Vigtig information – må ikke kasseres!

Agomelatin i behandling af major depressive episoder hos voksne

Vejledning til den ordinerende læge

Information til sundhedspersonale

Anbefalinger vedrørende:

- **Monitorering af leverfunktion**

- **Interaktion med potente CYP1A2-inhibitorer**

Se produktresuméet.

Agomelatin – overblik

Agomelatin blev registreret for første gang i Europa i februar 2009 og har været tilgængeligt i Danmark siden juli 2018 til behandling af major depressive episoder hos voksne.

Agomelatin og risikoen for levertoksicitet
Tilfælde af leverskade*****, herunder leversvigt (hvoraf nogle havde fatalt udfald eller resulterede i levertransplantation), stigninger i leverenzymer, der overstiger 10 gange den øvre normalgrænse, hepatitis og gulsot er blevet rapporteret efter markedsføring hos patienter, der blev behandlet med agomelatin. De fleste af dem forekom i løbet af de første måneder af behandlingen. Mønstret af leverskade er hovedsageligt hepatocellulært med en stigning i serumtransaminaser, som normalt vender tilbage til de normale niveauer efter seponering af agomelatin. Patienter med andre hepatiske risikofaktorer synes at være mere sårbare.
*****Frekvens: sjælden (≥1/10.000 til <1/1.000)

Anbefalinger for monitorering af leverfunktionen

Brug ikke agomelatin i tilfælde af

- **nedsat leverfunktion** (dvs. cirrose eller aktiv leversygdom)
- **eller transaminaser > 3 X ULN (øvre normalgrænse (Upper Limit of Normal))**

Før behandlingsstart

Udfør nøje evaluering af risikofaktorer for leverskade fx

- fedme/overvægt/nonalkoholisk fedtleversygdom
- diabetes
- alkoholforstyrrelser og/eller væsentligt alkoholindtag
- **samtidig** medicin, der er forbundet med risiko for leverskade

Udfør *baseline* leverfunktionstest hos alle patienter før behandlingsstart:
- **behandling må ikke indledes hos patienter med *baseline*værdier for ALAT og/eller ASAT > 3 X ULN**
- udvis forsigtighed ved patienter med *baseline*værdier for ALAT og/eller ASAT > ULN og ≤ 3 X ULN

Udførelse af transaminasetests (ALAT/ASAT) hos alle patienter

Hvis dosis øges, skal der udføres leverfunktionstests i samme frekvens som ved behandlingsstart. Hvis en patient udvikler øgede serumtransaminaser, skal hans/hendes leverfunktionstests gentages inden for 48 timer.

Under behandlingen

Afbryd straks behandlingen med agomelatin, hvis:
- patienten udvikler symptomer eller tegn på potentiel leverskade (såsom **mørk urin, lysfarvet afføring, gul hud/gule øjne, smerter i øverste højre del af maven, vedvarende nyopstået og uforklarlig træthed**)

- stigningen i **serumtransaminaser overstiger 3X ULN**

Efter afbrydelse af behandling med agomelatin gentages leverfunktionstests, indtil serumtransaminaseværdierne vender tilbage til normalen.

Informér dine patienter om:
- vigtigheden af monitorering af leverfunktionen
- symptomerne ved potentiel leverskade

Som del af diskussionen med dine patienter, skal du sikre, at du giver dem en patientbrochure, som de skal læse og beholde under hele behandlingens varighed. Patientbrochure vil hjælpe dine patienter med at forstå anbefalingerne om at undgå leverrelaterede bivirkninger og holde styr på deres aftaler om blodprøver.

Sammenfatning af anbefalinger om monitorering af leverfunktion

Fund	**Nødvendig handling**
Stigning i ALAT og/eller ASAT < 3 X ULN	Gentag testen inden for 48 timer
Stigning i ALAT og/eller ASAT > 3 X ULN	Stop straks behandlingen; gentag blodprøver indtil normalisering
Tegn og symptomer på leverskade - mørk urin - lysfarvet afføring - gul hud/gule øjne - smerter i øverste højre del af maven - vedvarende nyopstået og uforklarlig træthed	Stop straks behandlingen; gentag blodprøver indtil normalisering

Interaktion med potente CYP1A2-inhibitorer

Agomelatin er kontraindiceret ved samtidig brug af potente CYP1A2-inhibitorer (fx fluvoxamin, ciprofloxacin).

Agomelatin metaboliseres hovedsagelig af cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) (90 %) og af CYP2C9/19 (10 %). Medicin, der interagerer med disse isoenzymer, kan reducere eller øge biotilgængeligheden for agomelatin. Fluvoxamin, en potent CYP1A2- og moderat CYP2C9-inhibitor, inhiberer markant metabolismen af agomelatin, hvilket resulterer i en stigning i agomelatineksponeringen.

In vivo inducerer agomelatin ikke CYP450-isoenzymer. Agomelatin inhiberer hverken CYP1A2 *in vivo* eller den anden CYP450 *in vitro*. Derfor forventes agomelatin ikke at modificere eksponeringen for lægemidler, der metaboliseres af CYP450.

Monitoreringsskema af leverfunktion for Agomelatin

Godkendt indikation: Behandling af major depressive episoder hos voksne (Ref: SmPC)

Agomelatin 25 mg

Inden opstart af 25 mg	ALAT_____U/L
	ASAT_____U/L
Uge 3	ALAT_____U/L
	ASAT_____U/L
Uge 6	ALAT_____U/L
	ASAT_____U/L
Uge 12	ALAT_____U/L
	ASAT_____U/L
Uge 24	ALAT_____U/L
	ASAT_____U/L

Udfør en blodprøve til enhver tid, hvis det er klinisk begrundet

Hvis dosis forhøjes til 50 mg, genstartes monitorering

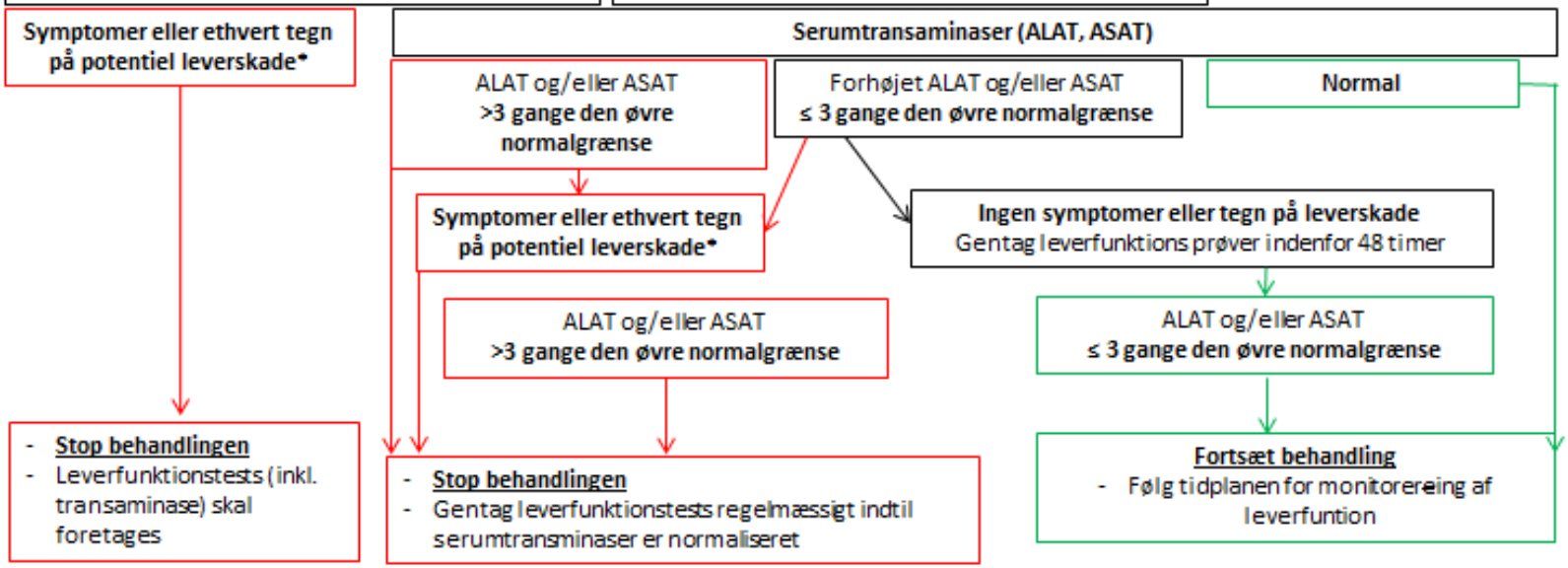
Behandlingsstart med 50 mg	ALAT_____U/L
	ASAT_____U/L
Uge 3	ALAT_____U/L
	ASAT_____U/L
Uge 6	ALAT_____U/L
	ASAT_____U/L
Uge 12	ALAT_____U/L
	ASAT_____U/L
Uge 24	ALAT_____U/L
	ASAT_____U/L

Udfør en blodprøve til enhver tid, hvis der er klinisk begrundet

Patientens navn:_____

Dato for start af behandling:

_____



* Så som mørk urin, lys afføring, gul hud og øjne, smerter i øverste højre del af maven, vedvarende nyopstået og uforklarlig træthed

Feb-2019

Patientbrochure

Feb-2019

Agomelatin

Anbefalinger for at undgå bivirkninger i leveren

Agomelatin kan medføre bivirkninger, som kan omfatte ændringer i din leverfunktion.

Denne vejledning indeholder anbefalinger for at undgå leverrelaterede bivirkninger og råd om, hvad du skal gøre, hvis du får sådanne bivirkninger under behandlingen med agomelatin.

Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.

Agomelatin er et antidepressivt lægemiddel, der kan hjælpe dig med behandling af depression.

Følg lægens anbefalinger vedrørende indtag af agomelatinbehandlingen (dosis, behandlingsvarighed, opfølgning såsom planlagte aftaler, analyse af blodprøver) for at optimere din behandling med denne medicin.

HVAD SKAL DU GØRE, FØR DU TAGER AGOMELATIN?

- Fortæl det til lægen, hvis du ved, at din lever ikke fungerer korrekt. I det tilfælde må du ikke tage agomelatin.
- Der kan være andre grunde til, at agomelatin måske ikke er passende for dig.
  Spørg lægen til råds om følgende:
  - Hvis du nogensinde har haft leverproblemer
  - Hvis du er svært overvægtig eller overvægtig
  - Hvis du har diabetes
  - Hvis du indtager alkohol
  - Hvis du tager anden medicin (noget medicin er kendt for at påvirke leveren).

HVAD SKAL DU GØRE FOR AT UNDGÅ LEVERPROBLEMER UNDER BEHANDLINGEN?

➢ **Få taget regelmæssige blodprøver**

- Hvorfor?

Lægen skal have tjekket, at din lever fungerer korrekt **før behandingen startes.** De blodprøver, som din læge bestiller, vil fortælle ham/hende, **hvordan din lever virker**, og hjælpe lægen med at bestemme, om agomelatin er passende for dig.

Under behandlingen med agomelatin kan nogle patienter få et øget niveau af leverenzymer i deres blod. Niveauet af disse leverenzymer indikerer, om din lever fungerer korrekt eller ukorrekt og er nødvendigt for lægen at vide, når behandlingen skal overvåges.

- **Hvornår?**

- før start eller ved øgning af dosis
- ca. 3 uger
- ca. 6 uger
- ca. 3 måneder
- ca. 6 måneder

Hvis din læge øger dosen til 50 mg, skal testene tages igen

Husk at medbringe din **PÅMINDELSE OM BLODPRØVEAFTALER** (se næste side), når du skal til lægen.

Giv straks lægen besked, hvis du får information om, at dine leverenzymer i blodet stiger under behandlingen.

- **Vær opmærksom på tegn på leverproblemer**

Hvis du bemærker noget af følgende, kan det være, at din lever ikke fungerer korrekt:

- gul hud/gule øjne
- mørkere urin
- lysfarvet afføring
- smerter i øverste højre del af maven
- usædvanlig træthed (især i forbindelse med de øvrige symptomer ovenfor)

Søg straks lægehjælp. Lægen kan bede dig stoppe med at tage agomelatin.

DIN PÅMINDELSE OM BLODPRØVEAFTALER

HUSK

Når du tager agomelatin, er det vigtigt, at du får taget regelmæssige blodprøver.

TABELLEN NEDENFOR HJÆLPER DIG MED AT HOLDE STYR PÅ DINE BLODPRØVEAFTALER.

Agomelatin 25 MG- DATO FOR FØRSTE INDTAG:	
Interval for blodprøver for leverenzymer	Dato
Dato for første blodprøve *(ved behandlingsstart)*	
Dato for anden blodprøve *(efter ca. 3 uger)*	
Dato for tredje blodprøve *(efter ca. 6 uger)*	
Dato for fjerde blodprøve *(efter ca. 3 måneder)*	
Dato for femte blodprøve *(efter ca. 6 måneder)*	

Lægen kan beslutte, at der skal tages yderligere blodprøver.

DOSISØGNING TIL 50 MG- DATO FOR FØRSTE INDTAG:	
Interval for blodprøver for leverenzymer	Dato
Dato for blodprøve ved start af agomelatin 50 mg	
Dato for anden blodprøve *(efter ca. 3 uger)*	
Dato for tredje blodprøve *(efter ca. 6 uger)*	
Dato for fjerde blodprøve *(efter ca. 3 måneder)*	
Dato for femte blodprøve *(efter ca. 6 måneder)*	

Lægen kan beslutte, at der skal tages yderligere blodprøver.

Husk at tage denne vejledning med dig, når du skal til lægen.