

# Risicominimalisatie-materiaal over de risico's van agomelatine voor zorgverleners

Dit materiaal beschrijft aanbevelingen om belangrijke risico's van het agomelatine te beperken of te voorkomen. Het materiaal is beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG).

## Indicatie

Agomelatine is geïndiceerd voor de behandeling van episodes van depressie bij volwassenen.

## Samenvatting

Agomelatine verhoogt het risico op leverschade.

- Tijdens de behandeling dienen de transaminasewaarden periodiek gemeten te worden vóór start van de behandeling en na ongeveer drie weken, zes weken, twaalf weken en vierentwintig weken en daarna op klinische indicatie.
- Agomelatine mag niet worden voorgeschreven aan patiënten met leverinsufficiëntie (i.e. cirrose of een actieve leveraandoening) of transaminasen > 3 maal de bovenlimiet van de normaalwaarden.
- Voorzichtigheid is geboden bij het initiëren van agomelatine
  - o bij patiënten met bepaalde risicofactoren voor leverbeschadiging, zoals obesitas, overgewicht, niet-alcoholische leververvetting, diabetes, inname van grote hoeveelheden alcohol;
  - o bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die geassocieerd worden met een risico op leverbeschadiging.
- De behandeling dient te worden gestopt wanneer
  - o de patiënt symptomen of klachten ontwikkelt die duiden op potentiële leverinsufficiëntie (waaronder donkere urine, ontkleurde ontlasting, gele huid/ogen, pijn in de rechterbovenbuik, aanhoudende, voor het eerst optredende en onverklaarbare vermoeidheid);
  - o de stijging van serumtransaminasewaarden (ALAT en/of ASAT) meer dan 3 maal de bovenlimiet van de normaalwaarden is.

## Aanbevelingen voor transaminase controles

### Agomelatine dient niet te worden gebruikt bij

- verminderde leverfunctie (d.w.z. levercirrose of actieve leverziekte)

- transaminase waarden meer dan 3 keer hoger dan het normaal bereik
- Gelijktijdige inname van krachtige CYP1A2-remmers (bijv. fluvoxamine, ciprofloxacin).

## **Vóór de start van de behandeling**

### **Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met risicofactoren voor leverbeschadiging**

Agomelatine moet worden voorgeschreven na een zorgvuldige overweging van de voordelen en risico's:

- bij patiënten met risicofactoren voor leverbeschadiging, zoals bijv. obesitas, overgewicht, niet-alcoholische leververvetting, diabetes, consumptie van aanzienlijke hoeveelheden alcohol
- bij patiënten die gelijktijdig geneesmiddelen gebruiken die leverschade kunnen veroorzaken

### **Transaminase controles bij patiënten uitvoeren**

Transaminase controles dienen bij alle patiënten uitgevoerd te worden voor aanvang van de behandeling:

- De behandeling mag niet worden gestart bij patiënten van wie de beginwaarden van ALT (GPT) en/of AST (GOT) > zijn 3 keer hoger zijn dan het bovenste normale bereik.
- Voorzichtigheid is geboden bij patiënten met reeds verhoogde basislijnwaarden (> dan het bovenste normale bereik en ≤ 3 keer hoger dan het normale bereik).

## **Het uitvoeren van de transaminase onderzoeken (ALT / AST) bij uw patiënten**

Controle van levertransaminasen:

voor aanvang/ voor dosis verhoging tot 50 mg

- na ongeveer 3 weken
- na ongeveer 6 weken
- na ongeveer 12 weken
- na ongeveer 24 weken
- bij klinische indicatie, verdere controles tijdens de behandeling

Aanbevolen minimale behandelingsduur: 6 maanden

Na een dosisverhoging dienen de transaminasecontroles opnieuw worden uitgevoerd met dezelfde frequentie als aan het begin van de behandeling.

Bij elke patiënt met verhoogde transaminasespiegels dienen deze leverwaarde controles binnen 48 uur worden herhaald.

## **Tijdens de behandeling**

Agomelatine dient onmiddellijk stopgezet te worden als:

- Een patiënt symptomen of tekenen van mogelijke leverbeschadiging ontwikkelt (zoals bijv. donkere urine, lichtgekleurde ontlasting, gele huid/ogen, pijn in de rechter bovenbuik, aanhoudende, nieuw begonnen en onverklaarde vermoeidheid)
- Transaminase waarden die 3 keer hoger zijn dan het bovenste normale bereik

Na stopzetting van agomelatine dienen de transaminasewaarden te worden gecontroleerd totdat de spiegels weer normaal zijn.

**Informeer uw patiënten over:**

- het belang van het controleren van de leverfunctie en
- monitoren op tekenen en symptomen van leverbeschadiging

Er is extra materiaal voor de patiënt, de ouders en/of verzorgers van de patiënt. Zorgverleners worden verzocht dit materiaal aan de patiënt of zijn/haar ouders of verzorgers mee te geven.

**Ter herinnering:**

**Wat te doen in het geval van:**

<b>ALT en/of AST - verhoging</b> <b>≤ 3 ULN</b>	<b>Herhaal het onderzoek binnen 48 uur</b>
<b>ALT en/of AST - verhoging</b> <b>&gt; 3 ULN</b>	<b>Onmiddellijke beëindiging van de behandeling, herhaling van bloedonderzoek tot normalisatie van waarden</b>
<b>Tekenen en symptomen van leverbeschadiging</b> <b>*</b>	<b>Onmiddellijke beëindiging van de behandeling, herhaling van bloedonderzoek tot normalisatie van waarden</b>

\* donkere urine, lichtgekleurde ontlasting, gele huid/ogen, pijn in de rechter bovenbuik, aanhoudende, nieuw begonnen en onverklaarbare vermoeidheid

**Interactie met krachtige CYP1A2-remmers**

- Agomelatine is gecontraïndiceerd bij gelijktijdig gebruik van krachtige CYP1A2-remmers, zoals bijv. fluvoxamine of ciprofloxacin.
- Agomelatine wordt voornamelijk (90%) gemetaboliseerd door CYP1A2 (cytochroom P450 1A2) en door 10% door CYP2C9/19. Geneesmiddelen die een interactie hebben met deze isoenzymen kunnen de biologische beschikbaarheid van agomelatine verlagen of verhogen. De sterke CYP1A2 en matige CYP2C9-remmer fluvoxamine leidt tot een uitgesproken remming van het metabolisme van agomelatine. Dit leidt tot een toename van de blootstelling aan agomelatine.
- In vivo induceert agomelatine geen CYP-isoenzymen. Agomelatine remt CYP1A2 in vivo of andere cytochroom P450 isoenzymen in vitro niet. Daarom wordt niet verwacht dat agomelatine de blootstelling beïnvloedt van andere geneesmiddelen die gemetaboliseerd worden door cytochroom P450.

## Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb; website [www.lareb.nl](http://www.lareb.nl)

### Meer informatie

U kunt extra materiaal opvragen via Teva Nederland BV, Postbus 552, 2003 RN Haarlem, Telefoonnummer: 0800 – 02 28 400, e-mail: [customerservice@tevanederland.com](mailto:customerservice@tevanederland.com).

Aanvullende informatie betreffende agomelatine is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op [www.cbg-meb.nl](http://www.cbg-meb.nl).

Het additioneel risicominimalisatie-materiaal is online beschikbaar op <https://www.teva.nl/over-ons/risicominimalisatie/> en op <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl>.