

Nous vous rappelons que tout effet indésirable grave ou non grave inattendu, susceptible d'être lié à l'utilisation de Victrelis, doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez (coordonnées disponibles sur www.afssaps.fr ou dans le dictionnaire VIDAL).

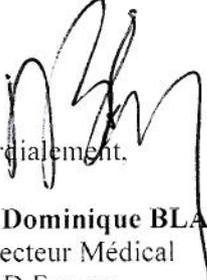
Communication des informations

Les informations du produit (RCP et notice) vont être mises à jour pour inclure cette information. La diffusion fera suite à l'approbation du CHMP.

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

Victrelis est indiqué pour le traitement de l'hépatite C chronique de génotype 1, en association avec peginterféron alfa et ribavirine, chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée, n'ayant jamais été traités ou en échec à un précédent traitement. Des études cliniques sont en cours chez les patients co-infectés VIH/VHC.

Si vous avez des questions ou désirez des informations additionnelles, veuillez contacter les services d'information médicale au **01 80 46 40 40**.


Cordialement.

Dr Dominique BLAZY
Directeur Médical
MSD France