

Agomelatiini

Les Laboratoires Servier ja Anpharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.
aikuispotilaiden vakavien masennustilojen hoidossa

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

Suositukset seuraavissa tilanteissa:

- maksan toiminnan seuraaminen
- yhteisvaikutukset voimakkaiden CYP1A2-entsyymien estäjien kanssa

Agomelatiini ja maksatoksisuusriski

Agomelatiinihoitoa saaneilla potilailla on havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen maksavauriotapauksia, mukaan lukien maksan vajaatoimintaa (muutamassa tapauksessa raportoitiin poikkeuksellisesti potilaan kuolleen tai saaneen maksansiirron, kun potilaalla oli ollut maksaan liittyviä riskitekijöitä), maksan entsyymipitoisuuden kohoamista yli kymmenkertaiseksi normaalien viitearvojen ylärajaan nähden, hepatiittia ja ikterusta. Suurin osa näistä tapauksista ilmaantui ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Maksavaurio on pääasiassa hepatosellulaarista, ja seerumin transaminaasiarvot palautuvat yleensä normaaleiksi agomelatiinihoidon lopettamisen jälkeen.

Suositukset maksan toiminnan seuraamiseen

• Agomelatiinia ei saa käyttää

jos potilaalla on **maksan vajaatoimintaa** (eli kirroosi tai aktiivinen maksasairaus) **tai transaminaasiarvot ovat yli kolminkertaiset normaalien viitearvojen ylärajaan nähden.**

• Ennen hoidon aloittamista

► Agomelatiinihoitoa aloitettaessa on oltava varovainen, jos potilaalla on maksavaurion riskitekijöitä

Agomelatiinihoitoa määrättäessä pitää hoidon hyödyt ja riskit harkita tarkoin

- jos potilaalla on **maksavaurion riskitekijöitä**, kuten
 - liikalihavuutta, ylipainoa, alkoholiin liittymätön rasvamaksa, diabetes
 - alkoholin käyttöhäiriö tai runsasta alkoholin käyttöä
- jos potilas käyttää **samanaikaisesti** lääkevalmisteita, joihin liittyy maksavaurion vaara.

► Maksan toimintakokeiden tekeminen

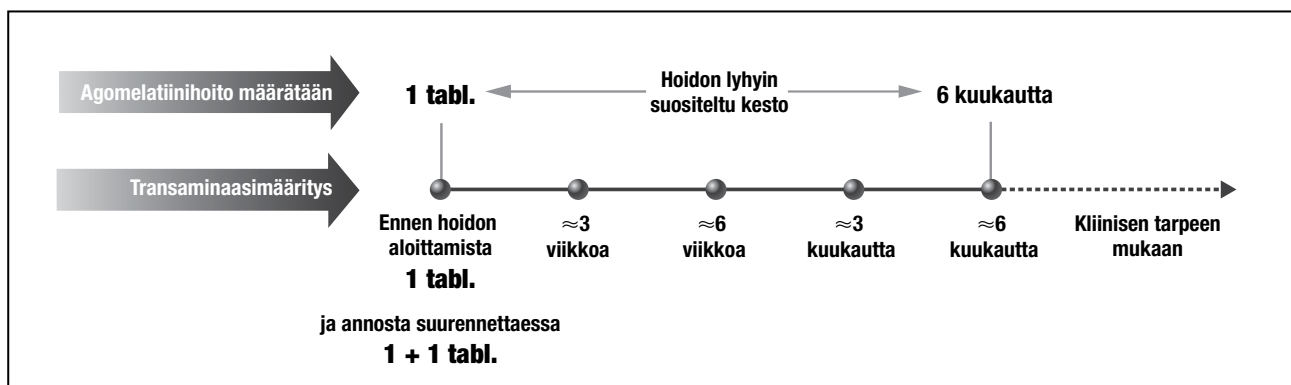
Kaikille potilaille pitää tehdä lähtötilanteen maksan toimintakokeet **ennen hoidon aloittamista:**

- hoitoa **ei saa aloittaa, jos potilaan ALAT- ja/tai ASAT-arvo on lähtötilanteessa yli kolminkertainen normaalien viitearvojen ylärajaan nähden**
- potilaan hoidossa pitää olla varovainen, jos ALAT- ja/tai ASAT-arvo on lähtötilanteessa yli normaalien viitearvojen ylärajan, mutta enintään kolminkertainen normaalien viitearvojen ylärajaan nähden.

• Transaminaasikokeiden (ALAT/ASAT) määrääminen potilaalle

Kun annosta suurennetaan, maksan toimintakokeet pitää tehdä jälleen yhtä usein kuin hoitoa aloitettaessa.

Jos potilaan seerumin transaminaasiarvot suurenevät, hänelle on tehtävä uusi maksan toimintakoe 48 tunnin kuluessa.



• Hoidon aikana

Agomelatiinihoito **pitää lopettaa** heti

- jos potilaalle kehittyy mahdollisen maksavaurion oireita tai löydöksiä (kuten **tummaa virtsaa, vaaleita ulosteita, ihon tai silmien keltaisuutta, ylävatsan oikean puolen kipua, pitkäkestoista, uudentyyppistä ja selittämätöntä väsymystä**)
- jos **seerumin transaminaasiarvot suurenevat yli kolminkertaisiksi** normaalien viitearvojen ylärajaan nähden.

Maksan toimintakokeita pitää tehdä agomelatiinihoidon lopettamisen jälkeen niin kauan, kunnes seerumin transaminaasipitoisuudet palautuvat normaaleiksi.

Kerro potilaille

- että maksan toimintaa on tärkeää seurata
- että maksavaurion oireiden ja löydösten ilmaantumista pitää tarkkailla.

Muistutus:

Miten seuraavissa tilanteissa pitää toimia:

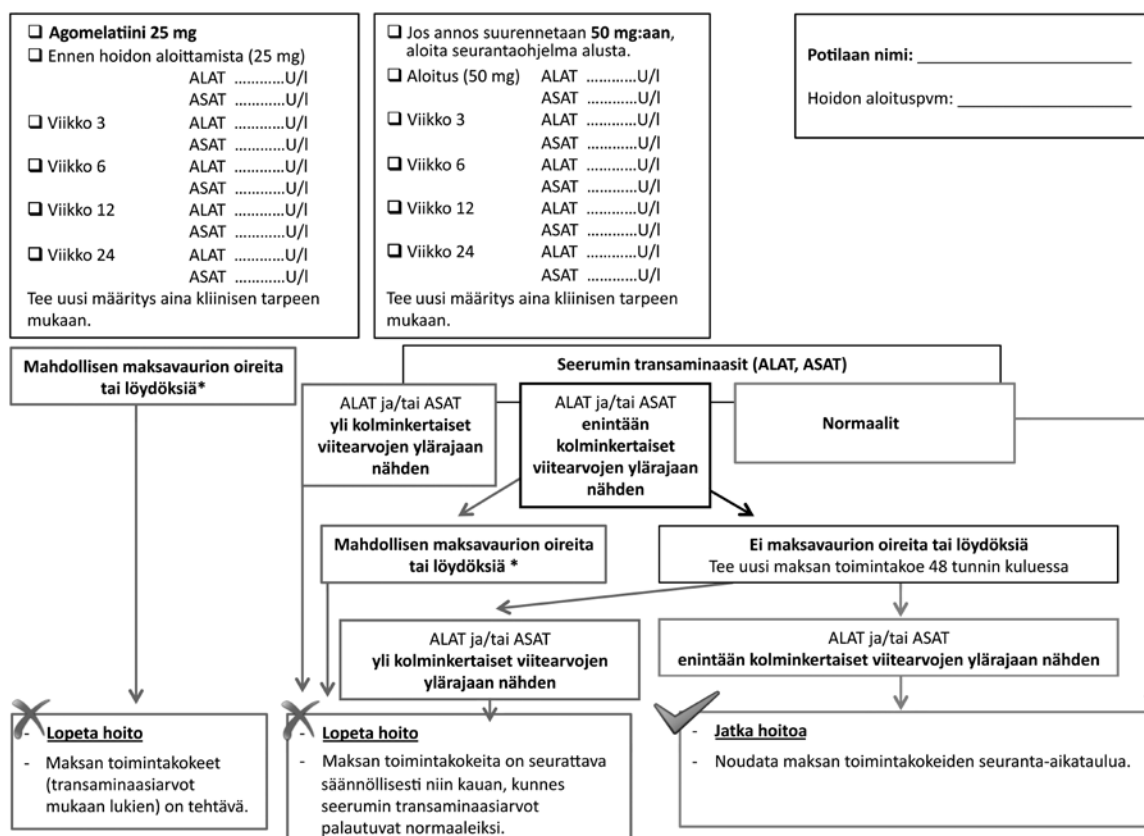
ALAT ja/tai ASAT suurenee enintään kolminkertaiseksi normaalien viitearvojen ylärajaan nähden	Kontrolloi maksan toimintakokeet uudelleen 48 tunnin kuluessa.
ALAT ja/tai ASAT suurenee yli kolminkertaiseksi normaalien viitearvojen ylärajaan nähden	Lopeta hoito heti, ja seuraa niin kauan kunnes arvot palautuvat normaaleiksi.
Maksavaurion oireita ja löydöksiä*	Lopeta hoito heti, ja seuraa niin kauan kunnes arvot palautuvat normaaleiksi.

* tumma virtsa, vaaleat ulosteet, ihon tai silmien keltaisuus, ylävatsan oikean puolen kipu, pitkäkestoinen, uudentyyppinen ja selittämätön väsymys

Yhteisvaikutukset voimakkaiden CYP1A2-estäjien kanssa

- Agomelatiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP1A2-entsyymien estäjien (esim. fluvoksamiinin, siprofloksasiinin) kanssa on vasta-aiheista.
- Agomelatiini metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 1A2 (CYP1A2) -entsyymin (90 %) ja CYP2C9/19-entsyymin (10 %) välityksellä. Lääkeaineet, joilla esiintyy yhteisvaikutuksia näiden isoentsyymien kanssa, voivat pienentää tai suurentaa agomelatiinin biologista hyötyosuutta. Fluvoksamiinin (voimakas CYP1A2-entsyymin ja kohtalainen CYP2C9-entsyymin estäjä) on osoitettu estävän merkittävästi agomelatiinin metaboliaa, mikä johtaa suurentuneeseen agomelatiinialtistukseen.
- Agomelatiini ei indusoi CYP450-isoentsyymejä in vivo. Agomelatiini ei estä CYP1A2-entsyymiä *in vivo* eikä muita CYP450-isoentsyymejä *in vitro*. Agomelatiini ei siksi oletettavasti muuta altistusta CYP450-isoentsyymin välityksellä metaboloituville lääkeaineille.

Maksan toiminnan seuranta-aikataulu agomelatiinihoidon yhteydessä



* esim. tumma virtsa, vaaleat ulosteet, ihon tai silmien keltaisuus, ylävatsan oikean puolen kipu, pitkäkestoinen ja selittämätön väsymys

Epäiltyjen haittavaikutusten raportointi lääkevalmisteen myyntiluvan myöntämisen jälkeen on tärkeää. Tämä mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty–riski-tasapainon jatkuvan seurannan. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista.

Haittavaikutusilmoituksen voi tehdä:

Servier Finland Oy:n sivusto:
www.servierfinland.fi

tai

www-sivusto:
www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea
Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri
PL 55
00034 FIMEA

Valmisteyhteenveto löytyy FIMEAn sivustolta:

www.fimea.fi

tai

www.servierfinland.fi

