

INFORMATIONSMATERIAL TILL HÄLSO- OCH SJUKVÅRDPERSONAL vid behandling med Agomelatin Glenmark av vuxna med egentliga depressionsperioder

Rekommendationer avseende:

- Monitorering av leverfunktion
- Interaktion med potenta CYP1A2-hämmare

Agomelatin Glenmark och 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 av dessa fall inträffade under de första behandlingsmånaderna. Leverskadorna är övervägande hepatocellulära och serumtransaminaserna återgår vanligtvis till normala nivåer vid utsättning av agomelatin.

I kliniska studier observerades ökningsar som var > 3 gånger högre än den övre gränsen för normalvärdet av ALAT och/eller ASAT hos 1,2 % av de patienter som fick 25 mg agomelatin dagligen och 2,6 % av dem som fick 50 mg dagligen, jämfört med 0,5 % av dem som fick placebo.¹

Rekommendationer för monitorering av leverfunktion

Försiktighet ska iakttas före behandlingen påbörjas och noggrann övervakning ska ske under hela behandlingsperioden hos alla patienter, särskilt vid förekomst av riskfaktorer för leverskada eller vid samtidig behandling med läkemedel som är förknippade med risk för leverskada.

Före behandlingen påbörjas

Agomelatin Glenmark är kontraindicerat vid nedsatt leverfunktion (d.v.s. cirros eller aktiv leversjukdom) eller förhöjning av transaminasnivåerna till mer än 3 gånger övre gränsen för normalvärdet och vid samtidig användning av en potent CYP1A2-hämmare (t.ex. fluvoxamin, ciprofloxacin).

Behandling med agomelatin ska endast förskrivas 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 och hos patienter som samtidigt behandlas med läkemedel som är förknippade med risk för leverskada.

Leverfunktionstester ska utföras hos alla patienter före behandlingen påbörjas och behandling ska inte påbörjas hos patienter hos vilka utgångsvärdena för ALAT och/eller ASAT överstiger 3 gånger övre gränsen för normalvärdet. Försiktighet ska iakttas när agomelatin ges till patienter med förhöjda transaminasnivåer före behandling (> övre gränsen för normalvärdet och ≤ 3 gånger övre gränsen för normalvärdet).

Under behandlingsperioden

Behandling med agomelatin ska 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 ska leverfunktionen testas på nytt tills serumtransaminasnivåerna normaliserats.

Vid dosökning ska leverfunktionen återigen undersökas, med samma tidsintervaller som vid initiering av behandling.

Om någon patient får förhöjda serumtransaminasvärden ska dennes leverfunktion undersökas igen inom 48 timmar.

Transaminastest					
Före behandling med Agomelatin 25mg	Efter ca 3 veckors behandling	Efter ca 6 veckors behandling (slutet på akutfasen)	Efter ca 12 veckors behandling	Efter ca 24 veckors behandling (slutet på underhållsfasen)	Därefter när det är kliniskt motiverat
Transaminastest					
Vid eventuell doshöjning	Efter ca 3 veckors behandling	Efter ca 6 veckors behandling	Efter ca 12 veckors behandling	Efter ca 24 veckors behandling	Därefter när det är kliniskt motiverat

Vänligen se schema för monitorering av leverfunktionen med Agomelatin Glenmark på nästa sida av den här guiden för ytterligare vägledning.

Informera din patient om

- betydelsen av leverfunktionsmonitorering
- uppmärksamhet på symptom eller tecken på potentiell leverskada

Påminnelse att göra i händelse av

ALAT och/eller ASAT ökning $\leq$ 3 övre gränsen för normalvärdet	Upprepa testet inom 48h
ALAT och/eller ASAT ökning $>$ 3 övre gränsen för normalvärdet	Avbryt genast behandlingen, upprepa blodprover tills värdena har normaliserats
Tecken och symptom på leverskada*	Avbryt genast behandlingen, upprepa blodprover tills värdena har normaliserats

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

Interaktion med potenta CYP1A2-hämmare

- Agomelatin metaboliseras huvudsakligen via cytokrom P450 1A2 (CYP1A2) (90%) och via CYP2C9/19 (10%). Läkemedel som interagerar med dessa isoenzymer kan minska eller öka biotillgängligheten av agomelatin.
- Samtidig användning av agomelatin och potenta CYP1A2-hämmare (t ex fluvoxamin och ciprofloxacin) är kontraindicerat.
- Fluvoxamin, som är en potent CYP1A2-hämmare och en måttlig CYP2C9- hämmare, ger en markant hämning av metabolismen för agomelatin vilket leder till en 60-faldig (område 12–412) ökning av agomelatinexponeringen.
- Försiktighet ska iakttas vid förskrivning av agomelatin med måttliga CYP1A2-hämmare (t.ex. östrogener, propranolol, enoxacin) vilka kan resultera i en ökad exponering av agomelatin.

Se produktinformationen som ligger tillgänglig på FASS.se eller Läkemedelsverkets hemsida före förskrivning särskilt gällande biverkningar, varningar och försiktighet och kontraindikationer.

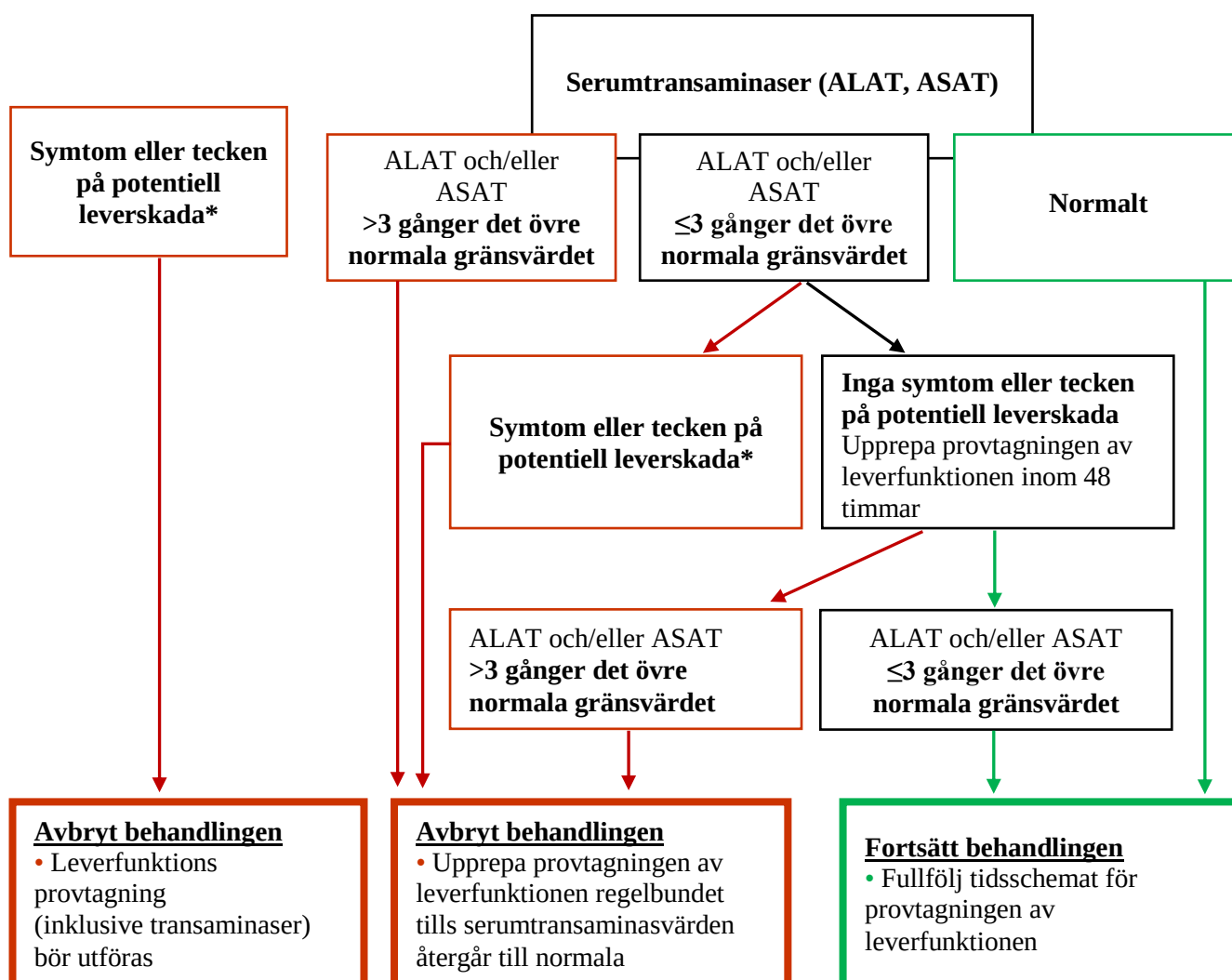
Referenser

¹ Agomelatin Glenmark produktresumé

Patientens namn: _____
Påbörjat datum: _____

Schema för monitorering av leverfunktion med Agomelatin Glenmark

☐ Agomelatin Glenmark 25 mg		☐ Vid eventuell doshöjning till 50mg starta om monitoreringsschemat	
☐ Före behandling med 25mg	ALAT _____ μ kat/L ASAT _____ μ kat/L	☐ Före behandling med 50mg	ALAT _____ μ kat/L ASAT _____ μ kat/L
☐ Vecka 3	ALAT _____ μ kat/L ASAT _____ μ kat/L	☐ Vecka 3	ALAT _____ μ kat/L ASAT _____ μ kat/L
☐ Vecka 6	ALAT _____ μ kat/L ASAT _____ μ kat/L	☐ Vecka 6	ALAT _____ μ kat/L ASAT _____ μ kat/L
☐ Vecka 12	ALAT _____ μ kat/L ASAT _____ μ kat/L	☐ Vecka 12	ALAT _____ μ kat/L ASAT _____ μ kat/L
☐ Vecka 24	ALAT _____ μ kat/L ASAT _____ μ kat/L	☐ Vecka 24	ALAT _____ μ kat/L ASAT _____ μ kat/L
Upprepa provtagningen när som helst om det är kliniskt relevant		Upprepa provtagningen när som helst om det är kliniskt relevant	



* mörk urin, ljus avföring, gul hud/gula ögon, smärta i övre högra delen av buken, nyttillkommen, ihållande och oförklarlig trötthet.