

Ważne informacje — nie wyrzucać!

Agomelatine Adamed

Agomelatyna w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych

Przewodnik dla lekarza przepisującego
Informacje dla fachowych pracowników ochrony zdrowia

Zalecenia dotyczące:

- Monitorowania czynności wątroby
- Interakcji z silnymi inhibitorami CYP1A2

Należy zapoznać się z charakterystyką produktu leczniczego.

Informacje o agomelatynie

Agomelatyna została dopuszczona do obrotu w Europie w lutym 2009 r. i jest dostępna od 2009 r. do stosowania w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.

Agomelatyna i ryzyko toksycznego wpływu na wątrobę

Przypadki uszkodzenia wątroby*, w tym niewydolności wątroby (niektóre zakończone zgonem lub prowadzące do przeszczepu narządu), podwyższenia aktywności enzymów wątrobowych powyżej 10 x GGN, zapalenia wątroby i żółtaczki, zgłaszano u pacjentów leczonych agomelatyną w okresie po wprowadzeniu do obrotu. Większość z nich występowała w pierwszych miesiącach leczenia. Uszkodzenie wątroby ma zwykle charakter wątrobowokomórkowy ze wzrostem aktywności aminotransferaz w surowicy, których aktywność powraca zwykle do poziomu prawidłowego po odstawieniu agomelatyny. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby są bardziej podatni na ryzyko uszkodzenia wątroby.

* Częstość występowania: rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$)

Zalecenia dotyczące monitorowania czynności wątroby

Nie stosować agomelatyny w przypadku

- zaburzenia czynności wątroby (tj. marskości lub czynnej choroby wątroby)
- lub aktywności aminotransferaz $> 3 \times$ GGN (górną granicą normy)

Przed rozpoczęciem leczenia

Dokładnie ocenić czynniki ryzyka uszkodzenia wątroby, np.

- otyłość/nadwaga/niealkoholowa stłuszczeniowa choroba wątroby
- cukrzyca
- uzależnienie od alkoholu i/lub nadużywanie alkoholu
- **jednocześnie stosowane** leki związane z ryzykiem uszkodzenia wątroby

Przed rozpoczęciem leczenia u każdego pacjenta należy wykonać badanie czynności wątroby:

- nie rozpoczynać leczenia u pacjentów z początkowymi wartościami ALT i/lub AST > 3 X GGN
- zachować ostrożność u pacjentów z początkowymi wartościami ALT i/lub AST > GGN i < 3 X GGN

Badanie aktywności aminotransferaz (ALT/AST) należy wykonać u wszystkich pacjentów



prescription	Przepisanie leku
Minimum recommended treatment duration	Minimalny zalecany czas trwania leczenia
6 months	6 miesięcy
Transaminase tests	Badania aktywności aminotransferaz
Before initiation	Przed rozpoczęciem
and in case of dose increase	oraz w przypadku zwiększenia dawki
≈ 3 weeks	≈ 3 tygodnie
≈ 6 weeks	≈ 6 tygodni
≈ 3 months	≈ 3 miesiące
≈ 6 months	≈ 6 miesięcy
When clinically justified	Kiedy istnieje kliniczne uzasadnienie

Jeśli dawka zostanie zwiększona, badania czynności wątroby należy wykonywać z taką samą częstotliwością jak w przypadku rozpoczęcia leczenia.

Jeśli u pacjenta wystąpi podwyższona aktywność aminotransferaz w surowicy, badania czynności wątroby należy powtórzyć w ciągu 48 godzin.

W trakcie leczenia

Natychmiast **przerwać** leczenie agomelatyną, jeśli:

- u pacjenta wystąpią przedmiotowe lub podmiotowe objawy potencjalnego uszkodzenia wątroby (np. ciemne zabarwienie moczu, jasno zabarwione stolce, zażółcenie skóry/oczu, ból w prawym górnym kwadrancie brzucha, utrzymujące się nowo powstałe i niewyjaśnione zmęczenie)
- wzrost aktywności aminotransferaz w surowicy przekracza 3 X GGN

Po odstawieniu agomelatyny należy powtarzać badania czynności wątroby do momentu, kiedy aktywność aminotransferaz w surowicy powróci do normy.

Pacjenta należy poinformować o:

- znaczeniu monitorowania czynności wątroby
- objawach potencjalnego uszkodzenia wątroby

W ramach rozmowy z pacjentami należy przekazać im broszurę dla pacjenta, którą pacjenci powinni przeczytać i zachować na czas leczenia. Broszura dla pacjenta pomoże pacjentom zrozumieć zalecenia

pozwalające uniknąć działań niepożądanych związanych z wątrobą oraz pilnować terminów wizyt związanych z badaniem krwi.

Podsumowanie zaleceń dotyczących monitorowania czynności wątroby

Wynik	Niezbędne działanie
Wzrost aktywności ALT i/lub AST < 3 X GGN	Powtórzyć badanie w ciągu 48 godzin
Wzrost aktywności ALT i/lub AST > 3 X GGN	Natychmiast przerwać leczenie, powtarzać badania krwi do czasu normalizacji wyników
Przedmiotowe i podmiotowe objawy uszkodzenia wątroby - ciemne zabarwienie moczu - jasne zabarwienie stolca - zażółcenie skóry/oczu - ból w prawym górnym kwadrancie brzucha - utrzymujące się nowopowstałe i niewyjaśnione zmęczenie	Natychmiast przerwać leczenie, powtarzać badania krwi do czasu normalizacji wyników

Interakcje z silnymi inhibitorami CYP1A2

Agomelatyna jest przeciwwskazana do stosowania w przypadku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP1A2 [np. fluwoksaminy, cyprofloksacyny].

Agomelatyna jest metabolizowana głównie przez cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) (90%) i CYP2C9/19 (10%). Leki, które wchodzi w interakcje z tymi izoenzymami mogą zwiększać lub zmniejszać biodostępność agomelatyny. Fluwoksamina, silny inhibitor CYP1A2 i umiarkowany inhibitor CYP2C9, wyraźnie hamuje metabolizm agomelatyny, co prowadzi do wzrostu ekspozycji na agomelatynę.

W warunkach *in vivo* agomelatyna nie indukuje izoenzymów CYP450. Agomelatyna nie hamuje CYP1A2 *in vivo* ani innego CYP450 *in vitro*. W związku z tym nie przewiduje się, aby agomelatyna modyfikowała ekspozycję na produkty lecznicze metabolizowane przez CYP450.

Dalsze informacje

Należy skontaktować się z działem informacji medycznej

Tel.: **513 000 071**

E-mail: <Karolina.cholewczynska@adamed.com>

Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, tel.: + 48 22 49 21 301, faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl.

Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu: Adamed Pharma S.A. Ul. M. Adamkiewicza 6A, 05-152 Czosnów, Pieńków, Tel. + 48 22 732 77 07, Fax: +48 22 732 77 61, e-mail: pv@adamed.com.

Liver function monitoring scheme

Licensed Indication : Treatment of major depressive episodes in adults (Ref : SPC)

Agomelatine

Before Initiation of 25mg
ALTU/L
ASTU/L

Week 3
ALTU/L
ASTU/L

Week 6
ALTU/L
ASTU/L

Week 12
ALTU/L
ASTU/L

Week 24
ALTU/L
ASTU/L

Perform a test at any time if clinically justified.

If dose increased to 50mg, restart the monitoring scheme.

Initiation of 50mg ALTU/L
ASTU/L

Week 3
ALTU/L
ASTU/L

Week 6
ALTU/L
ASTU/L

Week 12
ALTU/L
ASTU/L

Week 24
ALTU/L
ASTU/L

Perform a test at any time if clinically justified.

Patient name: _____

Date of initiation: _____

Serum transaminases (ALT, AST)

* Such as dark urine, light coloured stools, yellow skin/eyes, right upper quadrant abdominal pain, sustained new-onset and unexplained fatigue

Liver function monitoring scheme	Schemat monitorowania czynności wątroby
Licensed Indication : Treatment of major depressive episodes in adults (Ref : SPC)	Zarejestrowane wskazanie stosowania: Leczenie epizodów depresji dużej u dorosłych (patrz ChPL)
Agomelatine	Agomelatyna
Before Initiation of 25mg	Przed rozpoczęciem leczenia w dawce 25 mg
ALTU/L	ALTU/L
Week 3	Tydzień 3
Week 6	Tydzień 6
Week 12	Tydzień 12
Week 24	Tydzień 24
Perform a test at any time if clinically justified.	Wykonać badanie w dowolnym momencie, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.
If dose increased to 50mg, restart the monitoring scheme.	W przypadku zwiększenia dawki do 50 mg ponownie rozpocząć schemat monitorowania.
Initiation of 50mg	Rozpoczęcie leczenia w dawce 50 mg
ALT U/L	ALT U/L
Week 3	Tydzień 3
Week 6	Tydzień 6
Week 12	Tydzień 12
Week 24	Tydzień 24
Perform a test at any time if clinically justified.	Wykonać badanie w dowolnym momencie, jeśli jest to klinicznie uzasadnione.
Patient name:	Imię i nazwisko pacjenta:
Date of initiation:	Data rozpoczęcia leczenia:
Symptoms or any sign of potential liver injury*	Przedmiotowe lub podmiotowe objawy potencjalnego uszkodzenia wątroby*
Discontinue the treatment	Przerwać leczenie
- Liver function tests (including transaminases) should be performed	- Należy wykonać próby wątrobowe (w tym oznaczyć aktywność aminotransferaz)
Serum transaminases (ALT, AST)	Aminotransferazy w surowicy (ALT, AST)
ALT and/or AST	ALT i/lub AST
>3 times the upper limit of normal	>3 x GGN
Increased ALT and/or AST ≤ 3 times the upper limit of normal	Wzrost aktywności ALT i/lub AST ≤ 3 x GGN
Normal	Norma
Symptoms or any sign of potential liver injury*	Przedmiotowe lub podmiotowe objawy potencjalnego uszkodzenia wątroby*
No symptom or sign of liver injury	Brak przedmiotowych lub podmiotowych objawów uszkodzenia wątroby
Repeat liver function tests within 48 hours	Powtórzyć próby wątrobowe w ciągu 48 godzin
ALT and/or AST	ALT i/lub AST
> 3 times the upper limit of normal	>3 x GGN
ALT and/or AST	ALT i/lub AST
≤ 3 times the upper limit of normal	≤ 3 x GGN
Discontinue the treatment	Przerwać leczenie
- Repeat liver function tests regularly until serum transaminases return to normal	- Regularnie powtarzać próby wątrobowe do momentu, kiedy aktywność aminotransferaz w surowicy powróci do normy
Continue the treatment	Przerwać leczenie
- Follow the time schedule for liver monitoring tests	- Postępować zgodnie z harmonogramem prób wątrobowych
* Such as dark urine, light coloured stools, yellow skin/eyes, right upper quadrant	* Na przykład: ciemne zabarwienie moczu, jasno zabarwione stolce, żółtaczka

abdominal pain, sustained new-onset and unexplained fatigue)

skóry/oczu, ból w prawym górnym kwadrancie brzucha, utrwalone nowe i niewyjaśnione zmęczenie