

Agomélatine Zentiva 25 mg

Traitement des épisodes dépressifs majeurs (c'est-à-dire caractérisés) chez l'adulte.
Option thérapeutique de 3^e intention*

Guide d'information destiné aux professionnels de santé

RECOMMANDATIONS CONCERNANT :

- Le suivi de la fonction hépatique
- L'interaction avec les inhibiteurs puissants du CYP1A2

**Des fiches de suivi de la fonction hépatique
de vos patients sont disponibles dans ce guide**

Ce document s'inscrit dans le cadre du plan de gestion des risques de l'Agomélatine. Il est diffusé par les laboratoires commercialisant des médicaments à base d'Agomélatine, sous l'autorité de l'ANSM. Il est destiné à vous fournir des informations pratiques sur la sécurité d'emploi et le bon usage de l'Agomélatine.

Il est important de consulter ce document avant de prescrire ou de délivrer des médicaments à base d'Agomélatine et de remettre aux patients le livret qui leur est destiné.

* Avant de prescrire, consultez la place dans la stratégie thérapeutique sur www.has-sante.fr (Haute Autorité de Santé (HAS), Recommandations de bonne pratique - Octobre 2017)

Quels sont les médicaments contenant de l'Agomélatine ?

- Il s'agit des médicaments suivants : Valdoxan® 25 mg ou un médicament générique. Le nom du médicament délivré par votre pharmacien ou prescrit par votre médecin est alors celui de la substance active suivie du nom du laboratoire et du dosage. Pour plus d'information, consultez la base de données publique des médicaments :
<http://base-donnees-publique.medicaments.gouv.fr>

Agomélatine et risque d'hépatotoxicité

- Depuis sa commercialisation, des cas d'insuffisance hépatique, des augmentations des enzymes hépatiques supérieures à 10 fois la limite supérieure des valeurs normales, des hépatites et des ictères ont été rapportés chez des patients traités par l'Agomélatine.
- La plupart des cas sont survenus au cours des premiers mois de traitement.
- La nature des lésions hépatiques est principalement hépatocellulaire, avec des transaminases sériques qui reviennent généralement à des valeurs normales à l'arrêt du traitement.
- Chez des patients présentant des facteurs de risque hépatique, des cas d'insuffisance hépatique d'issue fatale ou ayant nécessité une transplantation ont été exceptionnellement rapportés.

Conseils à donner aux patients

Il est nécessaire de prévenir les patients de la nécessité :

- d'effectuer les bilans hépatiques aux dates prévues,
- de consulter en urgence un médecin en cas de manifestations cliniques évoquant une atteinte de la fonction hépatique.

Recommandations pour le suivi de la fonction hépatique

- **L'Agomélatine ne doit pas être utilisée :**
 - **Chez les patients atteints d'insuffisance hépatique** (c'est-à-dire cirrhose ou 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 avant d'initier un traitement à base d'Agomélatine chez les patients présentant des facteurs de risque hépatique**

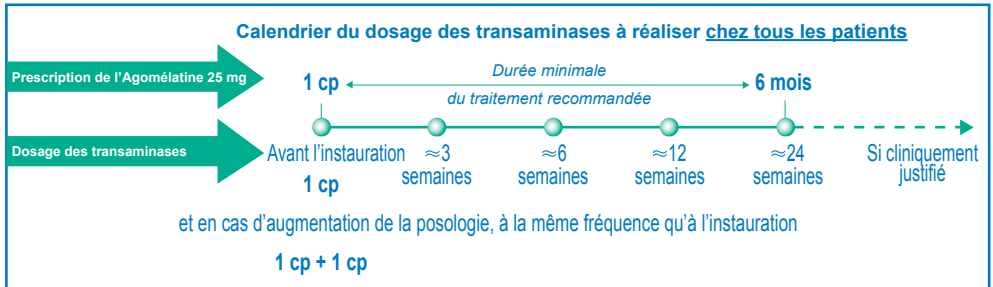
L'Agomélatine ne doit être **prescrite qu'après une évaluation attentive des bénéfices et des risques** :

 - 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** :

 - L'Agomélatine **ne doit pas être instaurée chez les patients dont les ASAT et/ou les ALAT sont supérieures à 3 fois la limite supérieure des valeurs normales.**
 - L'Agomélatine doit être prescrite avec précaution chez les patients dont les ASAT et/ou les 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.

- **Pendant le traitement :**

En cas d'élévation des transaminases :

- ne dépassant pas 3 fois la limite supérieure des valeurs normales, le dosage des transaminases doit être répété dans les 48 h ;
- **dépassant 3 fois la limite supérieure des valeurs normales**, l'Agomélatine doit être **arrêtée** immédiatement.

L'Agomélatine doit être **arrêtée** immédiatement si le patient développe de nouveaux symptômes, comme **l'apparition d'une sensation de malaise ou d'une fatigue intense**, et présente des signes ou symptômes suggérant une atteinte hépatique (c'est-à-dire **urines foncées, selles décolorées, coloration jaune de la peau et/ou des yeux, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen**).

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

Pour mémoire :

• Que faire en cas de :

Augmentation ALAT/ASAT \leq 3 fois la limite supérieure de la normale	Répéter le dosage dans les 48 h
Augmentation ALAT/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.*

Interaction avec les inhibiteurs puissants du CYP1A2

- L'Agomélatine est contre-indiquée en association aux inhibiteurs puissants du CYP1A2 (par exemple : fluvoxamine [FLOXYFRAL®], ciprofloxacine [CIFLOX®, CILOXAN®]).
- 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 à 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 autres CYP450 *in vitro*. Par conséquent, l'Agomélatine ne devrait pas modifier l'exposition aux médicaments métabolisés par les CYP450.

Nous vous rappelons que tout effet indésirable doit être déclaré au Centre Régional de Pharmacovigilance (CRPV) dont vous dépendez ou via le portail de signalement des événements sanitaires indésirables du ministère chargé de la santé www.signalement-sante.gouv.fr.

Pour plus d'information, consultez la rubrique « Déclarer un effet indésirable » sur le site Internet de l'ANSM : <http://ansm.sante.fr>.



Fiche de suivi de la fonction hépatique sous Agomélatine

Si l'élévation des transaminases sériques dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales :

- le traitement doit être arrêté, et
- le contrôle doit être répété régulièrement jusqu'à un retour aux valeurs normales.

Agomélatine 25 mg/j

ALAT (U/L)	ASAT (U/L)	Avant l'instauration à 25 mg/j				Dosages additionnels			
		Date :	3 semaines Date :	6 semaines Date :	12 semaines Date :	24 semaines Date :	Date :	Date :	Date :

Nom du patient :

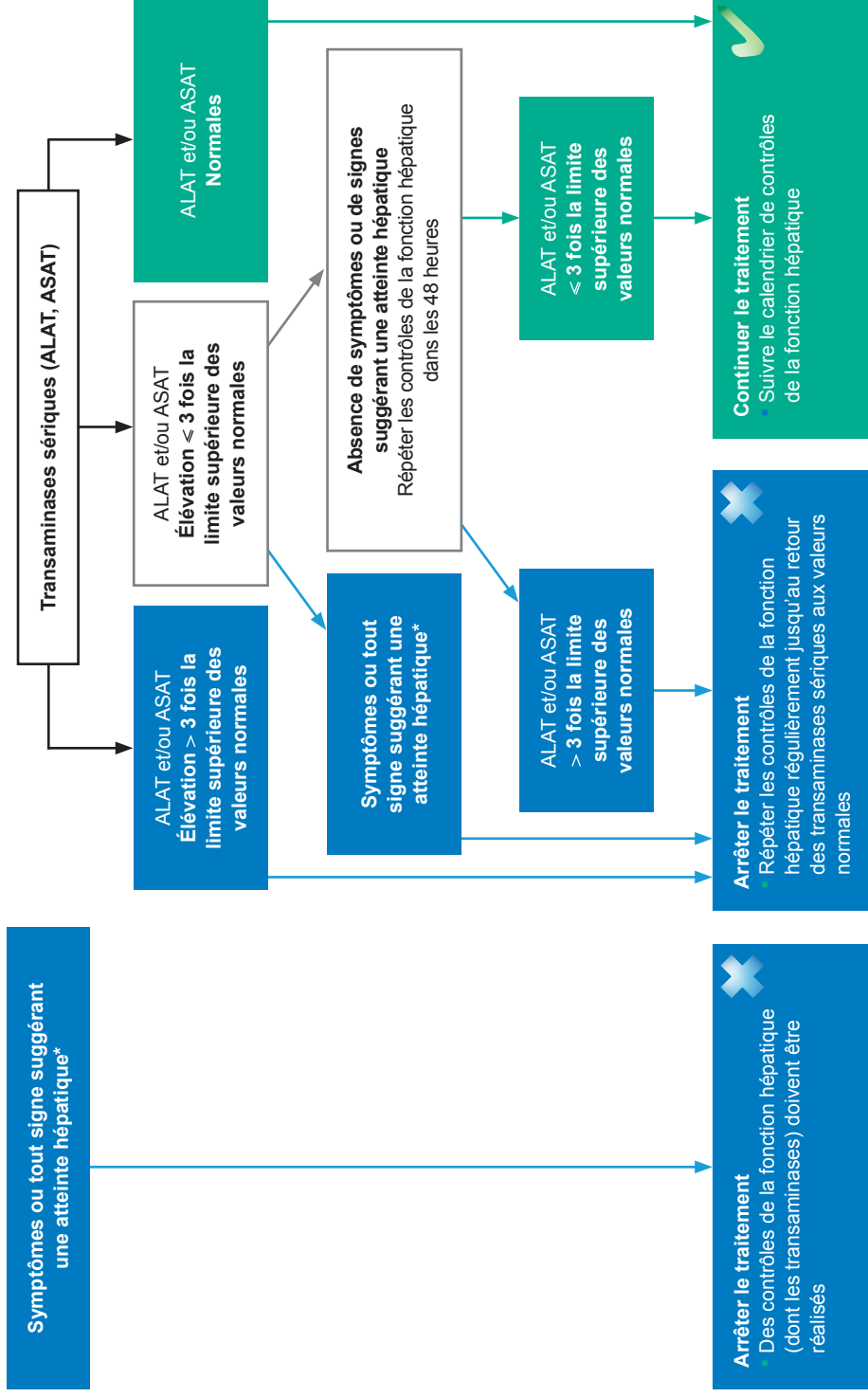
Date de l'instauration :

En cas d'augmentation de la posologie à 50 mg/j, redémarrer le calendrier de contrôles

ALAT (U/L)	ASAT (U/L)	Instauration à 50 mg/j				Dosages additionnels			
		Date :	3 semaines Date :	6 semaines Date :	12 semaines Date :	24 semaines Date :	Date :	Date :	Date :

En cas de symptômes ou d'anomalie du bilan hépatique, se référer au dos de cette fiche.

Conduite à tenir en cas de symptômes ou d'anomalie du bilan hépatique, au cours d'un traitement par Agomélatine.



* tels que urines foncées, selles décolorées, coloration jaune de la peau / des yeux, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, apparition d'une fatigue prolongée et inexplicable



Fiche de suivi de la fonction hépatique sous Agomélatine

Si l'élévation des transaminases sériques dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales :

- le traitement doit être arrêté, et
- le contrôle doit être répété régulièrement jusqu'à un retour aux valeurs normales.

Agomélatine 25 mg/j

Nom du patient :

Date de l'instauration :

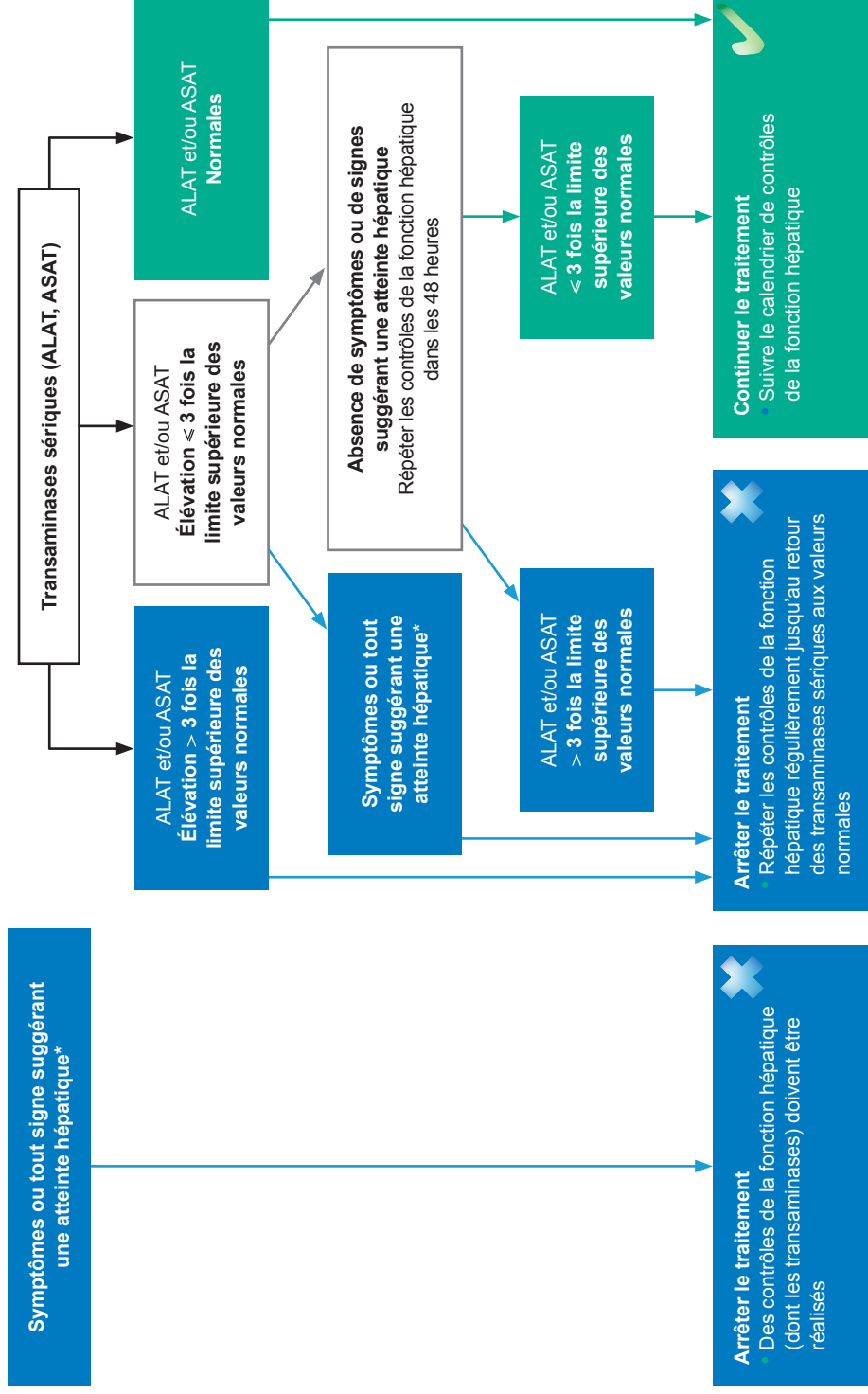
	Avant l'instauration à 25 mg/j	3 semaines	6 semaines	12 semaines	24 semaines	Dosages additionnels
	Date :	Date :	Date :	Date :	Date :	
ALAT (U/L)						
ASAT (U/L)						

En cas d'augmentation de la posologie à 50 mg/j, redémarrer le calendrier de contrôles

	Instauration à 50 mg/j	3 semaines	6 semaines	12 semaines	24 semaines	Dosages additionnels
	Date :	Date :	Date :	Date :	Date :	
ALAT (U/L)						
ASAT (U/L)						

En cas de symptômes ou d'anomalie du bilan hépatique, se référer au dos de cette fiche.

Conduite à tenir en cas de symptômes ou d'anomalie du bilan hépatique, au cours d'un traitement par Agomélatine.



* tels que urines foncées, selles décolorées, coloration jaune de la peau / des yeux, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, apparition d'une fatigue prolongée et inexplicable



Fiche de suivi de la fonction hépatique sous Agomélatine

Si l'élévation des transaminases sériques dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales :

- le traitement doit être arrêté, et
- le contrôle doit être répété régulièrement jusqu'à un retour aux valeurs normales.

Agomélatine 25 mg/j

Nom du patient :

Date de l'instauration :

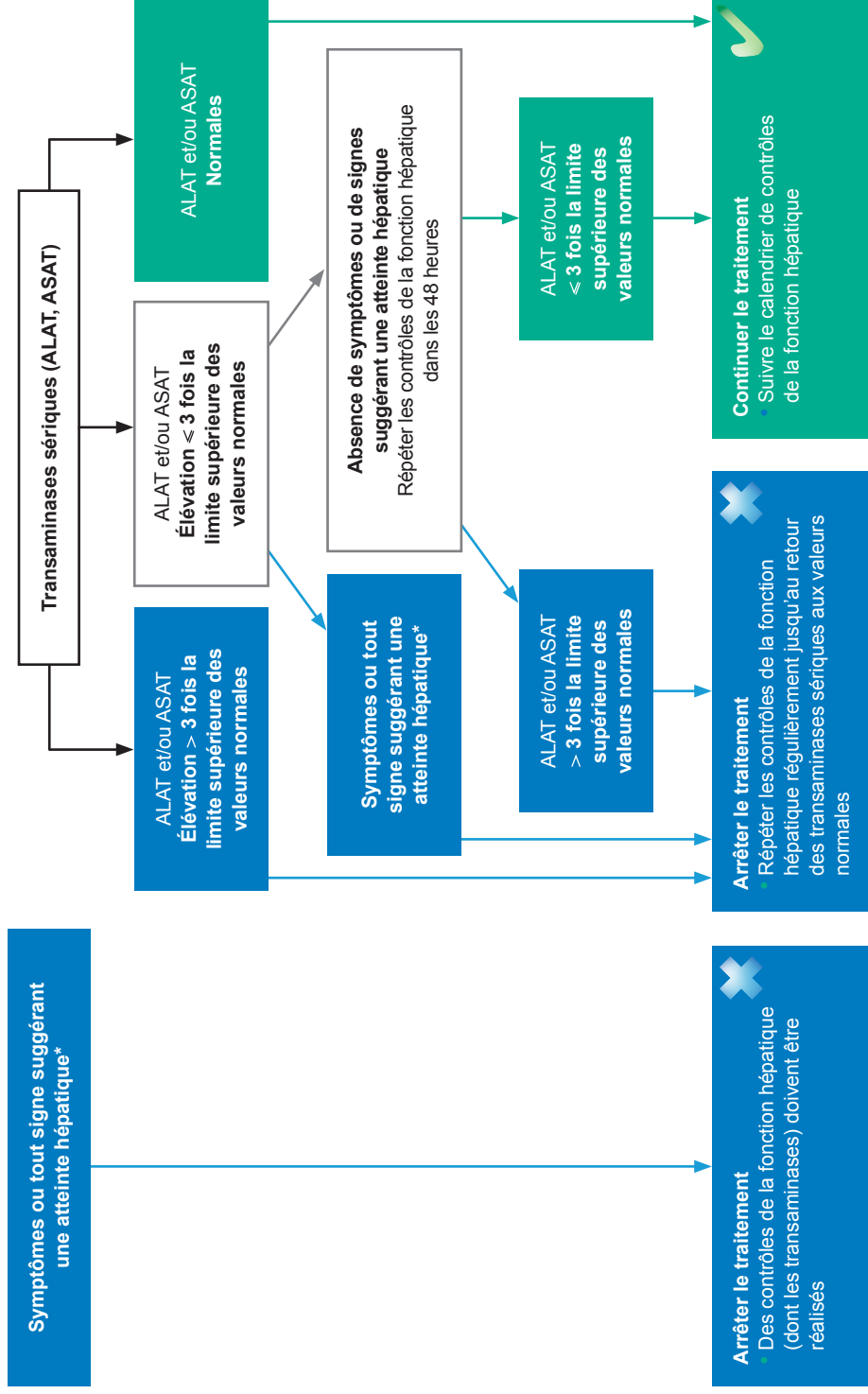
	Avant l'instauration à 25 mg/j	3 semaines	6 semaines	12 semaines	24 semaines	Dosages additionnels
	Date :	Date :	Date :	Date :	Date :	
ALAT (U/L)						
ASAT (U/L)						

En cas d'augmentation de la posologie à 50 mg/j, redémarrer le calendrier de contrôles

	Instauration à 50 mg/j	3 semaines	6 semaines	12 semaines	24 semaines	Dosages additionnels
	Date :	Date :	Date :	Date :	Date :	
ALAT (U/L)						
ASAT (U/L)						

En cas de symptômes ou d'anomalie du bilan hépatique, se référer au dos de cette fiche.

Conduite à tenir en cas de symptômes ou d'anomalie du bilan hépatique, au cours d'un traitement par Agomélatine.



* tels que urines foncées, selles décolorées, coloration jaune de la peau / des yeux, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, apparition d'une fatigue prolongée et inexplicable



Fiche de suivi de la fonction hépatique sous Agomélatine

Si l'élévation des transaminases sériques dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales :

- le traitement doit être arrêté, et
- le contrôle doit être répété régulièrement jusqu'à un retour aux valeurs normales.

Agomélatine 25 mg/j

Nom du patient :

Date de l'instauration :

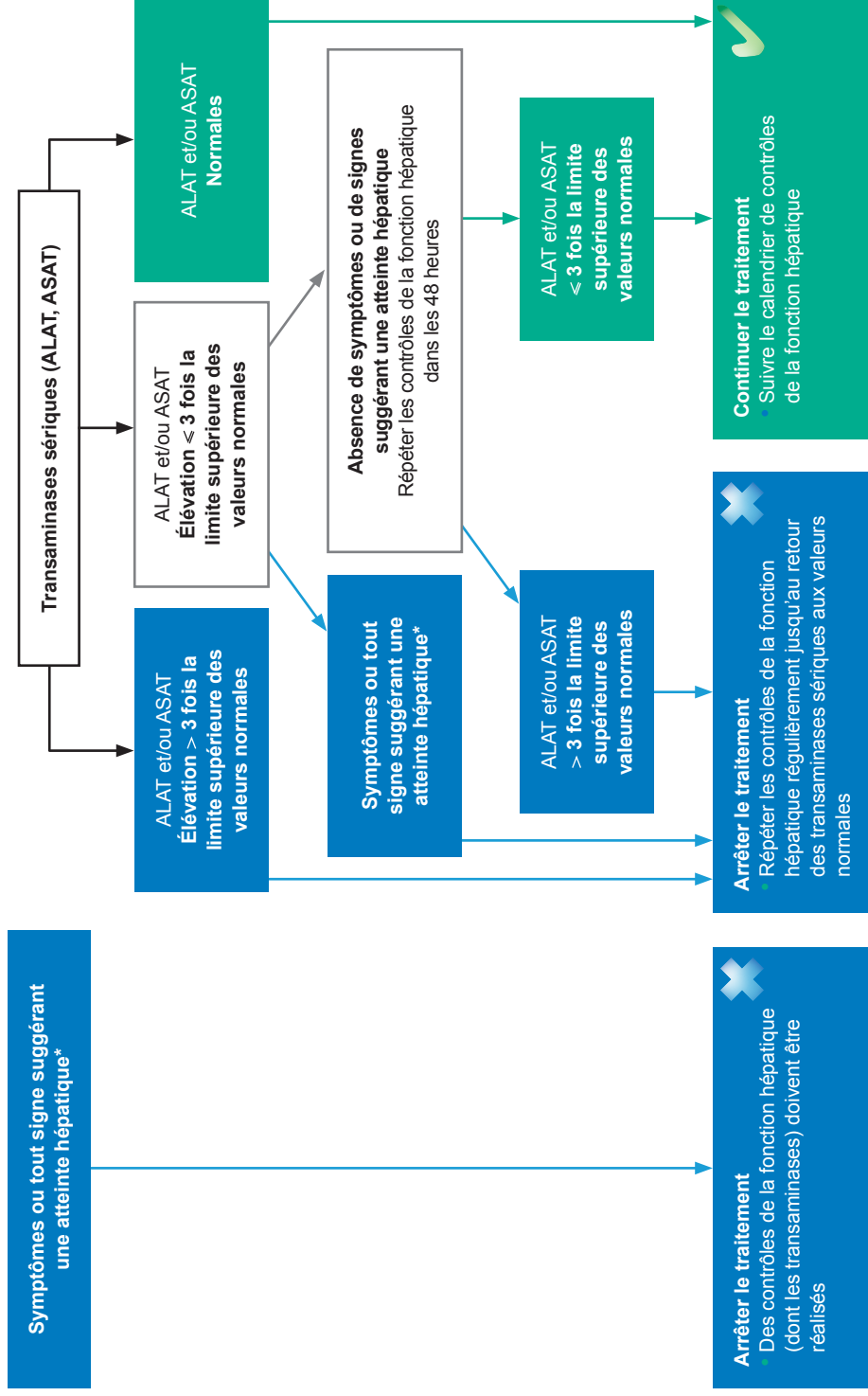
	Avant l'instauration à 25 mg/j	3 semaines	6 semaines	12 semaines	24 semaines	Dosages additionnels
	Date :	Date :	Date :	Date :	Date :	
ALAT (U/L)						
ASAT (U/L)						

En cas d'augmentation de la posologie à 50 mg/j, redémarrer le calendrier de contrôles

	Instauration à 50 mg/j	3 semaines	6 semaines	12 semaines	24 semaines	Dosages additionnels
	Date :	Date :	Date :	Date :	Date :	
ALAT (U/L)						
ASAT (U/L)						

En cas de symptômes ou d'anomalie du bilan hépatique, se référer au dos de cette fiche.

Conduite à tenir en cas de symptômes ou d'anomalie du bilan hépatique, au cours d'un traitement par Agomélatine.



* tels que urines foncées, selles décolorées, coloration jaune de la peau / des yeux, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, apparition d'une fatigue prolongée et inexplicable



Fiche de suivi de la fonction hépatique sous Agomélatine

Si l'élévation des transaminases sériques dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales :

- le traitement doit être arrêté, et
- le contrôle doit être répété régulièrement jusqu'à un retour aux valeurs normales.

Agomélatine 25 mg/j

Nom du patient :

Date de l'instauration :

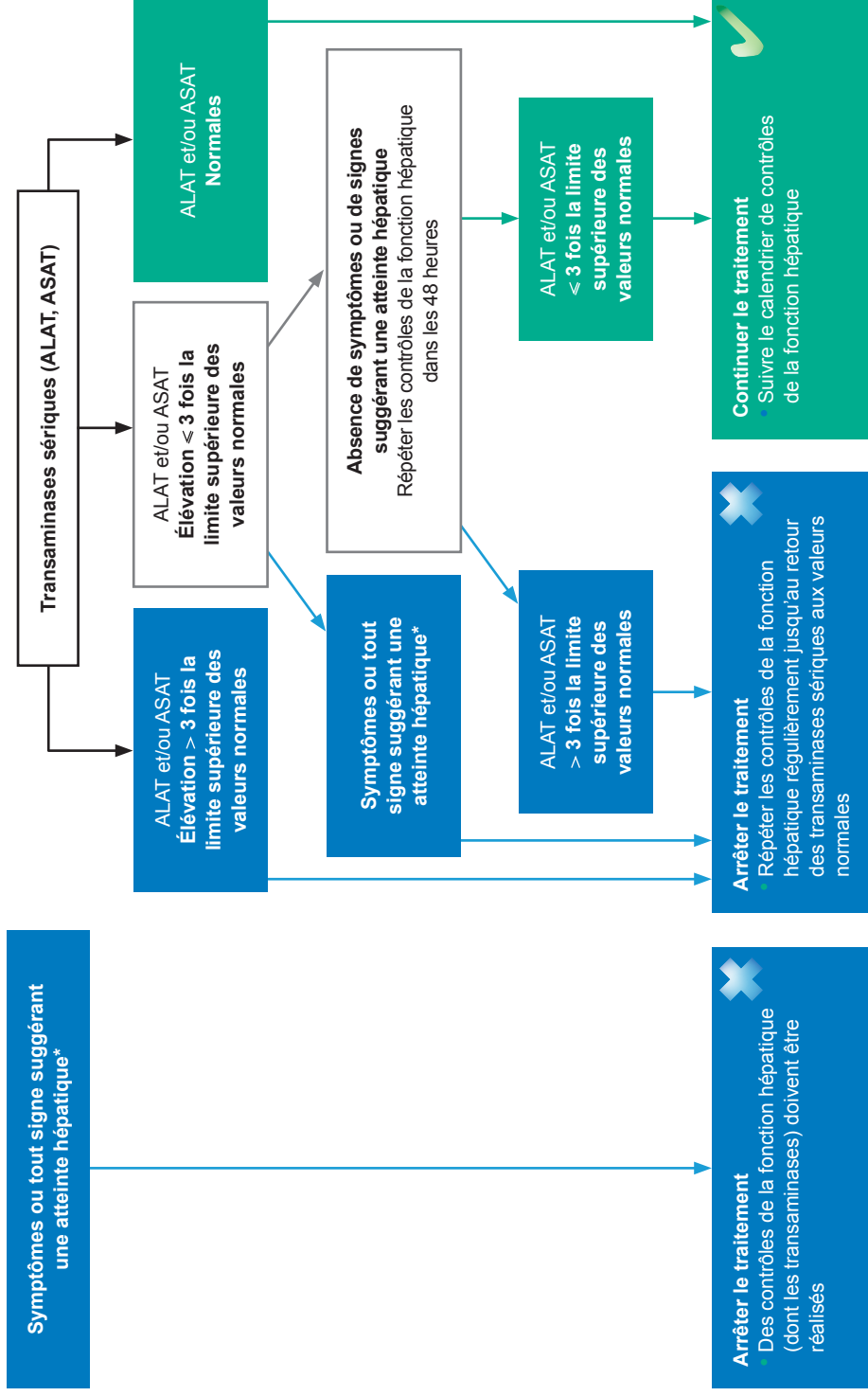
	Avant l'instauration à 25 mg/j	3 semaines	6 semaines	12 semaines	24 semaines	Dosages additionnels
	Date :	Date :	Date :	Date :	Date :	
ALAT (U/L)						
ASAT (U/L)						

En cas d'augmentation de la posologie à 50 mg/j, redémarrer le calendrier de contrôles

	Instauration à 50 mg/j	3 semaines	6 semaines	12 semaines	24 semaines	Dosages additionnels
	Date :	Date :	Date :	Date :	Date :	
ALAT (U/L)						
ASAT (U/L)						

En cas de symptômes ou d'anomalie du bilan hépatique, se référer au dos de cette fiche.

Conduite à tenir en cas de symptômes ou d'anomalie du bilan hépatique, au cours d'un traitement par Agomélatine.



* tels que urines foncées, selles décolorées, coloration jaune de la peau / des yeux, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, apparition d'une fatigue prolongée et inexplicable



Fiche de suivi de la fonction hépatique sous Agomélatine

Si l'élévation des transaminases sériques dépasse 3 fois la limite supérieure des valeurs normales :

- le traitement doit être arrêté, et
- le contrôle doit être répété régulièrement jusqu'à un retour aux valeurs normales.

Agomélatine 25 mg/j

Nom du patient :

Date de l'instauration :

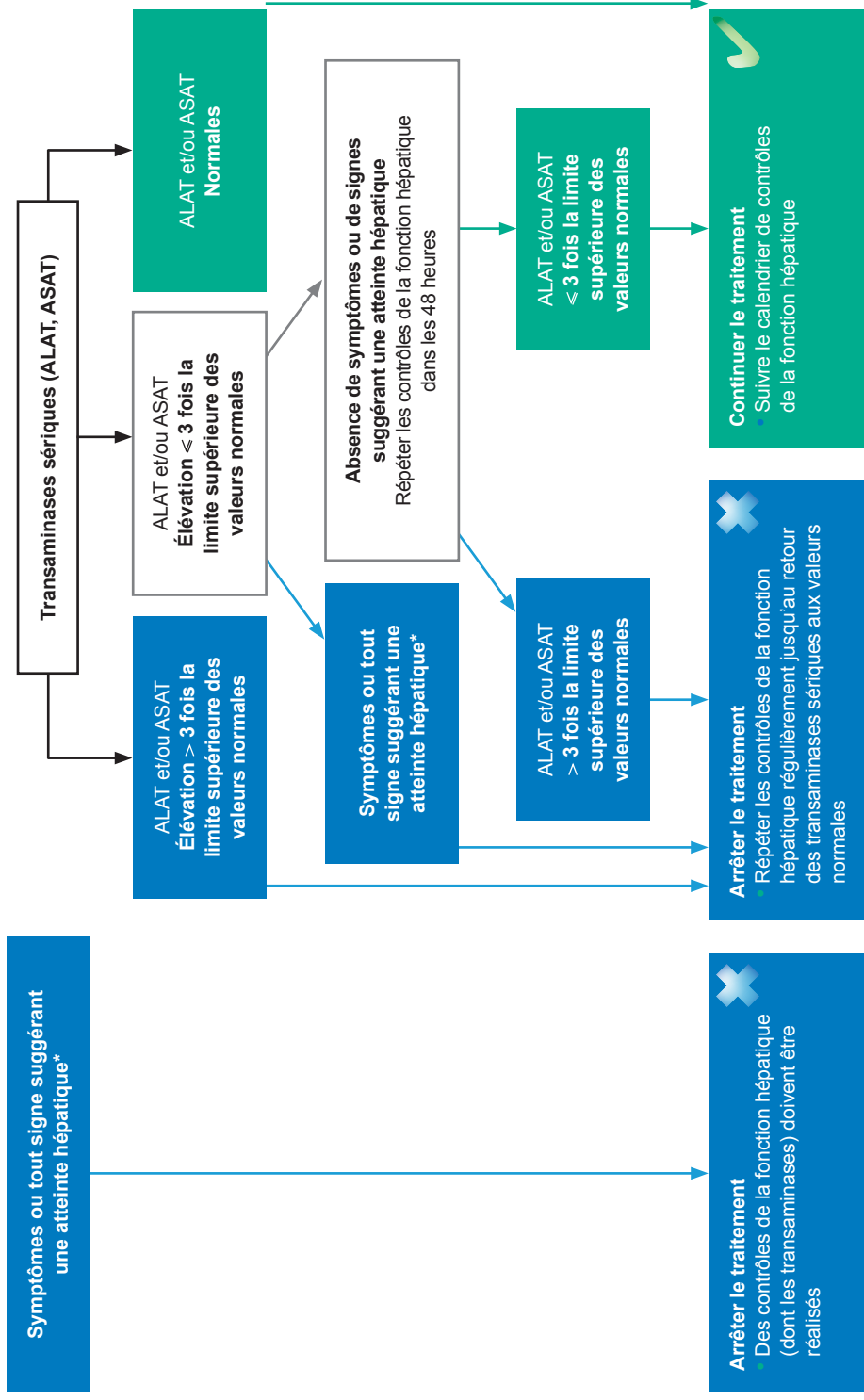
	Avant l'instauration à 25 mg/j	3 semaines	6 semaines	12 semaines	24 semaines	Dosages additionnels
	Date :	Date :	Date :	Date :	Date :	
ALAT (U/L)						
ASAT (U/L)						

En cas d'augmentation de la posologie à 50 mg/j, redémarrer le calendrier de contrôles

	Instauration à 50 mg/j	3 semaines	6 semaines	12 semaines	24 semaines	Dosages additionnels
	Date :	Date :	Date :	Date :	Date :	
ALAT (U/L)						
ASAT (U/L)						

En cas de symptômes ou d'anomalie du bilan hépatique, se référer au dos de cette fiche.

Conduite à tenir en cas de symptômes ou d'anomalie du bilan hépatique, au cours d'un traitement par Agomélatine.



* tels que urines foncées, selles décolorées, coloration jaune de la peau / des yeux, douleur dans la partie supérieure droite de l'abdomen, apparition d'une fatigue prolongée et inexplicable

