

Agomelatine NeuroPharma® (agomelatyna) w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych

Informacja dla Fachowych Pracowników Ochrony Zdrowia

Zalecenia dotyczące:

- monitorowania czynności wątroby
- interakcji z silnymi inhibitorami CYP1A2

Opis produktu leczniczego Agomelatine NeuroPharma

- **Agomelatine NeuroPharma** został zarejestrowany w Europie w lutym 2009 r. W Polsce jest dostępny od lipca 2009 r. ze wskazaniem w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.

Agomelatine NeuroPharma a ryzyko hepatotoksyczności

Po wprowadzeniu leku na rynek u pacjentów leczonych produktem **Agomelatine NeuroPharma** zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym niewydolności wątroby (u pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby, zgłoszono kilka przypadków zakończonych zgonem lub wymagających przeszczepienia wątroby), zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych przekraczającą 10 razy górną granicę normy, zapalenia wątroby i żółtaczki. Większość z tych nieprawidłowości wystąpiła w ciągu pierwszych miesięcy leczenia. Uszkodzenie wątroby następuje głównie na poziomie hepatocytów, przy czym aktywność aminotransferaz w surowicy zwykle powraca do poziomu prawidłowego po przerwaniu podawania produktu **Agomelatine NeuroPharma**. Pacjenci z zaburzeniami czynności wątroby są bardziej podatni na ryzyko uszkodzenia wątroby.

Zalecenia dotyczące monitorowania czynności wątroby

Nie należy stosować produktu **Agomelatine NeuroPharma** w przypadku

- **niewydolności wątroby** (tj. marskości lub czynnej choroby wątroby) **lub aktywności aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przewyższającej górny zakres normy.**

Przed rozpoczęciem leczenia

- **Zachowanie ostrożności w przypadku rozpoczęcia leczenia produktem Agomelatine NeuroPharma u pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby**

Produkt **Agomelatine NeuroPharma** należy **przepisywać po ostrożnym rozważeniu korzyści i ryzyka:**

- u pacjentów z **czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby**, np.: z otyłością, nadwagą, niealkoholową chorobą stłuszczeniową wątroby, cukrzycą; z zaburzeniami spowodowanymi spożyciem alkoholu i (lub) spożywających znaczne ilości alkoholu;
- u pacjentów **jednocześnie** leczonych produktami leczniczymi, których stosowanie niesie ryzyko uszkodzenia wątroby.

Wykonanie badań czynności wątroby u pacjenta

U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia należy przeprowadzić badania czynności wątroby:

- leczenia nie należy rozpoczynać u pacjentów, u których wartości AIAT i (lub) AspAT są > 3-krotnej wartości górnej granicy normy.
- zachować ostrożność u pacjentów, u których wartości AIAT i (lub) AspAT są > wartości górnej granicy prawidłowego zakresu i ≤ 3-krotnej wartości górnej granicy.
- Pacjentom należy zalecić wykonanie badań aktywności aminotransferaz (AIAT/AspAT)
- Zwiększając dawkowanie należy ponownie przeprowadzić badania czynności wątroby z tą samą częstotliwością, jak przy rozpoczęciu leczenia.
- U każdego pacjenta, u którego wystąpi zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, należy w ciągu 48 godzin powtórzyć badania czynności wątroby.

Patrz **Schemat monitorowania czynności wątroby podczas stosowania leku Agomelatine NeuroPharma** znajdujący się na następnej stronie.

W czasie leczenia

Leczenie produktem **Agomelatine NeuroPharma** należy **przerwać** natychmiast, jeśli:

- u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe potencjalnego uszkodzenia wątroby (takie, jak: **ciemno zabarwiony moc, jasny stolec, żółtienie skóry lub oczu, ból w prawej górnej części brzucha, utrzymujące się nowo powstałe i niewyjaśnione zmęczenie**);
- **aktywność aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przewyższa górny zakres normy.**

Po przerwaniu leczenia produktem leczniczym **Agomelatine NeuroPharma** należy powtarzać badania czynności wątroby, dopóki aktywność aminotransferaz w surowicy nie powróci do normy.

Należy poinformować pacjentów o:

- znaczeniu monitorowania czynności wątroby oraz
- zachowaniu czujności odnośnie wystąpienia objawów
- przedmiotowych i podmiotowych objawach uszkodzenia wątroby.

Przypomnienie

Co należy zrobić w przypadku, gdy:

- **Aktywność AIAT i (lub) AspAT jest podwyższona, ale ≤ 3-krotnej wartości górnej granicy normy**
 - Powtórzyć badanie w ciągu 48 godzin
- **Aktywność AIAT i (lub) AspAT > 3-krotnej wartości górnej granicy normy**
 - Natychmiast przerwać leczenie, powtórzyć badania krwi do czasu normalizacji wyników
- **Występują objawy przedmiotowe i podmiotowe uszkodzenia wątroby***
 - Natychmiast przerwać leczenie, powtórzyć badania krwi do czasu normalizacji wyników

* ciemno zabarwiony moc, jasny stolec, żółtienie skóry lub oczu, ból w prawej górnej części brzucha, utrzymujące się nowo powstałe i niewyjaśnione zmęczenie

Interakcje z silnymi inhibitorami enzymu CYP1A2

- **Agomelatine NeuroPharma** jest przeciwwskazany w przypadku jednoczesnego stosowania silnych inhibitorów CYP1A2 (np. fluwoksamina, cyprofloksacyna).
- **Agomelatyna** jest metabolizowana głównie przez cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) (90%) i przez CYP2C9/19 (10%). Produkty lecznicze, które oddziałują na te izoenzymy, mogą zmniejszać lub zwiększać biodostępność agomelatyny. Fluwoksamina, silny inhibitor CYP1A2 i umiarkowany inhibitor CYP2C9, znacząco hamuje metabolizm agomelatyny, powodując zwiększenie ekspozycji na agomelatynę.
- **In vivo** agomelatyna nie indukuje izoenzymów CYP450. Agomelatyna nie hamuje CYP1A2 *in vivo* ani innego izoenzymu CYP450 *in vitro*. Z tego względu produkt **Agomelatine NeuroPharma** nie powinien zmieniać ekspozycji na produkty lecznicze metabolizowane przez CYP450.

Nowa Charakterystyka Produktu Leczniczego i ulotka dla Pacjenta w załączeniu.

Schemat czasowy badań aktywności aminotransferaz zgodnie z ChPL

