

<p>Myyntiluvanhaltijan yhteystiedot: ratiopharm Oy info@ratiopharm.fi Puh. 020 180 5900</p> <p>Päivämäärä: 28.9.2018</p>	<p style="text-align: center;">RUGEN18/0154/10/2018</p>	<p style="text-align: center;">Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille</p> <h2 style="text-align: center;">Agomelatine ratiopharm (agomelatiini)</h2> <p style="text-align: center;">Aikuispotilaiden vakavien masennustilojen hoidossa</p> <div style="border: 1px solid #ccc; padding: 5px; margin: 10px 0;"> <p>Suosituksat seuraavissa tilanteissa:</p> <ul style="list-style-type: none"> - maksan toiminnan seuraaminen - yhteisvaikutukset voimakkaiden CYP1A2-entsyymien estäjien kanssa <p>Ks. lisätietoja Agomelatine ratiopharmin valmisteyhteenvedosta.</p> </div> <div style="text-align: right; margin-top: 10px;"> Group Member </div>

<p style="text-align: center;">Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille</p> <p><u>Yleistä Agomelatine ratiopharm -tableteista</u></p> <p>Agomelatiini on saanut myyntiluvan Euroopassa helmikuussa 2009 ja Suomessa se on ollut saatavana aikuispotilaiden vakavien masennustilojen hoitoon 1.8.2009 lähtien.</p> <p><u>Agomelatiini ja maksatoksisuusriski</u></p> <p>Agomelatiinihoitoa saaneilla potilailla on havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen maksavauriotapauksia, mukaan lukien maksan vajaatoimintaa (muutamassa tapauksessa raportoitin poikkeuksellisesti potilaan kuolleen tai saaneen maksansiirron, kun potilaalla oli ollut maksaan liittyviä riskitekijöitä), maksan entsyymipitoisuuden kohoamista yli kymmenkertaiseksi normaalin viitearvojen ylärajaan nähden, hepatiittia ja ikterusta. Suurin osa näistä tapauksista ilmaantui ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Maksavaurio on pääasiassa hepatosellulaarista, ja seerumin transaminaasiarvot palautuvat yleensä normaaleiksi agomelatiinihoidon lopettamisen jälkeen.</p> <p><u>Suosituksat maksan toiminnan seuraamiseen</u></p> <p><i>Agomelatin ratiopharmia ei saa käyttää</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • jos potilaalla on maksan vajaatoimintaa (eli kirroosia tai aktiivista maksasairautta sairastaville potilaille) • transaminaasiarvot ovat yli kolminkertaiset normaaliin viitearvojen ylärajaan nähden. <p><u>Ennen hoidon aloittamista</u></p> <p>Agomelatine ratiopharm -hoitoa määrättäessä pitää hoidon hyödyt ja riskit harkita tarkoin, jos potilaalla on maksavaurion riskitekijöitä, kuten</p> <ul style="list-style-type: none"> - liikalihavuutta, ylipainoa, alkoholin liittyvät rasvamaksa - diabetes - alkoholin käyttöhäiriö tai runsasta alkoholin käyttöä - jos potilas käyttää samanaikaisesti lääkevalmisteita, joihin liittyy maksavaurion vaara. 	<p><u>Maksan toimintakokeiden tekeminen</u></p> <p>Kaikille potilaille pitää tehdä lähtötilanteen maksan toimintakoe eteen hoidon aloittamista:</p> <ul style="list-style-type: none"> • hoitoa ei saa aloittaa, jos potilaan ALAT- ja/tai ASAT-arvo on lähtötilanteessa yli kolminkertaisesti normaaliin viitearvojen ylärajaan nähden • potilaan hoidossa pitää olla varovainen, jos ALAT- ja/tai ASAT-arvo on lähtötilanteessa yli normaaliin viitearvojen, mutta ≤ 3 kertaa normaaliin viitearvojen ylärajaan nähden. <p><u>Tee transaminaasikokeet (ALAT/ASAT) kaikille potilaille</u></p> <p>Jos annostusta suurennetaan, maksan toimintakokeet pitää tehdä jälleen yhtä usein kuin hoitoa aloitettaessa.</p> <p>Jos potilaan seerumin transaminaasiarvot suurenevät, hänelle on tehtävä uusi maksan toimintakoe 48 tunnin kuluessa.</p> <p><u>Hoidon aikana</u></p> <p>Lopeta Agomelatine ratiopharm -hoito heti, jos:</p> <ul style="list-style-type: none"> • potilaalle kehityy mahdollisen maksavaurion oireita tai löydöksiä (kuten tummaa virtsaa, vaaleita ulosteita, ihon tai silmien keltaisuutta, ylävatsan oikean puolen kipua, pitkäkestoisia, uudentyyppistä ja selittämätöntä väsymystä) • seerumin transaminaasiarvot suurenevät yli kolminkertaisesti normaaliin viitearvojen ylärajaan nähden. <p>Maksan toimintakoeita pitää tehdä Agomelatine ratiopharm -hoidon lopettamisen jälkeen niin kauan, kunnes seerumin transaminaasipitoisuudet palautuvat normaaleiksi.</p> <p><u>Kerro potilaille, että</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • maksan toimintaa on tärkeää seurata • maksavaurion oireiden ja löydösten ilmaantumista pitää tarkkailla. 	<p><u>Osana keskustelua, annathan potilaallesi "Agomelatine ratiopharm - Potilaan Opas" mukaan, joka hänen tulee lukea ja säilyttää hoidon ajan. Potilaan Opas auttaa potilastasi ymmärtämään suositukset maksaan kohdistuvien haittavaikutusten välttämiseksi ja seuraamaan sovituja verikokeiden ottamisajankohtia.</u></p> <table border="1" style="width: 100%; border-collapse: collapse;"> <thead> <tr> <th style="text-align: left;">Yhteenveto suosituksista, mikäli maksan toiminnassa havaitaan muutoksia seurannassa:</th> <th style="text-align: left;">Vaadittu toimenpide:</th> </tr> </thead> <tbody> <tr> <td>ALAT ja/tai ASAT suurenee enintään kolminkertaiseksi normaaliin viitearvojen ylärajaan nähden</td> <td>Kontrolloi maksan toimintakokeet uudelleen 48 tunnin kuluessa.</td> </tr> <tr> <td>ALAT ja/tai ASAT suurenee yli kolminkertaiseksi normaaliin viitearvojen ylärajaan nähden</td> <td>Lopeta hoito heti, ja seuraa niin kauan kunnes arvot palautuvat normaaleiksi.</td> </tr> <tr> <td>Maksavaurion oireita ja löydöksiä - tumma virtsa - vaaleat ulosteet - ihon tai silmien keltaisuus - ylävatsan oikean puolen kipu - pitkäkestoinen, uudentyyppinen ja selittämätön väsymys</td> <td>Lopeta hoito heti, ja seuraa niin kauan kunnes arvot palautuvat normaaleiksi.</td> </tr> </tbody> </table> <p><u>Yhteisvaikutukset voimakkaiden CYP1A2-estäjien kanssa</u></p> <p>Agomelatin ratiopharmin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP1A2-entsyymien estäjien (esim. fluvoksamiinin, siprofloksasiinin) kanssa on vasta-aiheista.</p> <p>Agomelatiini metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 1A2 (CYP1A2)-entsyymien (90 %) ja CYP2C9/19-entsyymien (10 %) välityksellä. Lääkeaineet, joilla esiintyy yhteisvaikutuksia näiden isoentsyymien kanssa, voivat pienentää tai suurentaa agomelatiinin biologista hyötysuutta. Fluvoksamiinin (voimakas CYP1A2-entsyymien ja kohtalainen CYP2C9-entsyymien estäjä) on osoitettu estävän merkittävästi agomelatiinin metaboliaa, mikä johtaa suurentuneeseen agomelatiiniainetukseen.</p> <p>Agomelatiini ei indusoi CYP450-isoentsyymejä <i>in vivo</i>. Agomelatiini ei estä CYP1A2-entsyymiä <i>in vivo</i> eikä muita CYP450-isoentsyymejä <i>in vitro</i>. Agomelatiiniin ei siksi oletettavasti muuta altistusta CYP450-isoentsyymien välityksellä metaboloituville lääkeaineille.</p>	Yhteenveto suosituksista, mikäli maksan toiminnassa havaitaan muutoksia seurannassa:	Vaadittu toimenpide:	ALAT ja/tai ASAT suurenee enintään kolminkertaiseksi normaaliin viitearvojen ylärajaan nähden	Kontrolloi maksan toimintakokeet uudelleen 48 tunnin kuluessa.	ALAT ja/tai ASAT suurenee yli kolminkertaiseksi normaaliin viitearvojen ylärajaan nähden	Lopeta hoito heti, ja seuraa niin kauan kunnes arvot palautuvat normaaleiksi.	Maksavaurion oireita ja löydöksiä - tumma virtsa - vaaleat ulosteet - ihon tai silmien keltaisuus - ylävatsan oikean puolen kipu - pitkäkestoinen, uudentyyppinen ja selittämätön väsymys	Lopeta hoito heti, ja seuraa niin kauan kunnes arvot palautuvat normaaleiksi.
Yhteenveto suosituksista, mikäli maksan toiminnassa havaitaan muutoksia seurannassa:	Vaadittu toimenpide:									
ALAT ja/tai ASAT suurenee enintään kolminkertaiseksi normaaliin viitearvojen ylärajaan nähden	Kontrolloi maksan toimintakokeet uudelleen 48 tunnin kuluessa.									
ALAT ja/tai ASAT suurenee yli kolminkertaiseksi normaaliin viitearvojen ylärajaan nähden	Lopeta hoito heti, ja seuraa niin kauan kunnes arvot palautuvat normaaleiksi.									
Maksavaurion oireita ja löydöksiä - tumma virtsa - vaaleat ulosteet - ihon tai silmien keltaisuus - ylävatsan oikean puolen kipu - pitkäkestoinen, uudentyyppinen ja selittämätön väsymys	Lopeta hoito heti, ja seuraa niin kauan kunnes arvot palautuvat normaaleiksi.									