

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.



S.A. **SERVIER BENELUX** N.V.

Bruxelles, le 14 octobre 2013

## **Agomelatine (Valdoxan®)**

### **Communication directe aux professionnels de la santé Nouvelle contre-indication et rappel de l'importance du contrôle de la fonction hépatique**

Madame, Monsieur, Cher Docteur,

En octobre 2012 Servier a, en accord avec l'Agence Européenne des Médicaments (EMA) et l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS), informé les professionnels de la santé des cas de toxicité hépatique grave liés à l'utilisation de l'agomelatine, et souligné l'importance du contrôle de la fonction hépatique. Cette lettre vous est envoyée à titre de rappel et elle a pour but de vous informer des nouvelles recommandations sur l'utilisation de l'agomelatine (Valdoxan®), étant donné que des cas additionnels d'effets indésirables hépatiques graves ont été rapportés.

#### **En résumé**

- Des cas de lésion hépatique, incluant une insuffisance hépatique se soldant par une issue fatale ou par une transplantation du foie chez des patients présentant des facteurs de risque hépatique, ont été rapportés chez des patients traités par l'agomelatine.
- L'agomelatine est contre-indiquée chez les patients présentant des transaminases dépassant 3 fois la limite supérieure des valeurs normales.
- Il est rappelé aux prescripteurs d'effectuer un contrôle de la fonction hépatique chez tous les patients traités par l'agomelatine et d'arrêter le traitement par agomelatine chez les patients présentant des symptômes ou des signes de lésion hépatique.
- Les patients doivent être informés des symptômes d'une éventuelle lésion hépatique, et doivent être avertis d'arrêter immédiatement l'agomelatine et de consulter d'urgence un médecin dès l'apparition de ces symptômes.

#### **Sujets âgés ≥ 75 ans :**

- L'efficacité et la sécurité d'emploi de l'agomelatine (25 à 50 mg/jour) ont été établies chez les patients âgés déprimés (< 75 ans). Aucun effet significatif n'est documenté chez les sujets âgés de 75 ans et plus. Par conséquent, l'agomelatine ne peut pas être utilisée chez les patients de cette tranche d'âge (≥ 75 ans).

Le contenu de cette lettre a été approuvé par l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

### **Informations complémentaires de sécurité**

L'agomélatine (Valdoxan®) est indiquée dans le traitement des troubles dépressifs majeurs chez l'adulte.

Le risque d'élévation des transaminases chez les patients prenant de l'agomélatine est connu depuis son autorisation de mise sur le marché en février 2009. Des cas de lésion hépatique, incluant une insuffisance hépatique (quelques cas ont abouti à une issue fatale ou à une transplantation du foie chez les patients présentant des facteurs de risque hépatique), des cas d'élévations des enzymes hépatiques dépassant 10 fois la limite supérieure des valeurs normales, ainsi que des cas d'hépatite et de jaunisse ont été rapportés chez des patients traités par

Valdoxan® depuis sa commercialisation. La majorité de ces anomalies sont survenues au cours des premiers mois de traitement. Les lésions hépatiques étaient principalement de type hépatocellulaire. Après l'arrêt du traitement, les transaminases sériques sont généralement revenues à des valeurs normales.

Une ré-évaluation des données disponibles provenant des essais cliniques a montré que les élévations des transaminases (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales) étaient observées chez des patients traités par l'agomélatine, particulièrement chez ceux recevant une dose de 50 mg (2,5% contre 1,4% avec 25 mg). Certains patients traités dans la pratique quotidienne ont présenté des réactions hépatiques suite à une augmentation de la posologie.

Puisque les recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) ne sont pas systématiquement scrupuleusement respectées (contrôle de la fonction hépatique, facteurs de risque de lésions hépatiques), l'Agence Européenne du Médicament a conclu que les bénéfices de l'agomélatine outrepassent les risques si des mesures additionnelles de minimisation de risque sont introduites. Par conséquent, le RCP et la notice de l'agomélatine doivent être renforcés par l'ajout d'une contre-indication du médicament chez les patients présentant des transaminases dépassant 3 fois la limite supérieure des valeurs normales, et par un rappel aux prescripteurs des mises en garde existantes relatives à la fonction hépatique, comme détaillé ci-dessus. Il est donc rappelé aux prescripteurs d'effectuer un contrôle hépatique chez tous les patients traités par agomélatine :

- o à l'instauration du traitement,
- o après 3 semaines et 6 semaines (fin de la phase aiguë), et après 12 semaines et 24 semaines (fin de la phase d'entretien),
- o aux mêmes intervalles que ci-dessus en cas d'augmentation de la posologie d'agomélatine,
- o si cela s'avère cliniquement nécessaire.

Un contrôle de la fonction hépatique doit être répété dans les 48h en cas d'élévation des transaminases sériques.

Il est également rappelé aux prescripteurs que l'agomélatine est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, à savoir les patients atteints d'une cirrhose ou d'une maladie hépatique active.

De plus, compte-tenu de l'absence de bénéfice significatif chez les patients très âgés ( $\geq 75$  ans) et de leur vulnérabilité, l'agomélatine ne peut pas être utilisée dans cette tranche d'âge.

### **Notification d'effets indésirables :**

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de Valdoxan® 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 bte 40 - 1060 Bruxelles, par fax au 02/524.80.01 ou par email à l'adresse [adversedrugreactions@afmps-fagg.be](mailto:adversedrugreactions@afmps-fagg.be).

Les effets indésirables peuvent également être notifiés au service de Pharmacovigilance de Servier Benelux au 02/529.43.11 ou par e-mail : [pharmacovigilance@be.netgrs.com](mailto:pharmacovigilance@be.netgrs.com)

**Demande d'informations complémentaires :**

Pour toute question complémentaire, veuillez contacter le département d'information médicale de Servier Benelux S.A. (par téléphone au 02/529.43.11 ou par courrier à l'adresse suivante : Boulevard International 57 à 1070 Bruxelles).

Nous vous prions d'agréer, Madame, Monsieur, cher Docteur, l'expression de notre sincère considération.



André Brethous  
Managing Director