

## **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  $>3$  x 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:

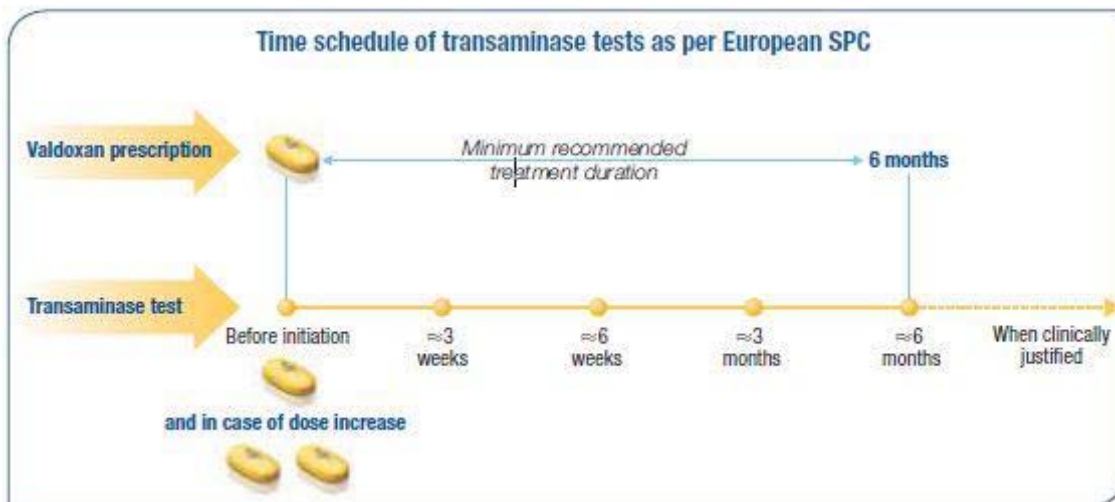
- pacjentów z takimi czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby, jak otyłość lub nadwaga i (lub) niealkoholowe stłuszczenie wątroby, cukrzyca, zaburzenia wywołane spożywaniem alkoholu i (lub) spożywanie znacznych ilości alkoholu;
- pacjentów otrzymującym jednocześnie produkty lecznicze, których stosowanie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

- ✓ Kontrolowanie czynności wątroby

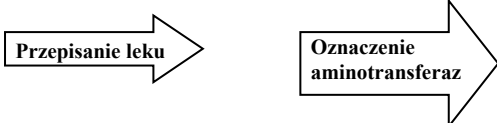
U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia należy wykonać wstępne badania czynności wątroby:

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

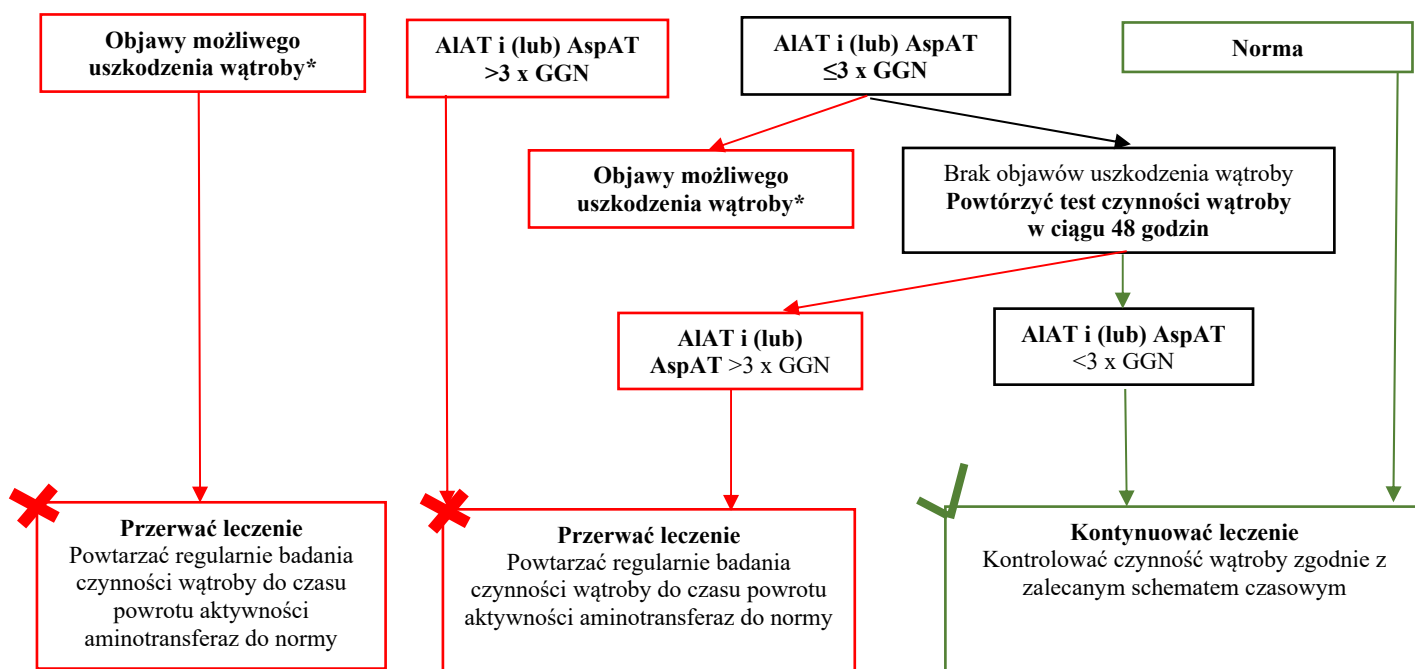
.....

**Data rozpoczęcia leczenia**

.....

<input type="checkbox"/> <b>Agodeprin 25 mg</b>		<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 AspAT.....IU/l	<input type="checkbox"/> Rozpoczęcie stosowania dawki 50 mg	AlAT.....IU/l AspAT.....IU/l
<input type="checkbox"/> tydzień 3.	AlAT.....IU/l AspAT.....IU/l	<input type="checkbox"/> tydzień 3.	AlAT.....IU/l AspAT.....IU/l
<input type="checkbox"/> tydzień 6.	AlAT.....IU/l AspAT.....IU/l	<input type="checkbox"/> tydzień 6.	AlAT.....IU/l AspAT.....IU/l
<input type="checkbox"/> tydzień 12.	AlAT.....IU/l AspAT.....IU/l	<input type="checkbox"/> tydzień 12.	AlAT.....IU/l AspAT.....IU/l
<input type="checkbox"/> tydzień 24.	AlAT.....IU/l AspAT.....IU/l	<input type="checkbox"/> tydzień 24.	AlAT.....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.