

Sundhedsstyrelsen
Axel Heides Gade 1
2300 København S
Att. Michala Oron Lexner

Frederiksberg, den 14. oktober 2013

Modtaget SST

A131022 - 6309

Agomelatin (Valdoxan)

Ny kontraindikation for anvendelse samt en påmindelse om vigtigheden af monitorering af leverfunktionen

Til sundhedspersonalet,

Servier informerede, i overensstemmelse med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA) og Sundhedsstyrelsen, i oktober 2012 sundhedspersonale om tilfælde af alvorlig levertoksicitet relateret til brugen af agomelatin og fremhævede vigtigheden af at monitorere leverfunktionen. Dette brev er sendt ud som en påmindelse og for at informere om nye anbefalinger for agomelatin (Valdoxan), da yderligere tilfælde af alvorlige leverbivirkninger er blevet rapporteret.

Resumé

- **Der har været rapporteret tilfælde af leverskade, inklusiv leverinsufficiens, resulterende i fatalt udfald eller i levertransplantation hos patienter med hepatiske risiko faktorer, i behandling med agomelatin**
- **Agomelatin er kontraindiceret hos patienter med transaminaseniveauer, der overskrider 3 gange den øvre grænse af normalen.**
- **De ordinerende læger påmindes om at udføre leverfunktionstests hos alle patienter, der får agomelatin og agomelatin-behandling bør seponeres, hvis en patient udviser symptomer eller tegn på leverbeskadigelse.**
-
- **Patienter skal informeres om symptomerne på potentiel leverbeskadigelse, og skal opfordres til straks at holde op med at tage agomelatin og søge lægehjælp med det samme, hvis disse symptomer opstår.**
-

Ældre patienter ≥ 75 år:

- **Virkning og sikkerhed af agomelatin (25-50 mg/dag) er klarlagt hos ældre depressive patienter (< 75 år). Der er ikke dokumenteret nogen signifikant virkning hos patienter ≥ 75 år. Agomelatin bør derfor ikke anvendes af patienter i alderen 75 år eller derover.**

Oplysningerne i dette brev er efter aftale med Det Europæiske Lægemiddelagentur (EMA).

Yderligere oplysninger vedrørende sikkerheden

Agomelatin (Valdoxan) er godkendt til behandling af major depression (moderat til svær depression) hos voksne.

Risikoen for forhøjede transaminaser hos patienter, der tager agomelatin, har været kendt siden markedsføringstilladelsen i februar 2009. Der er rapporteret tilfælde af leverskade, inklusiv leversvigt (i få tilfælde resulterede i fatalt udfald eller levertransplantation hos patienter med hepatiske risikofaktorer), forhøjede leverenzymer 10 gange over den øvre grænse af normalen, hepatitis og gulsot hos patienter behandlet med Valdoxan efter markedsføringen. Hovedparten af disse abnormaliteter sås i løbet af de første måneder af behandlingen. Mønstret for leverbeskadigelse forekommer hovedsagelig hepatocellulært. Når agomelatin blev seponeret, vendte serum-transaminaserne sædvanligvis tilbage til normale niveauer.

Gennemgangen af data fra kliniske studier viste, at forhøjelser af transaminaser (> 3 gange den øvre grænse for normalområdet) er blevet observeret hos patienter behandlet med agomelatin, især hos de patienter der blev behandlet med en 50 mg dosis (2,5 % versus 1,4 % med 25 mg). Nogle patienter der blev behandlet i daglig praksis udviste hepatiske reaktioner efter en øgning i doseringen.

Da anbefalingerne i produktinformationen ikke er blevet overholdt som påskrevet (monitorering af leverfunktionen, risikofaktorer for leverskade), konkluderede Det Europæiske Lægemiddelagentur, at fordelene af agomelatin opvejer risiciene, hvis yderligere risikominimeringsforanstaltninger er iværksat. Som en konsekvens af dette skal produktinformationen styrkes, ved at kontraindicere lægemidlet hos patienter med transaminaser, der overstiger 3 gange den øvre grænse for normalområdet og de ordinerende læger bør påmindes om eksisterende advarsler relateret til leverfunktionen, som angivet ovenfor. Derfor påmindes ordinerende læger om at foretage leverfunktionstests hos alle patienter, der får agomelatin:

- ved indledningen af behandlingen
- efter 3 uger og 6 uger (slut på akut fase) og efter 12 uger og 24 uger (slut på vedligeholdelsesfase)
- ved same tidsintervaller som anført ovenfor, når dosis af agomelatin øges
- når det er klinisk indiceret.

Enhver patient, der udvikler forhøjede serum-transaminaser, bør have deres leverfunktionstest gentaget indenfor 48 timer.

Ordinerende læger påmindes også om, at agomelatin er kontraindiceret hos patienter med nedsat leverfunktion, dvs. cirrhosis eller aktiv leversygdom.

Endvidere i betragtning af de manglende signifikante fordele hos meget ældre patienter (≥ 75 år) og sårbarheden hos denne aldersgruppe, bør agomelatin ikke anvendes hos patienter i alderen 75 år og derover.

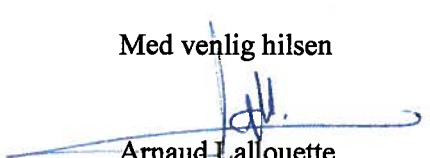
Opfordring til indberetning

Som en påmindelse er der et behov for at indberette alle formodede bivirkninger i overensstemmelse med det nationale rapporteringssystem til Sundhedsstyrelsen. Skema og vejledning findes på www.meldenbivirkning.dk. Alternativt kan indberetningsskema rekvireres på telefon 44 88 97 57.

Kommunikations information

For yderligere forespørgsler vedrørende denne information og undervisningsmaterialet, bedes man kontakte Medical Information Department hos Servier Danmark A/S, Roskildevej 39, 2000 Frederiksberg eller på tlf. 36 44 22 60.

Med venlig hilsen



Arnaud Lallouette
Adm. direktør