

Issy-les-Moulineaux, avril 2013

**Information importante de pharmacovigilance destinée aux professionnels de santé  
Prise en charge des réactions cutanées sévères avec INCIVO (télaprévir)**

Chers Confrères,

En accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), les laboratoires Janssen souhaitent vous informer des éléments suivants :

1. Deux cas de nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell), dont un cas fatal, ont été rapportés lors de l'utilisation du télaprévir.
2. Il est important de respecter les recommandations sur le suivi et la prise en charge des éruptions cutanées indiquées dans le résumé des caractéristiques du produit (RCP), mentionnant notamment l'arrêt immédiat du télaprévir en cas de survenue d'éruptions cutanées sévères.
3. Les données récentes disponibles suggèrent que la co-administration avec le peginterféron alfa et la ribavirine peut contribuer à la survenue d'éruptions cutanées; il peut aussi être nécessaire d'arrêter ces médicaments.
4. Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de survenue d'une éruption cutanée ou d'aggravation d'une éruption cutanée existante.

**Informations complémentaires sur la sécurité d'emploi et recommandations**

INCIVO est un inhibiteur de la sérine protéase NS3/4A du virus de l'hépatite C (VHC) indiqué en association avec le peginterféron alfa et la ribavirine, dans le traitement de l'hépatite C chronique due au virus VHC de génotype 1, chez les patients adultes ayant une maladie hépatique compensée.

Récemment, deux cas de réactions cutanées sévères de type nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell) ont été rapportés au Japon, dont un cas fatal. Des éruptions cutanées sévères incluant DRESS (Drug Rash with Eosinophilia and Systemic Symptoms) et syndrome de Stevens-Johnson, avaient été antérieurement rapportées lors du développement clinique à des taux respectifs de 0,4% et < 0.1%. Aucun syndrome de Lyell n'avait jusqu'alors été rapporté.

Etant donné l'importance clinique de cet effet indésirable, l'information suivante est ajoutée dans le Résumé des Caractéristiques du Produit :

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

*Réactions cutanées sévères*

Des réactions cutanées sévères, pouvant mettre en jeu le pronostic vital et être fatales, ont été rapportées lors du traitement par INCIVO en association. Des cas de nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell) dont un cas fatal ont été identifiés après la mise sur le marché (voir rubrique 4.8). Des cas fatals ont été décrits chez des patients ayant une éruption cutanée évolutive et des symptômes systémiques et qui ont continué à recevoir leur traitement par INCIVO en association après qu'une réaction cutanée grave ait été identifiée.

**4.8 Effets indésirables**

*Affections de la peau et du tissu sous-cutané*

Les effets indésirables « nécrolyse épidermique toxique (Syndrome de Lyell) » et « érythème polymorphe » ont été ajoutés parmi les effets indésirables de fréquence rare ( $\geq 1/10\ 000$  à  $< 1/1\ 000$ ).

**Recommandations de suivi et de prise en charge des réactions cutanées sévères**

Il est important de respecter systématiquement les recommandations décrites dans le RCP d'INCIVO sur la surveillance et la prise en charge des réactions cutanées. Les points clés des **recommandations dans le cas d'éruptions cutanées sévères** nécessitant un arrêt immédiat et définitif d'INCIVO, sont résumés dans le tableau ci-dessous. **Les recommandations stipulent maintenant que le peginterféron alfa et la ribavirine doivent aussi être immédiatement arrêtés en cas de survenue d'une éruption cutanée associée à des symptômes systémiques.** Ceci est basé sur les données comparatives disponibles sur les éruptions cutanées associées au télaprévir lorsque celui-ci est administré avec ou sans ces produits.

Grade et caractéristiques des réactions cutanées	Recommandations sur le suivi des réactions cutanées et sur l'arrêt d'INCIVO, de la ribavirine et du peginterféron alfa en cas d'éruption cutanée sévère
Eruption cutanée sévère : éruption cutanée recouvrant > 50% de la surface corporelle ou associée à des vésicules, des bulles, des ulcérations autres qu'un syndrome de Stevens-Johnson	Arrêt immédiat et définitif d'INCIVO. Une consultation chez un dermatologue est recommandée. Suivi de l'aggravation ou de l'apparition de symptômes systémiques jusqu'à disparition de l'éruption cutanée.  Le peginterféron alfa et la ribavirine peuvent être poursuivis. Si aucune amélioration n'est observée dans les 7 jours suivant l'arrêt d'INCIVO, une interruption ou un arrêt successif ou simultané de la ribavirine et/ou du peginterféron alfa doit être envisagé. En fonction de l'état clinique, une interruption ou un arrêt plus rapide du peginterféron alfa et de la ribavirine peut être nécessaire.
Réactions cutanées graves incluant une éruption cutanée associée à des symptômes systémiques, une éruption cutanée évolutive sévère, une suspicion ou un diagnostic d'une éruption bulleuse généralisée, d'un DRESS, d'un syndrome de Stevens-Johnson/nécrolyse épidermique toxique, d'une pustulose exanthématique aiguë généralisée, d'un érythème polymorphe	Arrêt immédiat et définitif d'INCIVO, du peginterféron alfa et de la ribavirine. Consulter un dermatologue.

Les patients doivent être informés de la nécessité de contacter immédiatement leur médecin en cas de :

- survenue d'une éruption cutanée
- aggravation d'une éruption cutanée
- apparition d'autres symptômes associés à l'éruption cutanée tels que :
  - fièvre
  - fatigue
  - gonflement du visage
  - gonflement des ganglions lymphatiques
- apparition d'une éruption étendue avec un décollement de la peau, pouvant être accompagnée de fièvre, de symptômes de type grippal, de cloques douloureuses sur la peau et de cloques au niveau de la bouche, des yeux et/ou des parties génitales.

### Déclaration des effets indésirables

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être signalé au Centre Régional de Pharmacovigilance dont vous dépendez (coordonnées sur le site internet de l'ANSM : [www.ansm.sante.fr](http://www.ansm.sante.fr) et dans le dictionnaire Vidal).

### Communication des informations

Pour toute question ou information complémentaire, vous pouvez contacter notre service

**medisource**<sup>®</sup>  
 N° Vert 0 800 25 50 75  
**INFORMATION MEDICALE ET PHARMACOVIGILANCE**  
 Accessible 24h/24 7j/7 pour les appels urgents  
 Depuis les DROM-COM et l'étranger :  
 +33 (0) 1 55 00 40 03  
[medisource@its.jnj.com](mailto:medisource@its.jnj.com)

Nous vous prions de croire, Chers Confrères, en l'assurance de notre considération la meilleure.

**Florence Denonain**  
 Pharmacien Responsable

Janssen Cilag  
 1, rue Camille Desmoulins, 15A 91003,  
 92287 Issy-les-Moulineaux Cedex 9 FRANCE  
 Tél : +33 01 55 00 45 00

**Dr Muriel Malbezin**  
 Vice Président Affaires Médicales

S.A.S au capital de 2 956 660 euros  
 R.C.S. NANTERRE B 562 033 068  
 SIRET 562 033 068 00 130

[www.janssen-cilag.fr](http://www.janssen-cilag.fr)