



**Urząd Rejestracji
Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych**

Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa; tel. +48 22 492-11-00; fax +48 22 492-11-09
NIP 521-32-14-182 REGON 015249601

**DEPARTAMENT MONITOROWANIA
NIEPOŻĄDANYCH DZIAŁAŃ
PRODUKTÓW LECZNICZYCH**

Warszawa, 2018 -12- 1 8

UR.DML.MLO.4404.0067.2018.SF.1

**Szanowna Pani
Aneta Walczyk
Kierownik Działu Rejestracji
Sandoz Polska Sp. z o.o.
ul. Domaniewska 50c
02-672 Warszawa**

W odpowiedzi na pismo przesłane dnia 26 września 2018 r. z prośbą o ocenę materiałów edukacyjnych dla produktu **Agodeprin (Agomelatinum), 25 mg, tabletki powlekane** uprzejmie informujemy, że Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych akceptuje przedstawioną wersję materiałów edukacyjnych dla powyższego produktu leczniczego.

Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych akceptuje również przedstawioną listę odbiorców i sposób dystrybucji powyższych materiałów edukacyjnych.

z upoważnienia Prezesa
DYREKTOR
Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań
Produktów Leczniczych


Andrzej Czesławski

Załączniki:

1. Przewodnik dla Pacjenta
2. Broszura dla Lekarza

niepodlega

POLSKA
STULECIE ODZYSKANIA
NIEPODLEGŁOŚCI

Broszura edukacyjna dla lekarzy

INFORMACJA DLA LEKARZY

Zalecenia dotyczące:

- kontrolowania czynności wątroby
- interakcji z silnymi inhibitorami CYP1A2

Agomelatyna została zarejestrowana w Europie w lutym 2009 roku do leczenia epizodów ciężkiej depresji u dorosłych.

Agomelatyna i ryzyko działania hepatotoksycznego

Po wprowadzeniu agomelatyny do obrotu zgłaszano u leczonych nią pacjentów przypadki uszkodzenia wątroby, w tym niewydolność wątroby (kilka przypadków zakończonych zgonem lub wymagających przeszczepienia wątroby u pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych ponad 10 razy przekraczające górną granicę normy (GGN), zapalenie wątroby i żółtaczkę. Większość z nich wystąpiła w pierwszych miesiącach leczenia. Uszkodzenie wątroby dotyczy głównie hepatocytów, a aktywności aminotransferaz w surowicy powracają zwykle do wartości prawidłowych po odstawieniu agomelatyny.

Zalecenia dotyczące kontrolowania czynności wątroby

- *Leku Agodeprin nie należy stosować w przypadku*
 - zaburzeń czynności wątroby (takich jak marskość lub czynna choroba wątroby) lub aktywności aminotransferaz $>3 \times$ GGN
- *Przed rozpoczęciem leczenia*
 - ✓ Środki ostrożności związane z rozpoczęciem stosowania leku Agodeprin u pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby.

Agodeprin należy przepisywać po dokonaniu uważnej oceny korzyści i ryzyka w przypadku:

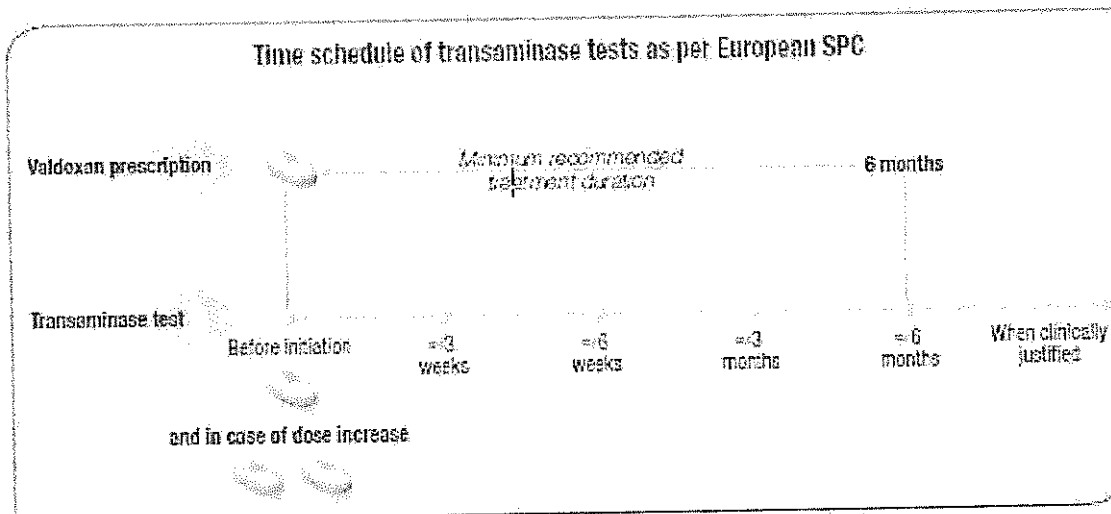
- pacjentów z takimi czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby, jak otyłość lub nadwaga i (lub) niealkoholowe stłuszczenie wątroby, cukrzyca, zaburzenia wywołane spożywaniem alkoholu i (lub) spożywanie znacznych ilości alkoholu;
- pacjentów otrzymującym jednocześnie produkty lecznicze, których stosowanie wiąże się z ryzykiem uszkodzenia wątroby.

- ✓ Kontrolowanie czynności wątroby

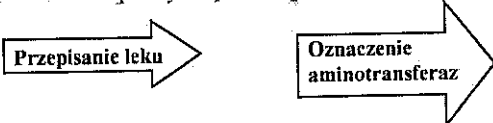
U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać wstępne badania czynności wątroby:

- leczenia nie należy rozpoczynać u pacjentów z początkową aktywnością AlAT i (lub) AspAT $>3 \times$ GGN
- należy zachować ostrożność u pacjentów, u których aktywność aminotransferaz przed rozpoczęciem leczenia była zwiększona $>$ GGN, ale wynosiła $\leq 3 \times$ GGN.

- ✓ Wyznaczenie terminów kontrolnych oznaczeń aktywności aminotransferaz (AlAT/AspAT)



Tłumaczenie powyższych napisów angielskich



Time schedule of transaminase tests = Schemat czasowy oznaczeń aktywności aminotransferaz

Minimum recommended treatment duration = Minimalny zalecany czas trwania leczenia

6 months = 6 miesięcy

Before initiation = Przed rozpoczęciem leczenia/Przed leczeniem

~3/6 weeks = ~3/6 tygodni

~3/6 months = ~3/6 miesięcy

When clinically justified = Gdy jest to wskazane klinicznie

and in case of dose increase = i w przypadku zmiany dawki

Podczas zwiększania dawki należy ponownie przeprowadzać badania czynności wątroby z tą samą częstotliwością, jak podczas rozpoczynania leczenia.

U każdego pacjenta, u którego nastąpi zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, badania czynności wątroby należy powtórzyć w ciągu 48 godzin.

**Schemat badań kontrolnych
czynności wątroby podczas
stosowania leku Agodeprin**

Imię i nazwisko pacjenta

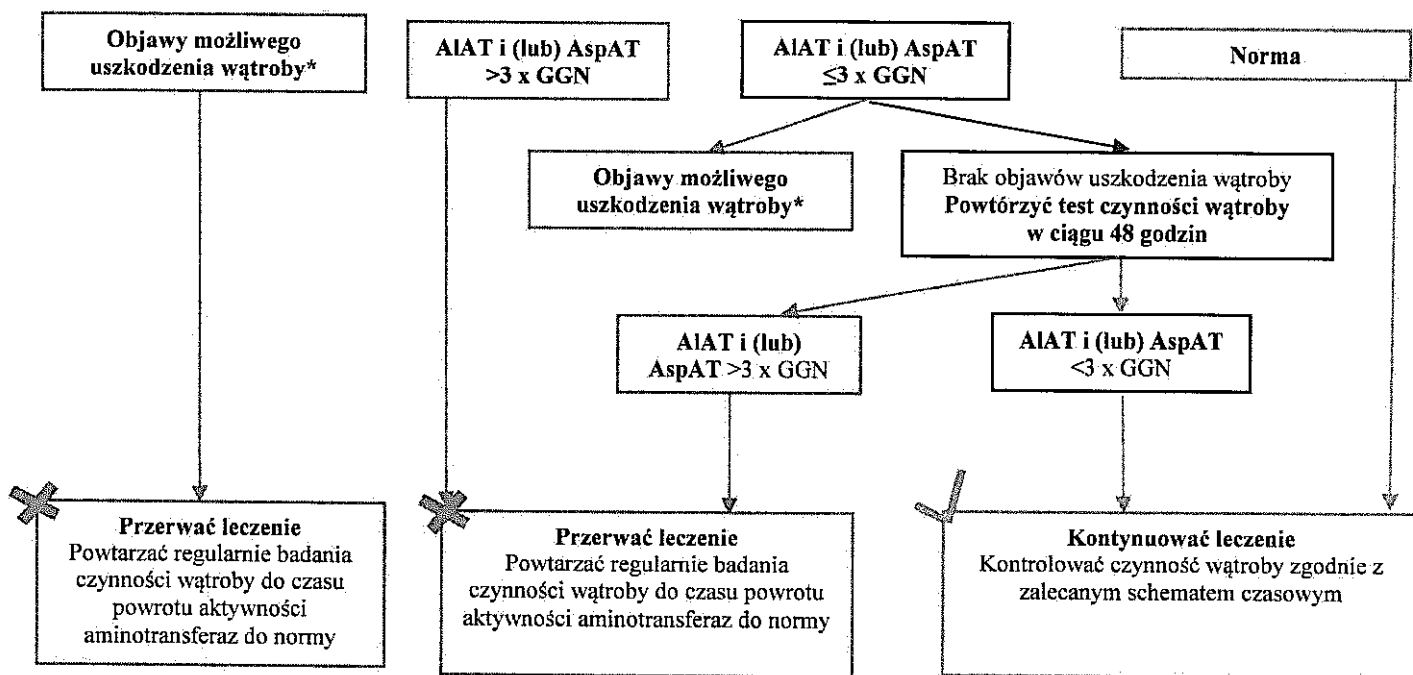
.....

Data rozpoczęcia leczenia

.....

<input type="checkbox"/> Agodeprin 25 mg		<input type="checkbox"/> W przypadku zwiększenia dawki do 50 mg ponowne rozpoczęcie schematu kontroli	
<input type="checkbox"/> Przed zastosowaniem dawki 25 mg	AlAT.....IU/l	<input type="checkbox"/> Rozpoczęcie stosowania dawki 50 mg	AlAT.....IU/l
	AspAT.....IU/l		AspAT.....IU/l
<input type="checkbox"/> tydzień 3.	AlAT.....IU/l	<input type="checkbox"/> tydzień 3.	AlAT.....IU/l
	AspAT.....IU/l		AspAT.....IU/l
<input type="checkbox"/> tydzień 6.	AlAT.....IU/l	<input type="checkbox"/> tydzień 6.	AlAT.....IU/l
	AspAT.....IU/l		AspAT.....IU/l
<input type="checkbox"/> tydzień 12.	AlAT.....IU/l	<input type="checkbox"/> tydzień 12.	AlAT.....IU/l
	AspAT.....IU/l		AspAT.....IU/l
<input type="checkbox"/> tydzień 24.	AlAT.....IU/l	<input type="checkbox"/> tydzień 24.	AlAT.....IU/l
	AspAT.....IU/l		AspAT.....IU/l
Oznaczenie należy wykonać, gdy tylko jest to wskazane klinicznie.		Oznaczenie należy wykonać, gdy tylko jest to wskazane klinicznie.	

Aktywność aminotransferaz (AlAT, AspAT) w surowicy



* takie jak ciemne zabarwienie moczu, jasne zabarwienie stolca, zażółcenie skóry i (lub) oczu, ból w prawej górnej części brzucha, wystąpienie utrzymującego się i niewyjaśnionego zmęczenia.

W czasie leczenia

Stosowanie leku Agodeprin należy natychmiast przerwać, jeśli:

- o u pacjenta wystąpią podmiotowe lub przedmiotowe objawy możliwego uszkodzenia wątroby (takie jak ciemne zabarwienie moczu, jasne zabarwienie stolca, zażółcenie skóry i (lub) oczu, ból w prawej górnej części brzucha, wystąpienie utrzymującego się i niewyjaśnionego zmęczenia)
- o zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy do wartości $>3 \times \text{GGN}$

Po odstawieniu leku badania czynności wątroby należy powtarzać do czasu, aż aktywność aminotransferaz powróci do normy.

Należy poinformować pacjenta o:

- znaczeniu kontrolowania czynności wątroby
- konieczności zwracania uwagi na objawy uszkodzenia wątroby

Przypomnienie

Co zrobić w przypadku:

zwiększenia aktywności AlAT i (lub) AspAT $\leq 3 \times \text{GGN}$	Powtórzyć badanie w ciągu 48 godzin
zwiększenia aktywności AlAT i (lub) AspAT $>3 \times \text{GGN}$	Natychmiast przerwać leczenie, powtarzać badania krwi do czasu normalizacji wyników
objawów uszkodzenia wątroby*	Natychmiast przerwać leczenie, powtarzać badania krwi do czasu normalizacji wyników

* ciemne zabarwienie moczu, jasne zabarwienie stolca, zażółcenie skóry i (lub) oczu, ból w prawej górnej części brzucha, wystąpienie utrzymującego się i niewyjaśnionego zmęczenia.

Interakcja z silnymi inhibitorami CYP1A2

- Przeciwwskazane jest jednoczesne stosowanie leku Agodeprin z silnymi inhibitorami izoenzymu CYP1A2 (np. z fluwoksaminą, cyprofloksacyną).
- Agomelatyna jest metabolizowana głównie przez izoenzymy cytochromu P450 1A2 (CYP1A2) (90%) i CYP2C9/19 (10%). Leki, które oddziałują z tymi izoenzymami, mogą zmniejszać lub zwiększać biodostępność agomelatyny. Fluwoksamina, silny inhibitor CYP1A2 i umiarkowany inhibitor CYP2C9, w znaczącym stopniu hamuje metabolizm agomelatyny, powodując zwiększenie ekspozycji na agomelatynę.
- W warunkach *in vivo* agomelatyna nie indukuje izoenzymów CYP450. Agomelatyna nie hamuje *in vivo* aktywności CYP1A2, a *in vitro* nie hamuje innych izoenzymów CYP450. Dzięki temu agomelatyna nie zmienia ekspozycji na leki metabolizowane przez CYP450.

Agodeprin

Przewodnik dla pacjenta

ZALECENIA W CELU UNIKNIĘCIA WPŁYWU DZIAŁAŃ NIEPOŻĄDANYCH NA WĄTROBĘ
Agomelatyna może powodować działania niepożądane, w tym zmiany czynności wątroby. Niniejszy przewodnik zawiera zalecenia dotyczące postępowania w celu uniknięcia niepożądanego wpływu na wątrobę oraz porady, co robić w przypadku ich wystąpienia podczas przyjmowania leku Agodeprin.

Należy zwrócić się do lekarza w celu uzyskania dalszych informacji

Agodeprin jest lekiem przeciwdepresyjnym, który pomaga w leczeniu depresji.

W celu uzyskania najlepszych wyników leczenia należy przestrzegać zaleceń lekarza dotyczących przyjmowania leku (dawka, czas trwania leczenia, wizyty kontrolne u lekarza oraz badania krwi).

Co robić przed rozpoczęciem przyjmowania leku Agodeprin

- Należy powiedzieć lekarzowi, jeśli u pacjenta stwierdzono nieprawidłową czynność wątroby. W takim przypadku nie należy stosować leku Agodeprin.
- Stosowanie leku Agodeprin może być niewskazane również z innych przyczyn. Należy poradzić się lekarza, jeśli pacjent:
 - miał kiedykolwiek zaburzenia czynności wątroby
 - jest otyły lub ma nadwagę
 - choruje na cukrzycę
 - nadużywa alkoholu
 - przyjmuje inne leki (o niektórych z nich wiadomo, że wpływają na czynność wątroby)

Co robić, aby uniknąć problemów z wątrobą w trakcie leczenia

➤ Należy regularnie wykonywać badania krwi

• Dlaczego?

Przed rozpoczęciem leczenia lekarz skontroluje, czy czynność wątroby pacjenta jest prawidłowa. Wyniki zleconych badań krwi wskażą lekarzowi, jak pracuje wątroba pacjenta i pomogą ustalić, czy Agodeprin jest dla niego odpowiednim lekiem.

U niektórych pacjentów możliwe jest zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych w trakcie stosowania leku Agodeprin. Aktywności tych enzymów wskazują na prawidłową lub nieprawidłową czynność wątroby i mają kluczowe znaczenie dla lekarza kontrolującego przebieg leczenia u pacjenta.

• Kiedy?

	Przed rozpoczęciem leczenia lub przed zwiększeniem dawki	Około 3 tygodni	Około 6 tygodni	Około 3 miesięcy	Około 6 miesięcy
Badanie krwi	✓	✓	✓	✓	✓

Jeśli lekarz zwiększy dawkę do 50 mg, należy powtórnie wykonywać badania krwi.

Należy pamiętać, aby na wizyty u lekarza przynosić ze sobą TERMINARZ BADAŃ KRWI (patrz następna strona).

Jeśli pacjent uzyska jakąkolwiek informację o zwiększeniu aktywności enzymów wątrobowych we krwi w trakcie leczenia, należy niezwłocznie powiadomić o tym lekarza.

➤ **Należy zwrócić uwagę na objawy zaburzeń czynności wątroby**

Wystąpienie któregokolwiek z poniższych objawów może wskazywać na nieprawidłową czynność wątroby:

- żółte zabarwienie skóry i (lub) oczu
- ciemne zabarwienie moczu
- jasne zabarwienie stolca
- ból w prawej górnej części brzucha
- nietypowe zmęczenie (zwłaszcza w połączeniu z innymi, wymienionymi wyżej objawami niewyjaśnionego zmęczenia)

W opisanych przypadkach należy pilnie zwrócić się do lekarza, który może zalecić przerwanie przyjmowania leku Agodeprin.

**TERMINARZ BADAŃ KRWI
PRZYPOMNIENIE**

Podczas przyjmowania leku Agodeprin ważne jest regularne wykonywanie badań krwi.

PONIŻSZA TABELA MA NA CELU UŁATWIENIE PACJENTOWI ZAPAMIĘTANIA
TERMINARZA KONTROLNYCH BADAŃ KRWI

Agodeprin w dawce 25 mg - data pierwszego przyjęcia	
Odstęp między kolejnymi badaniami enzymów wątrobowych we krwi	Data
Pierwsze badanie <i>(na początku leczenia)</i>	
Drugie badanie <i>(po około 3 tygodniach)</i>	
Trzecie badanie <i>(po około 6 tygodniach)</i>	
Czwarte badanie <i>(po około 3 miesiącach)</i>	
Piąte badanie <i>(po około 6 miesiącach)</i>	

Lekarz może zalecić wykonywanie dalszych badań krwi.

Zwiększenie dawki do 50 mg - data pierwszego przyjęcia	
Odstęp między kolejnymi badaniami enzymów wątrobowych we krwi	Data
Pierwsze badanie na początku stosowania dawki 50 mg	
Drugie badanie <i>(po około 3 tygodniach)</i>	
Trzecie badanie <i>(po około 6 tygodniach)</i>	
Czwarte badanie <i>(po około 3 miesiącach)</i>	
Piąte badanie <i>(po około 6 miesiącach)</i>	

Lekarz może zalecić wykonywanie dalszych badań krwi.

Lekarz będzie kontrolował wyniki badań krwi wykonywane zgodnie z ustalonym schematem monitorowania czynności wątroby. Należy pamiętać o zabraniu ze sobą niniejszego przewodnika na wizytę u lekarza.