

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.

## **Communication directe aux professionnels de la santé sur le risque d'hépatotoxicité sous agomélatine (Valdoxan®)**

Bruxelles, le 10 octobre 2012

Madame, Monsieur, Cher Docteur,

Cette lettre vous est adressée afin de vous informer de nouveaux cas sévères d'hépatotoxicité associée à l'agomélatine (Valdoxan®), et afin de vous rappeler l'importance du contrôle de la fonction hépatique lorsque vous traitez un patient par l'agomélatine.

### **En résumé**

- Depuis son autorisation de mise sur le marché en février 2009, plusieurs cas sévères d'hépatotoxicité ont été rapportés avec l'agomélatine (Valdoxan®), dont six cas d'insuffisance hépatique.
- Il est rappelé aux prescripteurs d'effectuer un contrôle de la fonction hépatique chez tous les patients traités par agomélatine :
  - à l'instauration du traitement,
  - périodiquement à 3 semaines, 6 semaines (fin de la phase aiguë), 12 semaines, 24 semaines (fin de la phase d'entretien) et par la suite,
  - en cas d'augmentation de la posologie d'agomélatine, à la même fréquence qu'à l'instauration du traitement,
  - si cela s'avère cliniquement nécessaire.
- Le contrôle de la fonction hépatique doit être répété dans les 48 heures chez les patients qui présentent une élévation des transaminases sériques.
- L'agomélatine doit être arrêté immédiatement si l'élévation des transaminases sériques dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales, ou chez les patients présentant des symptômes ou des signes d'une éventuelle lésion hépatique, tels que : urine foncée ; selles décolorées ; jaunissement de la peau/des yeux ; douleur dans la partie supérieure droite du ventre ; apparition d'une fatigue prolongée et inexpliquée.



- Informez les patients des symptômes d'une éventuelle lésion hépatique, et recommandez-leur d'arrêter immédiatement de prendre l'agomélatine et de consulter d'urgence un médecin dès l'apparition de ces symptômes.
- L'agomélatine doit être prescrite avec précaution chez les patients présentant des transaminases élevées avant le traitement ou chez les patients présentant des facteurs de risque de lésion hépatique tels que : obésité/surpoids/stéatose hépatique non-alcoolique ; consommation excessive d'alcool ou prise concomitante de médicaments exposant à un risque de lésion hépatique ; diabète.

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).

Le résumé des caractéristiques du produit (RCP) et la notice ont été modifiés afin de refléter ces changements.

### 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 l'insuffisance hépatique, des élévations des enzymes hépatiques dépassant 10 fois la limite supérieure des valeurs normales, 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.

Le CHMP (Comité des Médicaments à Usage Humain de l'Agence Européenne du Médicament) a revu toutes les données disponibles provenant des essais cliniques et récoltées après la commercialisation, sur les élévations des transaminases sous agomélatine. Cette réévaluation a montré que, dans les études cliniques, les élévations des transaminases (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales) ont été 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 présentaient des réactions hépatiques suite à une augmentation de la posologie.

Le CHMP a conclu que le RCP et la notice de l'agomélatine doivent être renforcés en y ajoutant de nouvelles mises en garde, des contrôles additionnels de la fonction hépatique en cas d'augmentation de la posologie et un rappel des mises en garde existantes relatives à la fonction hépatique, comme détaillé ci-dessus. Il est également rappelé aux prescripteurs que l'agomélatine est contre-indiqué chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, à savoir les patients atteints d'une cirrhose ou d'une maladie hépatique évolutive.

#### **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