

Viktig information – skall ej kastas!

Agomelatin för behandling av egentliga depressionsepisoder hos vuxna

Förskrivningsguide Information för sjukvårdspersonal

Rekommendationer gällande:

- Monitorering av leverfunktionen
- Interaktioner med potenta CYP1A2 hämmare

Vänligen se produktresumé i FASS.

Agomelatin översikt

Agomelatin registrerades för första gången i Europa under februari 2009 och är sedan dess tillgänglig i Sverige för behandling av egentliga depressionsepisoder hos vuxna.

Agomelatin och risk för levertoxicitet

Fall med leverskada*, inklusive leversvikt (av vilka några hade dödligt utfall eller resulterade i levertransplantation), förhöjning av leverenzymen som överskrider 10 gånger den övre gränsen för normalvärdet, hepatit och/eller gulsot, har rapporterats i patienter som behandlats med agomelatin efter godkännandet. De flesta av dessa fall uppkom under de första behandlingsmånaderna. Leverskadorna är övervägande hepatocellulära med en ökning av serumtransaminaser som vanligen återgår till normala nivåer efter utsättande av agomelatin. Patienter med andra hepatiska riskfaktorer verkar vara mer utsatta.

*Frekvens: sällsynt ($\geq 1/10,000$ till $< 1/1,000$)

Rekommendationer för monitorering av leverfunktionen

Använd inte agomelatin vid

- **nedsatt leverfunktion** (d v s cirros eller aktiv leversjukdom)
- **eller om transaminaserna > 3 gånger övre gränsen för normalvärdet**

Innan behandling påbörjas

Utvärdera noggrant riskfaktorerna för leverskada t ex

- fetma/övervikt/icke-alkoholrelaterad fettlever
- diabetes
- alkoholberoende och/eller substantiellt alkoholintag

- samtidig medicinering som associeras med risk för leverskada

Ta alltid leverfunktionstester på alla patienter innan behandlingsstart (se Schema för leverfunktionstester med agomelatin):

- påbörja inte behandling på patienter med nivåer av ALAT och/eller ASAT > 3 gånger övre gränsen för normalvärdet
- iaktta försiktighet hos patienter som har nivåer av ALAT och/eller ASAT > övre gränsen för normalvärdet och ≤ 3 gånger övre gränsen för normalvärdet

Ta transaminasprover (ALAT/ASAT) på alla patienter

Om dosen ökas, ta leverfunktionstester med samma frekvens som vid behandlingsstart.

Om en patient utvecklar förhöjda serumtransaminaser, upprepa leverfunktionstester inom 48 timmar.

Under behandling

Avbryt agomelatinbehandling omedelbart om:

- patienten utvecklar symptom eller tecken på potentiell leverskada (såsom mörk urin, ljus avföring, gul hud, gula ögon, buksmärta i övre högra kvadranten, ihållande/nyuppkommen och oförklarlig trötthet)
- förhöjningen av serumtransaminaser överskrider 3 gånger övre gränsen för normalvärdet

Efter avbruten behandling med agomelatin, upprepa leverfunktionstesterna tills serumtransaminaserna har återgått till normala nivåer.

Informera dina patienter om:

- betydelsen av monitorering av leverfunktionen
- symptomen på potentiell leverskada
- risken för interaktioner med CYP1A2-hämmare (se information nedan)

Som en del av diskussionerna med dina patienter, säkerställ att de mottar patientinformation som ska läsas och behållas under hela behandlingen. Patientinformationen hjälper dina patienter att förstå rekommendationerna för att undvika leverbiverkningar och hålla reda på sina tillfällen för blodprovstagning.

Sammanfattning av rekommendationerna för monitorering av leverfunktionsfynd	Åtgärd
ALAT och/eller ASAT förhöjning < 3 gånger övre gränsen för normalvärdet	Upprepa testet inom 48 timmar
ALAT och/eller ASAT förhöjning > 3 gånger övre gränsen för normalvärdet	Avbryt behandlingen omedelbart, upprepa blodprovstest till normalisering
Tecken och symptom på leverskada - mörk urin - ljus avföring - gul hud/gula ögon - buksmärta i övre högra kvadranten	Avbryt behandlingen omedelbart, upprepa blodprovstest till normalisering

Interaktion med potenta CYP1A2-hämmare

Agomelatin är kontraindicerad vid samtidig användning av potenta CYP1A2-hämmare (t ex fluvoxamin, ciprofloxacin).

Agomelatin metaboliseras huvudsakligen av cytokrom P450 1A2 (CYP1A2) (90%) och av CYP2C9/19 (10%). Läkemedel som interagerar med dessa isoenzymer kan minska eller öka biotillgängligheten av agomelatin. Fluvoxamin, en potent CYP1A2- och moderat CYP2C9 - hämmare, hämmar markant metabolismen av agomelatin, vilket resulterar i en ökad exponering av agomelatin.

Agomelatin inducerar inte CYP450 isoenzymer in vivo. Agomelatin hämmar varken CYP1A2 in vivo eller andra CYP450 in vitro. Därför förväntas inte agomelatin modifiera exponeringen av läkemedel som metaboliseras av CYP450.