

dirigés vers le site Web de l'Agence fédérale des médicaments et des produits de santé (afmips), à partir duquel les documents concernés pour les différentes spécialités peuvent être téléchargés.

Le symbole ▽ (triangle orange) ne doit pas être confondu avec le symbole ▼ (triangle noir) qui est utilisé sur notre site Web pour indiquer les spécialités soumises à une surveillance particulière de leurs effets indésirables.

## Informations récentes octobre 2015

▼: médicament soumis à une surveillance particulière et pour lequel la notification d'effets indésirables au Centre Belge de Pharmacovigilance est encouragée.

- Le **simoctocog alfa** (Nuwiq®▼; chapitre 2.2.1.) est un analogue biosynthétique du facteur VIII de coagulation qui a pour indication le traitement et la prophylaxie des épisodes hémorragiques chez les patients atteints d'hémophilie A.

- Le **dasabuvir** (Exviera®▼; chapitre 11.4.4.) et l'association **d'ombitasvir + paritaprévir + ritonavir** (Viekirax®▼; chapitre 11.4.4.) sont des antiviraux qui ont pour indication le traitement de l'hépatite C chronique, en association avec d'autres médicaments. Le dasabuvir doit toujours être utilisé en association avec l'ombitasvir + paritaprévir + ritonavir. Le dasabuvir est un inhibiteur non nucléosidique de l'ARN polymérase du virus de l'hépatite C; l'ombitasvir et le paritaprévir sont des inhibiteurs de protéines impliquées dans la réplication du virus de l'hépatite C. Le ritonavir, un inhibiteur de la protéase virale utilisé depuis longtemps contre le VIH (voir chapitre 11.4.3.2.) n'est pas actif contre le virus de l'hépatite C; il est utilisé à faibles doses pour augmenter la concentration plasmatique de paritaprévir. Les effets indésirables de ces médicaments consistent essentiellement en de la fatigue, de l'insomnie, des troubles gastro-intestinaux, du prurit et une élévation des enzymes hépatiques. En raison du risque

d'hépatotoxicité, l'utilisation concomitante de médicaments à base d'éthinylestradiol tels que la plupart des contraceptifs estroprogestatifs est contre-indiquée. Le dasabuvir est un substrat du CYP2C8, et le paritaprévir est un substrat du CYP3C4; ce sont aussi des substrats et inhibiteurs de la P-gp, ce qui expose à des interactions (voir tableau Ib et Id dans l'Introduction du Répertoire). Comme avec les autres antiviraux spécifiques contre l'hépatite C, des résultats encourageants au niveau de la réponse virale ont été rapportés dans le cadre d'études cliniques (taux d'éradication > 90%) mais les effets indésirables à long terme de telles associations antivirales sont encore peu connus. Vu l'expérience encore limitée et leur coût très élevé, la place de ces médicaments est encore très restreinte [voir aussi Folia de septembre 2014].

- Le **régorafénib** (Stivarga®▼; chapitre 13.7.) est un inhibiteur de plusieurs protéines kinases impliquées entre autres dans l'angiogenèse et la croissance tumorale. Le régorafénib a pour indication le traitement de formes avancées et/ou métastasées de cancer colorectal et de tumeurs stromales gastro-intestinales (GIST). Le régorafénib peut dans certains cas augmenter la durée de survie de quelques semaines tout au plus, mais au prix d'effets indésirables

graves (cutanés, digestifs, hémorragiques, hématologiques, hépatiques, cardio-

vasculaires et neurologiques), survenant chez environ la moitié des patients.<sup>1</sup>

1 Australian Prescriber 2014 ; 37 : 1-2 ; La Revue Prescrire 2013 ; 33 : 736 ; La Revue Prescrire 2015 ; 35 : 413

## Communiqué par le Centre de Pharmacovigilance

### IBUPROFÈNE À DOSE ÉLEVÉE: RISQUE CARDIO-VASCULAIRE ACCRU

Après avoir réévalué le risque cardio-vasculaire du diclofénac et de l'acéclofénac [voir Folia de septembre 2014 et de juin 2015], l'Agence européenne des médicaments (*European Medicines Agency*, EMA) a également réévalué le risque cardio-vasculaire de l'ibuprofène<sup>1</sup>. Cette réévaluation fait essentiellement suite aux résultats de la méta-analyse de la *Coxib and traditional NSAID Trialists' (CNT) Collaboration* (concernant cette méta-analyse, voir Folia de septembre 2014). Il ressort de l'évaluation de l'EMA que l'ibuprofène présente un risque cardio-vasculaire dose-dépendant.

- A **dose élevée (2,4 g/j ou plus)**, ce risque est comparable à celui des AINS COX-2 sélectifs (coxibs) et à celui du diclofénac et de l'acéclofénac.
- A **dose égale ou inférieure à 1,2 g/j** (ce qui correspond à la dose journalière maximale recommandée en vente libre (OTC), mentionnée dans les RCP et les notices), l'EMA estime qu'il n'y a pas d'augmentation du risque cardio-vasculaire.
- Pour les **doses intermédiaires**, le risque est sans doute plus faible qu'avec la dose élevée, mais il est difficile à quantifier avec les données dont on dispose à l'heure actuelle.

Suite à cette réévaluation par l'EMA, les avertissements concernant le risque cardio-vasculaire seront renforcés dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et

la notice des médicaments contenant de l'ibuprofène, et l'utilisation de doses élevées d'ibuprofène ( $\geq 2,4$  g/j) sera contre-indiquée chez les patients atteints d'une affection cardio-vasculaire ou présentant des antécédents d'infarctus du myocarde ou d'accident vasculaire cérébral. L'EMA recommande d'évaluer les facteurs de risque cardio-vasculaires (entre autres tabagisme, hypertension, diabète, hypercholestérolémie) avant d'initier un traitement chronique par l'ibuprofène, surtout lorsque des doses élevées sont requises.

#### Commentaire du CBIP

Les AINS COX-2 sélectifs, mais aussi le diclofénac, l'acéclofénac et les doses élevées d'ibuprofène sont formellement contre-indiqués chez les patients avec un risque cardio-vasculaire élevé. Etant donné qu'un risque d'évènements cardio-vasculaires ne peut être exclu pour aucun AINS, il faut être très prudent avec tous les AINS chez ces patients; comme mentionné dans les Folia de septembre 2014, lorsqu'un AINS s'avère quand même nécessaire, le naproxène ou des doses faibles d'ibuprofène sont à préférer. Outre les risques cardio-vasculaires, il convient bien entendu, lors du choix d'un AINS, de tenir compte également des autres effets indésirables, principalement les effets indésirables rénaux et gastro-intestinaux.

1 Plus d'info via [www.ema.europa.eu](http://www.ema.europa.eu) > Search document library > mot-clé: « ibuprofen »).