

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.

Rechtstreekse mededeling aan gezondheidszorgbeoefenaars over het risico op hepatotoxiciteit bij gebruik van agomelatine (Valdoxan®)

Brussel, 10 oktober 2012

Geachte Professor,
Geachte Dokter,

Met deze brief willen wij u informeren over nieuwe rapporten van ernstige hepatotoxiciteit die zijn opgetreden met agomelatine (Valdoxan®), en willen wij u eraan herinneren dat het belangrijk is om de leverfunctie te controleren bij het behandelen van patiënten met agomelatine.

Samenvatting:

- **Sinds de goedkeuring in februari 2009, werden verschillende ernstige gevallen van hepatotoxiciteit gerapporteerd met agomelatine (Valdoxan®), waaronder zes gevallen van leverfalen.**
- **We herinneren de artsen eraan om leverfunctietesten uit te voeren bij alle patiënten die agomelatine krijgen :**
 - bij de aanvang van de behandeling,
 - dan periodiek na 3 weken, 6 weken (einde van de acute fase), 12 weken, 24 weken (einde van de onderhoudsfase) en daarna,
 - bij het verhogen van de dosering, met dezelfde frequentie als bij de start van de behandeling,
 - op klinische indicatie.
- **In geval van stijging van de serumtransaminasen moeten de leverfunctietesten binnen 48 uur worden herhaald.**
- **Agomelatine moet onmiddellijk worden stopgezet als de serumtransaminasen stijgen tot meer dan 3-maal de bovenlimiet van de normaalwaarden, of bij patiënten met symptomen of tekenen van mogelijke leverbeschadiging, zoals donkere urine; bleke stoelgang; gele huid/ogen; pijn in de rechterbovenbuik; aanhoudende onverklaarde vermoeidheid.**
- **Informeer de patiënten van de symptomen van mogelijke leverbeschadiging en adviseer hen onmiddellijk met de inname van agomelatine te stoppen en dringend medisch advies te vragen zodra er symptomen van mogelijke leverbeschadiging optreden.**



- **Voorzichtigheid is geboden wanneer agomelatine wordt voorgeschreven aan patiënten die voor de behandeling verhoogde transaminasen vertoonden of aan patiënten met risicofactoren voor leverbeschadiging, zoals obesitas/overgewicht/niet-alcoholische leversteatose; belangrijke alcoholinname of gelijktijdige behandeling met geneesmiddelen die geassocieerd zijn met een risico op leverbeschadiging; diabetes.**

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

De Samenvatting van de Kenmerken van het Product (SKP) en de bijsluiter werd in die zin aangepast.

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. In de postmarketingbewaking werden gevallen van leverbeschadiging gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met Valdoxan® waaronder leverfalen, een stijging van de leverenzymen tot meer dan 10-maal de bovenlimiet van de normaalwaarden, hepatitis en geelzucht. 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 werden de serumtransaminasen gewoonlijk weer normaal.

Het CHMP (het comité voor geneesmiddelen voor humaan gebruik van het EMA) heeft alle gegevens van klinische studies en de postmarketingbewaking over verhoogde transaminasen met agomelatine doorgenomen. Daarbij werd vastgesteld dat een stijging van de transaminasen (> 3-maal de bovenlimiet van de normaalwaarden) in klinische studies vooral werd waargenomen bij patiënten die met agomelatine 50 mg werden behandeld (2,5% versus 1,4% met 25 mg). Sommige patiënten die in de dagelijkse praktijk werden behandeld, vertoonden leverreacties na verhoging van de dosering.

Het CHMP besliste dat de SKP en bijsluiter van agomelatine moeten worden aangevuld met nieuwe waarschuwingen en extra monitoring van de leverfunctietesten bij verhoging van de dosering en dat artsen moeten worden herinnerd aan de bestaande waarschuwingen wat de leverfunctie betreft, zoals hierboven beschreven. Artsen worden er ook aan herinnerd dat agomelatine gecontra-indiceerd is bij patiënten met leverinsufficiëntie, d.w.z. cirrhosis of actieve leverziekte.

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 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