

Lettre aux professionnels de santé

Information importante de Pharmacovigilance relative au risque d'hépatotoxicité sous Valdoxan (agomélatine)

Madame, Monsieur, Cher Confrère,

Cette lettre vous est adressée afin de vous informer que de nouveaux cas graves d'hépatotoxicité associés à la prise de Valdoxan (agomélatine) ont été rapportés, et vous rappeler l'importance de la surveillance de la fonction hépatique chez les patients traités par agomélatine.

En résumé :

- **Plusieurs cas graves d'hépatotoxicité ont été rapportés sous Valdoxan (agomélatine) depuis sa commercialisation en 2009, dont six cas d'insuffisance hépatique.**
- **Il est rappelé aux prescripteurs que des contrôles de la fonction hépatique doivent être réalisés chez tous les patients traités par Valdoxan :**
 - o **à l'instauration du traitement,**
 - o **puis périodiquement après trois semaines, six semaines (fin de la phase aigüe), douze et vingt-quatre semaines (fin de la phase de maintien) et par la suite :**
 - o **en cas d'augmentation de la posologie d'agomélatine, avec la même fréquence de contrôle qu'à l'instauration du traitement,**
 - o **chaque fois que cela s'avère cliniquement nécessaire.**
- **En cas d'augmentation des transaminases hépatiques, le dosage sérique devra être répété dans les 48 heures.**
- **Valdoxan doit être immédiatement arrêté en cas d'augmentation des transaminases sériques supérieure à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales, ou si les patients présentent des symptômes ou des signes suggérant une atteinte hépatique tels que : urines foncées, selles décolorées, coloration jaune de la peau et/ou des yeux, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, apparition d'une fatigue prolongée et inexplicée.**
- **Les patients doivent être informés sur les symptômes suggérant une atteinte hépatique, et il doit leur être recommandé d'arrêter immédiatement Valdoxan et de consulter en urgence un médecin en cas d'apparition de ces symptômes.**
- **Valdoxan doit être prescrit avec précaution chez les patients ayant des transaminases élevées avant traitement ou présentant des facteurs de risque d'atteinte hépatique tels que : obésité/surpoids/stéatose hépatique non-alcoolique, consommation de quantités excessives d'alcool ou prise de médicaments associés à un risque d'atteinte hépatique, diabète.**

Les informations présentes dans cette lettre ont été rédigées en accord avec l'Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des produits de santé (ANSM) et l'Agence Européenne du Médicament (EMA).

L'information du produit a été modifiée afin de refléter ces changements.

Informations complémentaires de sécurité

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, des élévations des enzymes hépatiques dépassant 10 fois la limite supérieure des valeurs normales, des hépatites et des ictères 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 sont principalement de nature hépatocellulaire. Après l'arrêt du traitement, les transaminases sériques reviennent généralement à des valeurs normales.

Le CHMP (Comité des produits de santé à usage humain de l'Agence Européenne du Médicament) a revu toutes les données disponibles sur les élévations des transaminases sous agomélatine rapportées dans les essais cliniques et depuis le début de la commercialisation. Cette revue a montré que, dans les études cliniques, 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.

Le CHMP a conclu que l'information présente dans le Résumé des Caractéristiques du Produit (RCP) et la notice de Valdoxan devait être renforcée par de nouvelles mises en garde, des contrôles additionnels de la fonction hépatique en cas d'augmentation de la posologie, et par le rappel aux prescripteurs des mises en garde existantes concernant la fonction hépatique et détaillées ci-dessus. Il est également rappelé aux prescripteurs que Valdoxan est contre-indiquée chez les patients atteints d'insuffisance hépatique, c'est-à-dire en cas de cirrhose ou maladie hépatique évolutive.

Déclaration des effets indésirables

Nous vous rappelons enfin que tout effet indésirable grave ou inattendu doit être signalé 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 le dictionnaire Vidal®.

Information

Pour toute information complémentaire, nous vous remercions de bien vouloir contacter le Département Information Scientifique des Laboratoires Servier (par téléphone au 01 55 72 60 00 ou par courrier à l'adresse suivante: 50, rue Carnot- 92284 Suresnes Cedex).

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