



INFORMATIONS
SÉCURITÉ PATIENTS

INFORMATION TRANSMISE SOUS L'AUTORITE DE L'ANSM

Lettre aux professionnels de Santé

Octobre 2013

Valdoxan (agomélatine) : Nouvelle contre-indication et rappel concernant l'importance de surveiller la fonction hépatique

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

En octobre 2012, Les Laboratoires Servier, en accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA) et l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM), ont informé les professionnels de santé de cas graves d'hépatotoxicité liés à l'utilisation de Valdoxan et ont souligné l'importance de surveiller la fonction hépatique.

Cette lettre vous est adressée à titre de rappel et afin de vous informer des nouvelles recommandations concernant Valdoxan en raison d'autres cas d'effets indésirables hépatiques graves rapportés.

En résumé

- Des cas d'atteinte hépatique, dont des cas d'insuffisance hépatique d'issue fatale ou ayant nécessité une transplantation, ont été rapportés chez des patients traités par Valdoxan présentant des facteurs de risque hépatique.
- Valdoxan est contre-indiqué chez les patients dont les transaminases sont supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales.
- Il est rappelé aux prescripteurs que des contrôles de la fonction hépatique doivent être réalisés chez tous les patients traités par Valdoxan ; le traitement doit être immédiatement arrêté si le patient présente des symptômes ou des signes évocateurs d'une atteinte hépatique.
- Les prescripteurs doivent informer leurs patients des symptômes suggérant une atteinte hépatique, et leur recommander d'arrêter immédiatement Valdoxan et de consulter en urgence un médecin en cas d'apparition de ces symptômes.

Patients âgés \geq 75 ans :

- L'efficacité et la sécurité d'emploi de Valdoxan (25 à 50 mg/jour) ont été établies chez les patients âgés déprimés (< 75 ans). Aucun effet significatif n'a été documenté chez les patients âgés \geq 75 ans. Par conséquent, Valdoxan ne doit pas être utilisé chez les patients âgés de 75 ans et plus.

Les informations présentes dans cette lettre ont été rédigées en accord avec l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

Informations complémentaires de sécurité d'emploi

Valdoxan (agomélatine) est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.

Le risque d'élévation des transaminases chez les patients traités par Valdoxan est connu depuis son autorisation de mise sur le marché en février 2009. Des cas d'atteinte hépatique, incluant des insuffisances hépatiques (quelques cas ayant entraîné une issue fatale ou une transplantation chez des patients présentant des facteurs de risque hépatique), des élévations des enzymes hépatiques dépassant 10 fois la limite supérieure des valeurs normales ainsi que des cas d'hépatite et d'ictère ont été rapportés chez des patients traités par Valdoxan depuis sa commercialisation. La plupart de ces cas sont survenus au

cours des premiers mois de traitement. La nature des lésions hépatiques semblait principalement hépatocellulaire. Après l'arrêt du traitement, les transaminases sériques sont généralement revenues à des valeurs normales.

La revue des données issues des études cliniques a montré que les élévations des transaminases (> 3 fois la limite supérieure des valeurs normales) ont été observées plus particulièrement chez des patients traités à la posologie de 50 mg d'agomélatine (2,5 % versus 1,4 % à la posologie 25 mg). Dans la pratique quotidienne, certains patients ont présenté des réactions hépatiques à la suite d'une augmentation de la posologie.

Etant donné que les recommandations du Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) n'ont pas été strictement suivies (surveillance de la fonction hépatique, facteurs de risque d'atteinte hépatique), l'Agence Européenne du Médicament a conclu que les bénéfices apportés par Valdoxan sont supérieurs aux risques, à la condition que des mesures supplémentaires de minimisation du risque soient mises en place. Par conséquent, le RCP et la notice doivent être renforcés en contre-indiquant Valdoxan chez les patients dont les transaminases dépassent 3 fois la limite supérieure des valeurs normales et en insistant sur les mises en garde existantes concernant la fonction hépatique. Il est donc rappelé aux prescripteurs la nécessité de réaliser des contrôles de la fonction hépatique chez tous les patients traités par Valdoxan, comme détaillé ci-dessous :

- à l'instauration du traitement,
- puis périodiquement après 3 semaines, 6 semaines (fin de la phase aiguë), et après 12 semaines et 24 semaines (fin de la phase de maintien),
- avec la même fréquence de contrôle que ci-dessus en cas d'augmentation de la posologie de Valdoxan,
- chaque fois que cela s'avère cliniquement nécessaire.

En cas d'augmentation des transaminases sériques chez un patient, le contrôle de la fonction hépatique doit être répété dans les 48 heures.

Il est également rappelé aux prescripteurs que Valdoxan est contre-indiqué chez les patients atteints d'une insuffisance hépatique, c'est-à-dire en cas de cirrhose ou de maladie hépatique évolutive.

En outre, en l'absence de démonstration d'un bénéfice significatif de Valdoxan chez les patients très âgés (≥ 75 ans) et de la vulnérabilité de cette tranche d'âge, Valdoxan ne doit pas être prescrit chez les patients de 75 ans et plus.

Déclaration des effets indésirables

Nous vous rappelons que vous devez déclarer immédiatement tout effet indésirable suspecté d'être dû à un médicament dont vous avez connaissance au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez. Vous trouverez les coordonnées de ces centres sur le site Internet de l'ANSM (www.ansm.sante.fr) ou dans les premières pages du dictionnaire Vidal®.

Information médicale

Le Département d'information scientifique des Laboratoires Servier est à votre disposition pour toute information complémentaire par téléphone au 01 55 72 60 00 ou par courrier à l'adresse suivante : 50, rue Carnot- 92284 Suresnes Cedex.

Les informations complémentaires sont accessibles sur le site de l'ANSM à l'aide du lien suivant : <http://ansm.sante.fr>

Nous vous prions de croire, Madame, Monsieur, Cher Confrère, à l'assurance de notre considération distinguée.



Mme P. MAILLÈRE
Pharmacien Responsable
Les Laboratoires SERVIER