

Viktig information – vänligen spara!
Agomelatine Mylan för behandling av egentliga depressionsepisoder hos vuxna
Vägledning för förskrivare
Information till hälso- och sjukvårdspersonal

Rekommendationer angående:

- **Övervakning av leverfunktion**
- **Interaktion med potenta CYP1A2-hämmare**

Vänligen se produktresumén för vidare information.

Agomelatin översikt

Agomelatin registrerades i Europa i februari 2009 och finns tillgängligt i Sverige sedan 2009 för behandling av egentliga depressionsepisoder hos vuxna.

Agomelatin och risk för hepatotoxicitet

Fall av leverskador*, inklusive leversvikt (ett fåtal fall med fatal utgång eller resulterade i levertransplantation), förhöjda leverenzymnivåer som är mer än 10 gånger högre än övre gränsen för normalvärdet, hepatit och gulsot har rapporterats hos patienter som behandlats med agomelatin efter marknadsintroduktion. De flesta inträffade under de första behandlingsmånaderna. Leverskadorna är övervägande hepatocellulära och serumtransaminaserna återgår vanligtvis till normala nivåer vid utsättning av agomelatin. Patienter med andra leverrelaterade riskfaktorer tycks vara mer sårbara.

* Frekvens: sällsynta ($\geq 1 / 10.000$ till $< 1 / 1.000$)

Rekommendationer för övervakning av leverfunktion

Kontraindikation

- **nedsett leverfunktion** (d.v.s. cirros eller aktiv leversjukdom)
- eller **förhöjning av transaminasnivåer till mer än 3 gånger övre gränsen för normalvärdet**

Före behandlingen påbörjas

Bedöm noggrant riskfaktorer för leverskada, t.ex.

- obesitas/övervikt/icke-alkoholrelaterad fettlever
- diabetes
- alkoholberoende och/eller konsumtion av väsentliga alkoholmängder
- **samtidig behandling** med läkemedel som är förknippade med risk för leverskada

Leverfunktionstester skall utföras hos alla patienter före behandlingen påbörjas:

- behandling skall inte påbörjas hos patienter hos vilka utgångsvärdena för ALAT och/eller ASAT överstiger 3 gånger övre gränsen för normalvärdet

- iaktta försiktighet när Agomelatine Mylan ges till patienter med förhöjda transaminasnivåer före behandling ($>$ övre gränsen för normalvärdet och ≤ 3 gånger övre gränsen för normalvärdet).

Utför leverfunktionstester (ALAT / ASAT) hos alla patienter

Agomelatine Mylan förskrivning - Kortaste rekommenderade behandlingsperiod: **6 månader**

	Före behandlingen påbörjas	Efter cirka 3 veckor	Efter cirka 6 veckor	Efter cirka 12 veckor	Efter cirka 24 veckor	När kliniskt indicerat	Och ifall dosen ökas
Leverfunktionstester	✓	✓	✓	✓	✓	✓	✓

Om dosen ökas skall leverfunktionstester på nytt utföras med samma frekvens som när behandlingen påbörjades. Hos alla patienter som utvecklar förhöjda nivåer av serumtransaminaser skall leverfunktionen testas på nytt inom 48 timmar.

Under behandlingsperioden

Behandling med Agomelatine Mylan skall avbrytas omedelbart om:

- patienten utvecklar symtom eller tecken på potentiell leverskada (såsom **mörk urin, ljus avföring, gul hud/gula ögon, smärta i den övre, högra delen av buken, kvarstående ny och oförklarlig trötthet**).

- **serumtransaminasnivåerna stiger till mer än 3 gånger övre gränsen för normalvärdet**

Efter utsättning av behandling med Agomelatine Mylan skall leverfunktionen testas på nytt tills serumtransaminasnivåerna normaliserats.

Informera dina patienter om:

- vikten av övervakning av leverfunktionen med avseende på risken för förhöjning av transaminasnivåer

- risken för interaktioner med CYP1A2-hämmare (t.ex. fluvoxamin, ciprofloxacin)

- symtomen och tecken på potentiell leverskada i enlighet med exemplen i stycket ovan

Som en del av diskussionen med dina patienter, se till att du ger honom/henne ett Patientkort som han/hon behöver läsa och behålla under behandlingen. Patientkortet hjälper dina patienter att förstå rekommendationerna för att undvika leverrelaterade biverkningar samt hålla reda på hans/hennes blodprovstagningar.

Sammanfattning av rekommendationer för övervakning av leverfunktionen

Fynd	Åtgärd
ALAT och/eller ASAT ökar <3 gånger övre gränsen för normalvärdet	Testa leverfunktionen på nytt inom 48 timmar
ALAT och/eller ASAT överstiger 3 gånger övre gränsen för normalvärdet	Avbryt behandlingen omedelbart, upprepa leverfunktionstesterna till normalisering
Tecken och symptom på leverskada - mörk urin - ljus avföring - gul hud/gula ögon - smärta i den övre, högra delen av buken - kvarstående ny och oförklarlig trötthet	Avbryt behandlingen omedelbart, upprepa leverfunktionstesterna till normalisering

Interaktion med potent CYP1A2 hämmare

Agomelatin är kontraindicerat för samtidig administrering av potenta CYP1A2-hämmare (t.ex. fluvoxamin, ciprofloxacin). Agomelatin metaboliseras huvudsakligen via P4501A2 (CYP1A2) (90 %) och via CYP2C9/19 (10 %). Läkemedel som interagerar med dessa isoenzymer kan öka eller minska biotillgängligheten av agomelatin. Fluvoxamin, en potent CYP1A2- och måttlig CYP2C9-hämmare, hämmar märkbart metabolismen av agomelatin, vilket resulterar i en ökning av agomelatin-exponeringen. Agomelatin inducerar inte CYP450 isoenzymer *in vivo*. Agomelatin hämmar varken CYP1A2 *in vivo* eller de andra CYP450 *in vitro*. Agomelatin förändrar därför inte exponeringen för läkemedel som metaboliseras via CYP450.

För mer information

Vänligen kontakta:

Mylan AB

E-post: inform@mylan.se

Tel: 08-555 227 50

© 2019 Mylan AB

Detta material tillhandahålls av Mylan AB

Version: 02

Granskat av Läkemedelsverket: 16Jan2019