

## **Tärkeitä tietoja – pidä nämä tiedot tallessa!**

### **Agomelatine Mylan aikuispotilaiden vakavien masennustilojen hoidossa**

#### **Lääkärin opas**

#### **Tietoja terveydenhuollon ammattilaisille**

#### **Suosituksia, jotka koskevat**

- maksan toiminnan seurantaa
- yhteisvaikutuksia voimakkaiden CYP1A2:n estäjien kanssa.

Tutustu valmisteyhteenvetoon.

#### **Keskeiset tiedot agomelatiinista**

Agomelatiini sai myyntiluvan Euroopassa helmikuussa 2009, ja valmiste on ollut saatavana Isossa-Britanniassa vuodesta 2009 lähtien aikuispotilaiden vakavien masennustilojen hoitoon.

#### **Agomelatiini ja maksatoksisuusriski**

Agomelatiinia markkinoille tulon jälkeen saaneilla potilailla on raportoitu maksavauriotapauksia\*, mukaan lukien maksan vajaatoimintaa (joissakin tapauksissa potilas on kuollut tai saanut maksansiirron), maksaentsyymipitoisuuden suurenemista yli kymmenkertaiseksi normaalien viitearvojen ylärajaan nähden, hepatiittia ja ikterusta. Suurin osa näistä tapauksista ilmentyi ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Maksavaurio on ollut pääasiassa heptosellulaarista, ja siihen on useimmiten liittynyt seerumin transaminaasiarvojen kohoamista. Seerumin transaminaasiarvot palautuvat tavallisesti normaaleiksi agomelatiinihoidon lopettamisen jälkeen. Potilaat, joilla on muita maksaan liittyviä riskitekijöitä, vaikuttavat olevan tällaiselle tavanomaista alttiimpia.

\*Esiintyvyys: harvinainen ( $\geq 1/10\ 000 - < 1/1\ 000$ )

#### **Maksan toiminnan seurantaa koskevat suositukset**

##### **Älä käytä Agomelatine Mylan -tabletteja seuraavissa tilanteissa:**

- maksan vajaatoiminta (eli kirroosi tai aktiivinen maksasairaus)
- transaminaasiarvot yli kolminkertaiset normaalien viitearvojen ylärajaan (ULN) nähden.

##### **Ennen hoidon aloittamista**

**Arvioi tarkoin maksavaurion riskitekijät, esim.**

- liikalihavuus/ylipaino/alkoholiin liittymätön rasvamaksa

- diabetes
- alkoholi-riippuvuus ja/tai runsas alkoholin käyttö
- **samanaikainen** lääkitys, johon liittyy maksavaurion riski.

**Tee jokaiselle potilaalle ennen hoidon aloittamista maksan toimintakokeet lähtötilanteen selvittämiseksi:**

- **älä aloita hoitoa, jos potilaan lähtötilanteen ALAT- ja/tai ASAT-arvot ovat yli kolminkertaiset normaalien viitearvojen ylärajaan nähden**
- noudata potilaan hoidossa varovaisuutta, jos lähtötilanteen ALAT- ja/tai ASAT-arvot ovat yli normaalien viitearvojen ylärajan, mutta enintään kolminkertaiset normaalien viitearvojen ylärajaan nähden.

**Määritä kaikilta potilailta transaminaasipitoisuus (ALAT/ASAT)**

<b>Agomelatiini-hoidon määrääminen</b>	Hoidon suositeltu minimikesto: <b>6 kuukautta</b>					
<b>Transaminaasi-määritys</b>	Ennen hoidon aloittamista	Noin 3 viikon kuluttua	Noin 6 viikon kuluttua	Noin 3 kuukauden kuluttua	Noin 6 kuukauden kuluttua	Aina, kun se on kliinisesti aiheellista.
<b>ja annoksen suurentamisen yhteydessä</b>						

Jos annosta suurennetaan, maksan toimintakokeet tehdään samoin aikavälein kuin hoitoa aloitettaessa.

Jos potilaan seerumin transaminaasiarvot suurenevat, hänelle on tehtävä uudet maksan toimintakokeet 48 tunnin kuluessa.

### **Hoidon aikana**

**Lopeta** Agomelatiini Mylan -hoito heti, jos

- potilaalle ilmaantuu mahdollisen maksavaurion oireita tai löydöksiä (esim. **tummaa virtsaa, vaaleita ulosteita, ihon tai silmien keltaisuutta, vatsan oikean yläneljänneksen kipua, pitkäkestoista, uudentyypistä ja selittämätöntä väsymystä**)
- seerumin transaminaasiarvot kohoavat **yli kolminkertaisiksi normaalien viitearvojen ylärajaan nähden.**

Toista maksan toimintakokeita Agomelatine Mylan -hoidon lopettamisen jälkeen niin kauan, kunnes seerumin transaminaasiarvot palautuvat normaaleiksi.

### **Kerro potilaalle**

- maksan toiminnan seuraamisen tärkeydestä
- mahdollisen maksavaurion oireista.

**Varmista, että potilaan kanssa keskustellessasi annat hänelle potilaskortin. Potilaan pitää lukea potilaskortti ja pitää se mukanaan hoidon aikana. Potilaskortissa on potilaalle lisätietoja suosituksista maksaan kohdistuvien haittavaikutusten välttämiseksi, ja kortista on potilaalle apua verikoeajanvarausten muistamisessa.**

### **Tiivistelmä maksan toiminnan seurantaan koskevista suosituksista**

<b>Löydös</b>	<b>Tarvittava toimenpide</b>
ALAT ja/tai ASAT kohonnut < 3x ULN	Uusi koe 48 tunnin kuluessa
ALAT ja/tai ASAT kohonnut > 3x ULN	Lopeta hoito heti. Verikokeita jatketaan, kunnes arvot ovat normalisoituneet.
Maksavaurion oireet ja löydökset – tumma virtsa – vaaleat ulosteet – ihon tai silmien keltaisuus – vatsan oikean yläneljänneksen kipu – pitkäkestoinen, uudentyyppinen ja selittämätön väsymys.	Lopeta hoito heti. Verikokeita jatketaan, kunnes arvot ovat normalisoituneet.

### **Yhteisvaikutukset voimakkaiden CYP1A2:n estäjien kanssa**

Agomelatiinin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP1A2:n estäjien (esim. fluvoksamiini, siprofloksasiini) kanssa on vasta-aiheista.

Agomelatiini metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 1A2 (CYP1A2) -entsyymillä (90 %) ja CYP2C9/19-entsyymillä (10 %) välityksellä. Lääkkeet, joilla esiintyy yhteisvaikutuksia näiden isoentsyymien kanssa, voivat pienentää tai suurentaa agomelatiinin biologista hyötyosuutta. Fluvoksamiinin (voimakas CYP1A2-entsyymien ja kohtalainen CYP2C9-entsyymien estäjä) on osoitettu estävän merkittävästi agomelatiinin metaboliaa, mikä johtaa huomattavasti 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 muuta

altistusta CYP450-isoentsyymin välityksellä metaboloituville lääkevalmisteille.

**Lisätietoja**

Mylan Finland Oy

+358 (0)20 720 9555