

Folia Pharmacotherapeutica mars 2025

Communiqué du Centre de Pharmacovigilance

Fézolinétant : traiter les bouffées de chaleur au prix d'atteintes hépatiques rares mais graves ?

Des atteintes hépatiques graves sont possibles avec le fézolinétant (Veoza®▼), utilisé pour les symptômes vasomoteurs de la ménopause. L'Agence européenne des médicaments (EMA) a émis des recommandations pour limiter ce risque.

- Contrôler la fonction hépatique avant le début du traitement chez toutes les utilisatrices.
- Arrêter le traitement en cas de dépassement de certaines limites pour les enzymes hépatiques et la bilirubine (voir plus bas), ou en cas de symptômes évocateurs d'atteinte hépatique.
- Informer les utilisatrices de la nécessité de consulter en cas de signes ou symptômes évocateurs d'atteinte hépatique.

Le fézolinétant (Veoza®▼, chapitre 6.3.6) est un médicament non hormonal ayant pour indication selon le RCP les symptômes vasomoteurs modérés à sévères de la ménopause. Lors de sa commercialisation en juin 2024, nous avons signalé des élévations fréquentes des enzymes hépatiques parmi les effets indésirables. Le RCP recommandait de surveiller la fonction hépatique chez les personnes ayant une maladie hépatique.

De nouvelles données confirment ce risque et la nécessité d'informer les professionnels de santé et les utilisatrices de précautions plus strictes à respecter.

Signaux post-commercialisation d'atteintes hépatiques graves

La FDA (*Food and Drug Administration* américaine) et l'EMA (*European Medicines Agency*) ont analysé les données d'études disponibles ainsi que des rapports de cas post-commercialisation faisant état d'atteintes hépatiques rares mais graves:

- Elévations des enzymes hépatiques (> 10 fois la limite supérieure de la normale, LSN), de la bilirubine et des phosphatases alcalines.
- Dans certains cas, symptômes évocateurs d'atteinte hépatique associés tels que fatigue, prurit, ictère, urines foncées, perte d'appétit et douleur abdominale.

Les élévations des tests hépatiques et/ou les symptômes étaient généralement réversibles à l'arrêt du traitement.

L'effet indésirable « atteinte hépatique induite par les médicaments (DILI : *drug-induced liver injury*) a été ajouté dans le RCP avec la mention « fréquence inconnue ».¹⁻⁵

Recommandations pour limiter le risque

Sur décision de l'EMA et de l'AFMPS (*Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé*), la firme a transmis une DHPC (*Direct Healthcare Professional Communication*) aux professionnels de santé comportant les **recommandations** suivantes **applicables à toutes les utilisatrices** afin de limiter ce risque:

- Ne pas initier le traitement si les enzymes hépatiques ou la bilirubine sont ≥ 2 fois supérieures à la limite supérieure de la normale (LSN).
- Faire des tests hépatiques chaque mois pendant les 3 premiers mois de traitement, et ensuite en fonction du jugement clinique.
- Effectuer des tests hépatiques en cas d'apparition de symptômes évocateurs d'une atteinte hépatique tels que fatigue, prurit, ictère, urines foncées, selles claires, nausées, vomissements, perte d'appétit, douleur abdominale.
- Arrêter le traitement en cas de

- Transaminases ≥ 3 fois la LSN avec : bilirubine totale > 2 fois la LSN ou symptômes évocateurs d'atteinte hépatique;
- Transaminases > 5 fois la LSN.
- Surveiller les tests hépatiques jusqu'au retour à la normale.
- Informer les femmes de la nécessité de consulter en cas de signes ou symptômes évocateurs d'atteinte hépatique.

Commentaire du CBIP

- Ces nouveaux signaux d'atteintes hépatiques, qui peuvent être graves et dont la fréquence et la réversibilité ne sont pas connues, doivent être pris en considération dans la balance bénéfice-risque du fézolinétant, qui est un traitement uniquement symptomatique.
- A l'heure actuelle, l'efficacité du fézolinétant n'a pas été comparée à celle des traitements hormonaux. On ne sait pas s'il constitue une alternative plus sûre en cas de contre-indication aux traitements hormonaux.
- Les bouffées de chaleur peuvent affecter la qualité de vie de certaines femmes. Un traitement médicamenteux est parfois nécessaire, mais les femmes doivent être correctement informées des risques encourus.
 - Pour plus d'informations concernant l'efficacité et l'innocuité du fézolinétant, voir Nouveautés médicaments juin 2024 et Folia juin 2024 « Le fézolinétant, une alternative à l'hormonothérapie pendant la ménopause ? ».
 - Pour plus d'information sur le traitement hormonal de la ménopause, voir Folia janvier 2025 : « Traitement hormonal de la (péri)ménopause : le point sur les avantages et les inconvénients ».
- Le CBIP rappelle l'importance, en particulier pour les nouveaux médicaments, de notifier les effets indésirables suspectés.

Sources

- 1 <https://www.fda.gov/safety/medical-product-safety-information/fda-adds-warning-about-rare-occurrence-serious-liver-injury-use-veozah-fezolinetant-hot-flashes-due>
- 2 <https://www.ema.europa.eu/en/news/meeting-highlights-pharmacovigilance-risk-assessment-committee-prac-25-28-november-2024>
- 3 <https://www.farmacotherapeutischkompas.nl/nieuws/veoza-fezolinetant-kan-leverproblemen-geven>
- 4 Med Lett Drugs Ther. 2024 Oct 14;66(1713):168 (doi:10.58347/tml.2024.1713e)
- 5 FDA Issues Warning About Rare But Serious Liver Injury With The Use Of Fezolinetant (Veoza) For Hot Flashes Due To Menopause. Worts Pills, Best Pills. September 16, 2024

Colophon

Les *Folia Pharmacotherapeutica* sont publiés sous l'égide et la responsabilité du *Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique* (Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie) a.s.b.l. agréée par l'Agence Fédérale des Médicaments et des Produits de Santé (AFMPS).

Les informations publiées dans les *Folia Pharmacotherapeutica* ne peuvent pas être reprises ou diffusées sans mention de la source, et elles ne peuvent en aucun cas servir à des fins commerciales ou publicitaires.

Rédacteurs en chef: (redaction@cbip.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) et
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Éditeur responsable:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.