

Agomelatine STADA

Behandling av Egentliga depressionsepisoder hos vuxna

Information till läkaren

Rekommendationer till:

- Leverfunktionstester (transaminasnivåerna)
- Interaktioner med potenta CYP1A2-hämmare

Agomelatin Översikt

Agomelatin godkändes i Europa i februari 2009 och har varit tillgängligt sedan 2009 för behandling av egentliga depressionsepisoder hos vuxna.

Information om risk för levertoxicitet

Fall av leverskador, inklusive leversvikt (hos patienter med leverrelaterade riskfaktorer rapporterades ett fåtal exceptionella fall med fatal utgång eller levertransplantation), förhöjda leverenzymnivåer som är mer än 10 gånger högre än övre gränsen för normalvärdet, hepatit och gulsot har rapporterats hos patienter som behandlats med agomelatin efter marknadsintroduktion. De flesta inträffade under de första behandlingsmånaderna. Leverskadorna är övervägande hepatocellulära och serumtransaminaserna återgår vanligtvis till normala nivåer vid utsättning av agomelatin.

Rekommendationer för leverfunktionstester

Agomelatine Stada skall inte användas till patienter:

- med nedsatt leverfunktion (dvs. Cirros eller aktiv leversjukdom) eller
- med förhöjning av transaminasnivåerna till mer än 3 gånger övre gränsen för normalvärdet
- som får potenta CYP1A2-hämmare (t.ex. fluvoxamin och ciprofloxacin). Fluvoxamin, en potent CYP1A2- och måttlig CYP2C9-hämmare, hämmar märkbart metabolismen av agomelatin, vilket resulterar i en 60-faldig (område 12–412) ökning av agomelatinexponeringen.

Före behandlingen påbörjas

Försiktighet skall iakttas för behandling av patienter med risk för leverskada

Agomelatin skall endast föreskrivas efter **noggrann bedömning av nytta och risk:**

- hos patienter med **riskfaktorer för leverskada** t.ex.
 - obesitas, övervikt, icke-alkoholrelaterad fettlever, diabetes
 - alkoholberoende och/eller konsumtion av väsentliga alkoholmängder
- hos patienter som **samtidigt** behandlas med läkemedel som är förknippade med risk för leverskada.

Genomförande av leverfunktionstester hos patienter

Leverfunktionstester skall utföras hos alla patienter **före behandlingen** påbörjas:

- behandling skall inte påbörjas **hos patienter hos vilka utgångsvärdena för ALAT och/eller ASAT överstiger 3 gånger övre gränsen för normalvärdet**
- försiktighet skall iaktas hos patienter med förhöjda transaminasnivåer före behandling (> övre gränsen för normalvärdet och ≤ 3 gånger övre gränsen för normalvärdet).

Mätning av transaminaser (ALAT/ASAT) hos dina patienter



och vid en dosökning till 50 mg

När dosen ökas skall leverfunktionstester på nytt utföras med samma frekvens som när behandlingen påbörjades.

Hos alla patienter som utvecklar förhöjda nivåer av serumtransaminaser skall leverfunktionen testas på nytt inom 48 timmar.

Under behandlingsperioden

Behandling med agomelatin skall avbrytas omedelbart om:

Behandling med agomelatin skall avbrytas omedelbart om:

- patienten utvecklar symtom eller tecken på potentiell leverskada (såsom **mörk urin, ljus avföring, gul hud/gula ögon, smärta i den övre, högra delen av buken, kvarstående ny och oförklarlig trötthet**)
- **serumtransaminasnivåerna stiger till mer än 3 gånger övre gränsen för normalvärdet.**

Efter utsättning av behandling med agomelatin skall leverfunktionen testas på nytt tills serumtransaminasnivåerna normaliserats.

Informera dina patienter om:

- varför det är viktigt att övervaka leverfunktionen och
- att vara uppmärksam på tecken och symtom som tyder på leverproblem.
- interaktioner med CYP1A2-hämmare (t.ex. fluvoxamine, ciprofloxacin).

Påminnelse:

Vad skal man göra om:

ALAT och/eller ASAT är ökat <3xULN	Leverfunktionstester skall upprepas inom 48 timmar
ALAT och/eller ASAT är ökat >3 ULN	Behandlingen skall avbrytas omedelbart om och leverfunktionen skall testas tills serumtransaminasnivåerna normaliserats
Tecken och symtom på leverskador*	Behandlingen skall avbrytas omedelbart om och leverfunktionen skall testas tills serumtransaminasnivåerna normaliserats

ULN = övre normalvärdet

* såsom mörk urin, ljus avföring, gul hud/gula ögon, smärta i den övre, högra delen av buken, kvarstående ny och oförklarlig trötthet.

Interaktioner med potenta CYP1A2-hämmare

- Agomelatin är kontraindicerat hos patienter som samtidigt får en potent CYP1A2-hämmare, till exempel fluvoxamin och ciprofloxacin.
- Agomelatin metaboliseras huvudsakligen via P4501A2 (CYP1A2) (90 %) och via CYP2C9/19 (10 %). Läkemedel som interagerar med dessa isoenzymer kan öka eller minska biotillgängligheten av agomelatin. Fluvoxamin, en potent CYP1A2- och måttlig CYP2C9-hämmare, hämmar märkbart metabolismen av agomelatin, vilket resulterar i en ökning av agomelatinexponeringen.
- Agomelatin inducerar inte CYP450 isoenzymer *in vivo*. Agomelatin hämmar varken CYP1A2 *in vivo* eller de andra CYP450 *in vitro*. Agomelatin förändrar därför inte exponeringen för läkemedel som metaboliseras via CYP450.

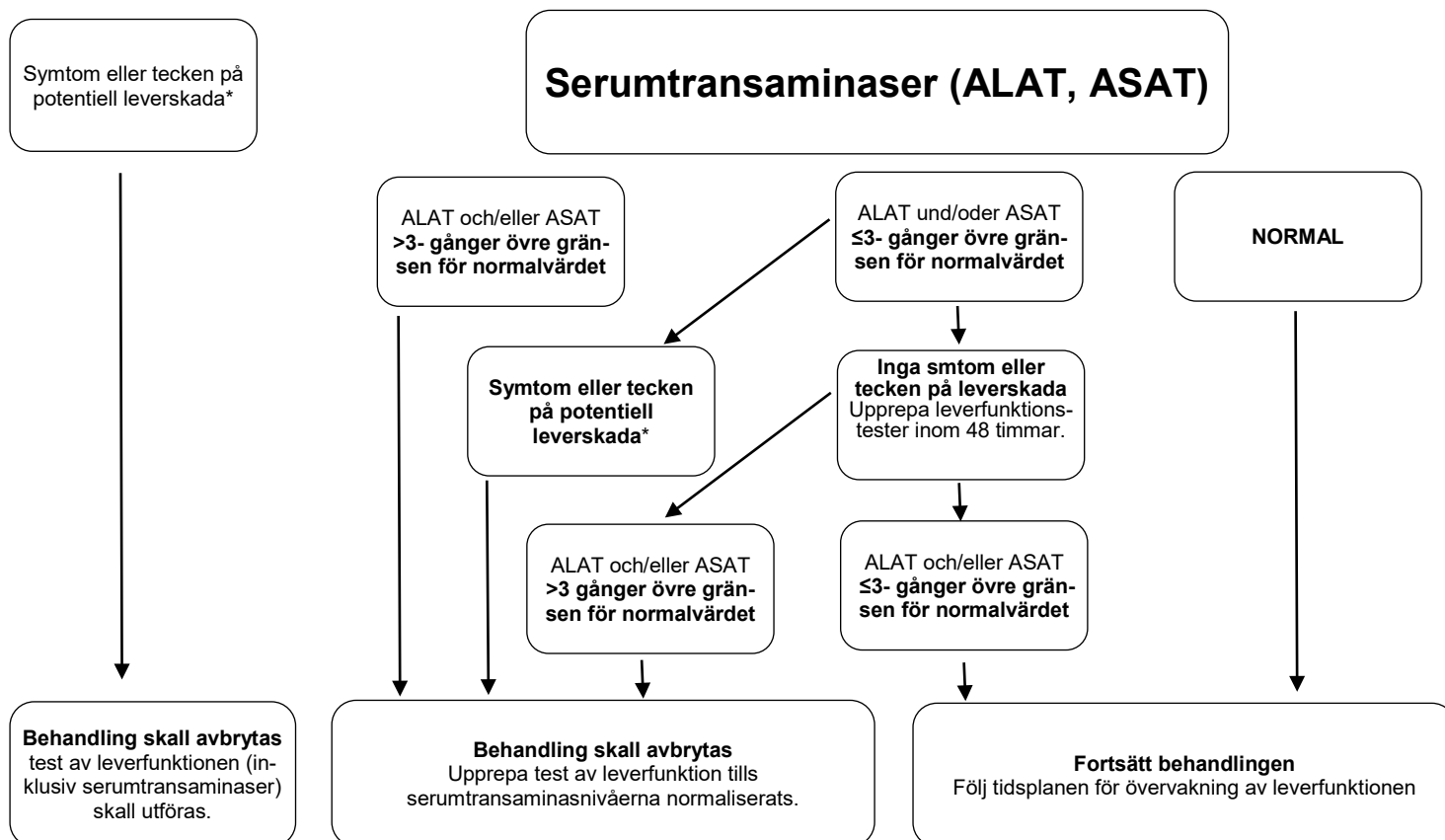
Schema för övervakning av transaminasnivåerna under behandling med Agomelatine STADA

Terapeutisk indikation: Behandling av egentliga depressionsepisoder hos vuxna (Ref: SmPC).

Patientens namn: _____

Behandlingsstart: _____

<input type="checkbox"/> Agomelatin STADA		<input type="checkbox"/> Om dosen ökas till 50 mg , starta om övervakningsplanen.	
<input type="checkbox"/> Före behandlingen påbörjas	ALAT U/L ASAT U/L	<input type="checkbox"/> Före behandlingen påbörjas	ALAT U/L ASAT U/L
<input type="checkbox"/> Vecka 3	ALAT U/L ASAT U/L	<input type="checkbox"/> Vecka 3	ALAT U/L ASAT U/L
<input type="checkbox"/> Vecka 6	ALAT U/L ASAT U/L	<input type="checkbox"/> Vecka 6	ALAT U/L ASAT U/L
<input type="checkbox"/> Vecka 12	ALAT U/L ASAT U/L	<input type="checkbox"/> Vecka 12	ALAT U/L ASAT U/L
<input type="checkbox"/> Vecka 24	ALAT U/L ASAT U/L	<input type="checkbox"/> Vecka 24	ALAT U/L ASAT U/L
Därefter när det är kliniskt indicerat.		Därefter när det är kliniskt indicerat.	



* såsom mörk urin, ljus avföring, gul hud/gula ögon, smärta i den övre, högra delen av buken, kvarstående ny och oförklarlig trötthet.