

Een Direct Healthcare Professional Communication (DHPC) is een schrijven dat naar de gezondheidszorgbeoefenaars wordt gezonden door de farmaceutische firma's, om hen te informeren over mogelijke risico's, opgetreden tijdens het gebruik van bepaalde geneesmiddelen, alsook over de maatregelen of de aanbevelingen om deze risico's te beperken. De bedoeling van dit soort communicatie is de gezondheidszorgbeoefenaars zo goed mogelijk te informeren om de gebruiksveiligheid te verbeteren in het kader van het correct gebruik van geneesmiddelen. Voor de verspreiding dienen de firma's hun voorstel voor de DHPC voor te leggen aan de bevoegde autoriteiten ter goedkeuring.

Deze DHPC's zijn specifiek bestemd voor artsen en apothekers. Aangezien de DHPC's wel toegankelijk zijn voor het publiek, verzoeken wij patiënten die naar aanleiding van het vernemen van deze informatie vragen hebben, hun arts of apotheker te raadplegen.



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

Brussel, 14 oktober 2013

Agomelatine (Valdoxan®)

Rechtstreekse mededeling aan gezondheidszorgbeoefenaars Nieuwe contra-indicatie en herinnering in verband met het belang van de controle van de leverfunctie

Geachte Professor,
Geachte Dokter,

In oktober 2012 heeft Servier Benelux N.V., in overeenkomst met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) en het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg), alle gezondheidszorgbeoefenaars ingelicht over gevallen van ernstige leverschade door gebruik van agomelatine en werd de nadruk gelegd op het belang van de monitoring van de leverfunctie. Deze brief wordt verzonden ter herinnering en om u te informeren over nieuwe aanbevelingen voor het gebruik van agomelatine (Valdoxan®) aangezien bijkomende gevallen van ernstige leverbeschadiging werden gemeld.

Samenvatting

- **Gevalen van leverbeschadiging, waaronder leverfalen met een fatale afloop of levertransplantatie tot gevolg bij patiënten met hepatische risicofactoren, werden gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met Valdoxan®.**
- **Agomelatine is gecontra-indiceerd bij patiënten waarbij de waarden van transaminasen meer dan 3x hoger zijn dan de bovenlimiet van de normaalwaarden.**
- **We herinneren de artsen er aan om leverfunctietesten uit te voeren bij alle patiënten die agomelatine krijgen en de behandeling met agomelatine moet worden stopgezet bij patiënten die symptomen of tekenen van leverbeschadiging vertonen.**
- **Patiënten moeten geïnformeerd worden over de symptomen van mogelijke leverbeschadiging en moeten aangeraden worden om onmiddellijk met de inname van agomelatine te stoppen en dringend medisch advies in te winnen indien deze symptomen zich voordoen.**

Oudere patiënten ≥ 75 jaar :

- **De werkzaamheid en veiligheid van agomelatine (25 tot 50 mg/dag) zijn vastgesteld bij oudere depressieve patiënten (< 75 jaar). Er is geen significant effect gedocumenteerd bij patiënten ≥ 75 jaar, daarom mag agomelatine niet worden gebruikt bij patiënten in deze leeftijdsgroep (≥ 75 jaar).**

De informatie in deze mededeling is overeengekomen met het Europees Geneesmiddelenbureau (EMA) en het federaal agentschap voor geneesmiddelen en gezondheidsproducten (fagg).

Verdere informatie over het veiligheidsprobleem

Agomelatine (Valdoxan®) is goedgekeurd voor de behandeling van depressieve episoden bij volwassenen.

Sinds de goedkeuring in februari 2009 weten we dat agomelatine de transaminasen kan verhogen. Gevallen van leverbeschadiging waaronder leverfalen (enkele gevallen hadden een fatale afloop of leidden tot levertransplantatie bij patiënten met hepatische risicofactoren), een stijging van de leverenzymen tot meer dan 10-maal de bovenlimiet van de normaalwaarden, hepatitis en geelzucht werden gerapporteerd in de post-marketing fase bij patiënten die

werden behandeld met Valdoxan®. Meestal zijn deze opgetreden tijdens de eerste maanden van de behandeling. De schade aan de lever is voornamelijk van hepatocellulaire aard. Na stopzetting van agomelatine keerden de serumtransaminasen gewoonlijk weer naar de normale waarden.

Een review van de gegevens uit klinische studies toont aan dat een stijging van de transaminasen (> 3-maal de bovenlimiet van de normaalwaarden) vooral werd waargenomen bij patiënten die behandeld werden met agomelatine, vooral bij deze die een 50 mg dosis kregen (2,5% versus 1,4% met 25 mg). Sommige patiënten die in de dagelijkse praktijk werden behandeld, vertoonden leverreacties na verhoging van de dosering.

Aangezien de aanbevelingen in de Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) niet systematisch werden toegepast (monitoring van de leverfunctie, risicofactoren voor leverschade) concludeerde het Europees Geneesmiddelenbureau dat de voordelen van agomelatine opwegen tegen de risico's indien bijkomende risicobeperkende maatregelen worden ingevoerd. Bijgevolg wordt de SKP en de bijsluiter versterkt door het geneesmiddel te contra-indiceren voor patiënten met transaminasen > 3-maal de bovenlimiet van de normaalwaarden en artsen moeten worden herinnerd aan de bestaande waarschuwingen wat de leverfunctie betreft, zoals hierboven beschreven. Artsen worden er aan herinnerd leverfunctietesten uit te voeren bij alle patiënten die agomelatine krijgen :

- o bij de aanvang van de behandeling,
- o na 3 weken en 6 weken (einde van de acute fase), na 12 weken en 24 weken (einde van de onderhoudsfase),
- o bij het verhogen van de dosering, met dezelfde frequentie als hierboven,
- o op klinische indicatie.

Bij elke patiënt die verhoogde serumtransaminasen ontwikkelt, moeten de leverfunctietesten binnen 48 uur worden herhaald.

Artsen worden er ook aan herinnerd dat agomelatine gecontra-indiceerd is bij patiënten met leverinsufficiëntie, d.w.z. cirrhosis of actieve leverziekte.

Daarenboven, wegens het gebrek aan significant effect bij oudere patiënten \geq 75 jaar en de gevoeligheid binnen deze leeftijdsgroep, mag agomelatine niet worden gebruikt bij patiënten \geq 75 jaar.

Melden van bijwerkingen

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht bijwerkingen van Valdoxan® te melden aan het Belgisch Centrum voor Geneesmiddelenbewaking voor geneesmiddelen voor Humaan gebruik (BCGH) van het fagg. Het melden kan online gebeuren via www.gelefiche.be of via de "papierene gele fiche" beschikbaar via het Gecommentarieerd Geneesmiddelenrepertorium en via de Folia Pharmacotherapeutica. De gele fiche kan worden verzonden naar het BCGH per post naar het adres Fagg – BCGH - Eurostation II - Victor Hortaplein 40 bus 40, 1060 Brussel, per fax op het nummer 02/524.80.01, of per email naar adversedrugreactions@fagg-afmps.be

Bijwerkingen kunnen eveneens worden gemeld aan de dienst Geneesmiddelenbewaking van Servier Benelux N.V. via 02/529.43.11 of per email via pharmacovigilance@be.netgrs.com

Bijkomende informatie

Voor verdere informatie, gelieve contact op te nemen met de dienst Medische informatie van Servier Benelux N.V. op nummer 02/529.43.11, Internationalelaan 57, 1070 Brussel.

Hoogachtend



André Brethous
Managing Director