

# AGOMELATÍN

## PRÍRUČKA PRE LEKÁRA

### Odporúčania týkajúce sa:

- monitorovania funkcií pečene
- interakcií so silnými CYP1A2 inhibítormi

Agomelatín je indikovaný na liečbu epizód veľkej depresie u dospelých.

### AGOMELATÍN A RIZIKO HEPATOTOXICITY

Po uvedení na trh boli u pacientov liečených agomelatínom hlásené prípady poškodenia pečene, vrátane zlyhania pečene (u pacientov s rizikovými faktormi poškodenia pečene bolo výnimočne hlásených niekoľko prípadov s fatálnym následkom alebo transplantáciou pečene), zvýšenie pečenej enzýmov presahujúce 10-násobok hornej hranice normy, hepatitída a žltacka. Väčšina z nich sa vyskytla počas prvých mesiacov liečby. Forma poškodenia pečene je prevažne hepatocelulárna so zvýšením sérových aminotransferáz, ktoré sa obyčajne vrátia k normálnym hodnotám po ukončení liečby agomelatínom.

### ODPORÚČANIA PRE MONITOROVANIE FUNKCIÍ PEČENE

#### NEPOUŽÍVAJTE AGOMELATÍN V PRÍPADE

- poškodenia funkcie pečene (t.j. cirhóza alebo aktívne ochorenie pečene) alebo zvýšenia aminotransferáz presahujúceho 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia.

#### PRED ZAČATÍM LIEČBY

- U pacientov s rizikovými faktormi poškodenia pečene je pri začatí liečby agomelatínom potrebná opatrnosť.
- Agomelatín sa má predpísať po starostlivom zvážení prínosu a rizika:
  - u pacientov s rizikovými faktormi poškodenia pečene napr. obezita/ nadváha/ nealkoholové tukové ochorenie pečene, diabetes, poruchy zapríčinené užívaním alkoholu/nadmerný príjem alkoholu
  - u pacientov súbežne užívajúcich lieky spojené s rizikom poškodenia pečene.

- **Kontrola testov pečeňových funkcií**

Pred začatím liečby sa majú **u všetkých pacientov** vykonať vstupné testy pečeňových funkcií:

- liečba sa nesmie začať u pacientov so vstupnými hodnotami ALT a/alebo AST presahujúcimi 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia.
- opatrnosť je potrebná u pacientov so vstupnými hodnotami ALT a/alebo AST > horná hranica normálneho rozmedzia a  $\leq$  3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia.

#### **PACIENTOM VYKONÁVAJTE TESTY AMINOTRANSFERÁZ (ALT/AST):**

- **pred začiatkom liečby**
- **potom pravidelne po približne:**
  - troch týždňoch
  - šiestich týždňoch (koniec akútnej fázy)
  - dvanástich týždňoch
  - dvadsiatich štyroch týždňoch (koniec udržiavacej fázy)
- **a vždy, keď je to klinicky indikované.**

Pri zvyšovaní dávky sa majú testy pečeňových funkcií vykonávať s rovnakou frekvenciou ako na začiatku liečby.

Každému pacientovi, u ktorého dôjde k zvýšeniu koncentrácie sérových aminotransferáz, treba opakovať testy pečeňových funkcií do 48 hodín.

Ako pomôcku nájdete na konci tohto materiálu schému monitorovania pečene pri liečbe agomelatínom.

#### **POČAS LIEČBY**

Liečbu agomelatínom je potrebné **okamžite ukončiť**, ak :

- sa u pacienta rozvinú symptómy alebo prejavy možného poškodenia pečene (ako je tmavý moč, svetlo sfarbená stolica, zožltnutie pokožky/očí, bolesť v pravej hornej časti brucha, pretrvávajúca novovzniknutá a nevysvetliteľná únava)
- zvýšenie sérových aminotransferáz prevyšuje 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia.

Po ukončení liečby agomelatínom sa majú testy pečeňových funkcií opakovať, až kým sa sérové aminotransferázy nevrátia k normálnym hodnotám.

#### **Informujte pacienta o:**

- dôležitosti monitorovania pečeňových funkcií
- potrebe sledovania prejavov a symptómov poškodenia pečene.

## PRIPOMENUTIE

### Čo robiť v prípade :

Zvýšenie ALT a/alebo AST $\leq$ 3–násobok hornej hranice normálneho rozmedzia	Opakujte testy do 48 hodín
Zvýšenie ALT a/alebo AST $>$ 3–násobok hornej hranice normálneho rozmedzia	Okamžite ukončíte liečbu, krvné testy opakujte až do normalizácie
Prejavy a symptómy poškodenia pečene*	Okamžite ukončíte liečbu, krvné testy opakujte až do normalizácie

\* tmavý moč, svetlo sfarbená stolica, zožltnutie pokožky/očí, bolesť v pravej hornej časti brucha, pretrvávajúca novovzniknutá a nevysvetliteľná únava)

## INTERAKCIE SO SILNÝMI CYP1A2 INHIBÍTOREMÍ

- Súbežné užívanie agomelatínu spolu so silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. fluvoxamín, ciprofloxacín) je kontraindikované.
- Agomelatín je metabolizovaný hlavne cytochrómom P450 1A2 (CYP1A2) (90 %) a CYP2C9/19 (10 %). Lieky, ktoré interagujú s týmito izoenzýmami, môžu znižovať alebo zvyšovať biologickú dostupnosť agomelatínu. Fluvoxamín, silný CYP1A2 a stredne silný CYP2C9 inhibítor, významne inhibuje metabolizmus agomelatínu, výsledkom čoho je zvýšenie expozície agomelatínu.
- *In vivo* agomelatín neindukuje izoenzýmy CYP450. Agomelatín neinhibuje ani CYP1A2 *in vivo* ani ostatné CYP450 *in vitro*. Preto sa neočakáva, že by agomelatín ovplyvňoval expozíciu liekom metabolizovaným CYP 450.

### *Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie*

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na: Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie Kvetná ul. 11, 825 08 Bratislava 26, tel.: 02 507 01 206, e-mail: [neziaduce.ucinky@sukl.sk](mailto:neziaduce.ucinky@sukl.sk). Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke [www.sukl.sk](http://www.sukl.sk) v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>

Podozrenie na nežiaduce účinky môžete hlásiť aj priamo zástupcovi držiteľa registrácie príslušného lieku:

**Agomelatín Teva**

TEVA Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.

ROSUM, Bajkalská 19B

821 01 Bratislava

Tel.: 02/ 57 26 79 11

Email: [safety.sk@teva.sk](mailto:safety.sk@teva.sk)

**Agomelatine Sandoz 25 mg filmom obalené tablety**

Sandoz d.d.

organizačná zložka

Žižkova 22B

811 02 Bratislava

Tel: 02/50 70 61 11

Mail: [sk.medical@sandoz.com](mailto:sk.medical@sandoz.com)

**Lamegom 25 mg filmom obalené tablety**

KRKA Slovensko, s.r.o.

Turčianska 2

821 09 Bratislava

Tel.: 02/ 57 10 45 01

Email: [info.sk@krka.biz](mailto:info.sk@krka.biz)

**Zilbea**

Zentiva, a.s.

Einsteinova 24,

851 01 Bratislava

Tel.: 02/ 39 18 30 10

Email: [PV-Slovakia@zentiva.com](mailto:PV-Slovakia@zentiva.com)

