

Les autorités de santé de l'Union Européenne ont assorti la mise sur le marché du médicament Valdoxan® 25 mg de certaines conditions. Le plan obligatoire de minimisation des risques en Belgique, dont cette information fait partie, est une mesure prise pour garantir une utilisation sûre et efficace du médicament Valdoxan® 25 mg (RMA version 07/2019 ).

# VALDOXAN®

(agomélatine)

## Guide d'information pour les professionnels de la santé :

### **Recommandations concernant :**

- **le contrôle de la fonction hépatique**
- **les interactions avec les inhibiteurs puissants du CYP1A2**

Ce matériel ne contient pas toutes les informations. Pour une information complète, lisez attentivement le RCP avant de prescrire Valdoxan.

Le texte complet et actualisé de ce RCP est disponible sur le site [www.afmps.be](http://www.afmps.be), rubrique «NOTICE et RCP d'un médicament».



## **Présentation de Valdoxan<sup>®</sup>**

- Valdoxan<sup>®</sup> est indiqué dans le traitement des épisodes dépressifs majeurs chez l'adulte.
- Valdoxan<sup>®</sup> est enregistré en Europe depuis février 2009 et disponible en Belgique depuis juin 2010.

## **Valdoxan<sup>®</sup> et le risque d'hépatotoxicité**

Des cas d'atteinte hépatique, incluant des insuffisances hépatiques (quelques cas ayant entraîné une issue fatale ou nécessité une transplantation hépatique ont été exceptionnellement rapportés chez des patients présentant des facteurs de risque hépatique), 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 agomélatine depuis sa commercialisation.

La plupart des cas sont survenus au cours des premiers mois de traitement. La nature des lésions hépatiques est principalement hépatocellulaire avec augmentation des transaminases sériques, qui reviennent généralement à des valeurs normales à l'arrêt du traitement par agomélatine.

**Des précautions doivent être prises avant l'instauration du traitement. Tous les patients doivent faire l'objet d'une surveillance attentive tout au long de leur traitement, et plus particulièrement ceux présentant des facteurs de risque d'atteinte hépatique ou recevant un traitement concomitant exposant à un risque d'atteinte hépatique.**

# Recommandations pour le suivi de la fonction hépatique

- ***Valdoxan<sup>®</sup> ne doit pas être utilisé :***
  - **Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique** (c'est-à-dire une cirrhose ou une maladie hépatique évolutive) **ou dont les transaminases sont supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales.**
- ***Avant de commencer le traitement :***
  - **Précautions à prendre lors de l'instauration de Valdoxan<sup>®</sup> chez les patients présentant des facteurs de risque hépatique**

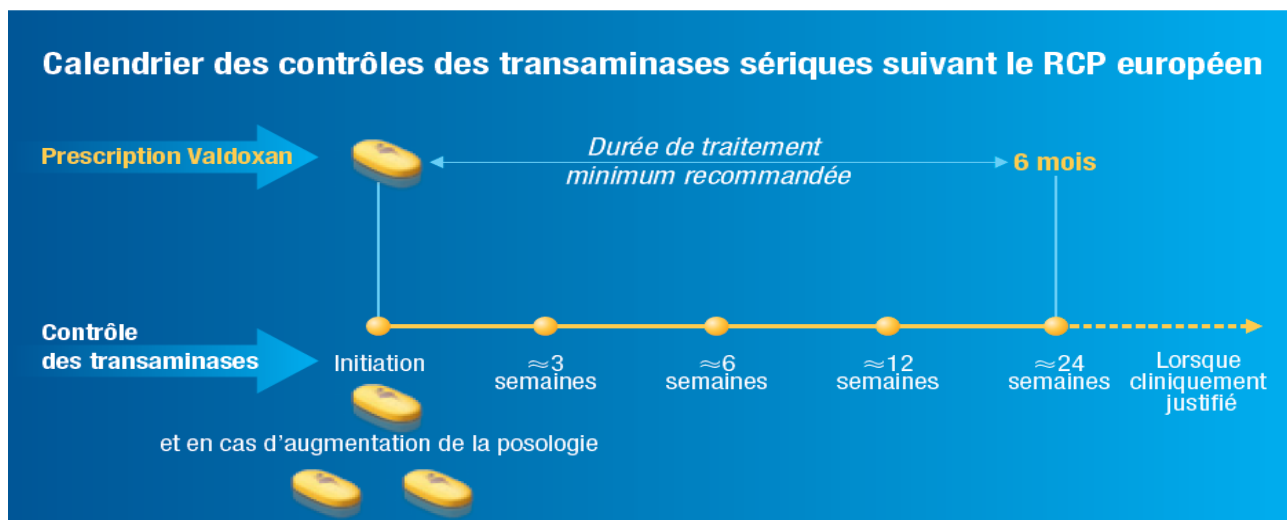
Valdoxan ne doit être **prescrit qu'après une évaluation attentive des bénéfices et des risques :**

    - chez les patients présentant **des facteurs de risque d'atteinte hépatique**, tels que obésité/surpoids/stéatose hépatique non alcoolique, diabète, troubles liés à l'usage d'alcool et/ou consommation excessive d'alcool
    - chez les patients recevant un traitement **concomitant** exposant à un risque d'atteinte hépatique.
  - **Contrôler la fonction hépatique de tous vos patients**

Un bilan initial de la fonction hépatique doit être **réalisé chez tous les patients avant de commencer le traitement :**

    - Valdoxan **ne doit pas être instauré chez les patients dont les ASAT et/ou ALAT sont supérieurs à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales.**
    - Valdoxan doit être prescrit avec précaution chez les patients dont les taux d'ASAT et/ou ALAT sont comprises entre 1 et 3 fois la limite supérieure des valeurs normales.

- **Prescrivez régulièrement à vos patients un dosage des transaminases (ALAT/ASAT) :**



En cas d'augmentation de la posologie, un contrôle de la fonction hépatique doit être à nouveau réalisé, à la même fréquence qu'à l'instauration du traitement.

Pour tout patient qui présente une augmentation des transaminases sériques, son contrôle de la fonction hépatique doit être répété dans les 48 heures.

- **Pendant le traitement :**

Le traitement par Valdoxan doit être arrêté si :

- Le patient développe des signes ou symptômes suggérant une atteinte hépatique (tels que **urines foncées, selles décolorées, coloration jaune de la peau/des yeux, douleur dans la partie supérieure droite du ventre, apparition d'une fatigue prolongée et inexplicée**),
- L'élévation des **transaminases** dépasse **3 fois la limite supérieure des valeurs normales**.

Après l'arrêt du traitement par Valdoxan, les dosages des transaminases doivent être répétés régulièrement jusqu'à un retour aux valeurs normales.

**Informez vos patients de l'importance :**

- Du suivi de la fonction hépatique,
- De la vigilance quant à l'apparition de signes ou de symptômes d'atteinte de la fonction hépatique.

**Que faire en cas de :**

Augmentation ALAT et/ou ASAT $\leq$ 3 fois la limite supérieure de la normale	Répéter le dosage dans les 48h
Augmentation ALAT et/ou ASAT $>$ 3 fois la limite supérieure de la normale	Arrêter le traitement immédiatement, et répéter les dosages jusqu'à normalisation
Signes et symptômes d'atteinte hépatique*	

\*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 inexpliquée.

## *Interactions avec des inhibiteurs puissants du CYP1A2*

- Valdoxan® est contre-indiqué en association aux inhibiteurs puissants du CYP1A2 [notamment fluvoxamine, ciprofloxacine].
- L'agomélatine est principalement métabolisée par les cytochromes P450 1A2 (CYP1A2) (90%) et CYP2C9/19 (10%). Les médicaments interagissant avec ces isoenzymes peuvent réduire ou augmenter la biodisponibilité de l'agomélatine.
- La fluvoxamine, inhibiteur puissant du CYP1A2 et inhibiteur modéré du CYP2C9, entraîne une inhibition importante du métabolisme de l'agomélatine, augmentant l'exposition plasmatique de l'agomélatine.
- In vivo, l'agomélatine n'a pas d'effet inducteur sur les isoenzymes du CYP450. L'agomélatine n'inhibe ni le CYP1A2 in vivo ni les CYP450 in vitro. Par conséquent, Valdoxan® n'est pas supposé modifier l'exposition des médicaments métabolisés par les CYP450.

## ***Informations à propos du matériel éducatif Valdoxan®:***

Afin de garantir la distribution des informations citées ci-dessus à chaque médecin susceptible de prescrire Valdoxan® (agomélatine), Servier Benelux a fait parvenir un courrier à tous les médecins concernés.

Pour compléter ces activités de minimisation des risques, un livret patient doit être remis à chaque patient traité par Valdoxan®.

Des exemplaires supplémentaires de cette brochure et/ou du livret patient peuvent être obtenus sur simple demande par téléphone au n° : 02 529 43 11.

### **Notification des effets indésirables :**

Les professionnels de la santé sont invités à notifier les effets indésirables liés à l'utilisation de Valdoxan® à la division Vigilance de l'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 sur demande à l'AFMPS ou imprimable à partir du site de l'AFMPS, [www.afmps.be](http://www.afmps.be). La fiche jaune peut être envoyée par la poste à l'adresse AFMPS – division Vigilance - Eurostation II - Place Victor Horta 40/40 - 1060 Bruxelles, par fax au numéro 02/528.40.01 ou par email à : [adversedrugreactions@afmps.be](mailto:adversedrugreactions@afmps.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@servier.com](mailto:pharmacovigilance.be@servier.com).