

Ważne informacje – nie wyrzucać!

Symago (agomelatyna)

**w leczeniu dużych epizodów
depresyjnych u dorosłych**

Poradnik dla lekarzy

Informacja dla fachowych pracowników ochrony zdrowia

Zalecenia dotyczące:

- monitorowania czynności wątroby**
- interakcji z silnymi inhibitorami CYP1A2**

Należy zapoznać się z Charakterystyką Produktu Leczniczego

Symago (agomelatyna) – informacje o produkcie (substancji czynnej)

Agomelatyna została zarejestrowana w Europie w lutym 2009 r. i od tego czasu dostępna jest w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.

Symago a ryzyko hepatotoksyczności

Po wprowadzeniu leku do obrotu u pacjentów leczonych agomelatyną zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby*, w tym niewydolności wątroby (z których część zakończyła się zgonem lub przeszczepem wątroby), zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych przekraczające 10-krotnie górną granicę normy, zapalenia wątroby i żółtaczki. Większość z tych przypadków wystąpiła podczas pierwszych miesięcy leczenia. Uszkodzenie wątroby następuje głównie na poziomie hepatocytów, czemu towarzyszy wzrost aktywności aminotransferaz, przy czym aktywność enzymów w surowicy zwykle powraca do prawidłowego poziomu po przerwaniu stosowania agomelatyny. Pacjenci z innymi czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby wydają się być na nie bardziej podatni.

* Częstość: rzadko ($\geq 1/10,000$ do $<1/1000$)

Zalecenia dotyczące monitorowania czynności wątroby

Nie należy stosować Symago w przypadku

- **zaburzeń czynności wątroby** (tj. marskość wątroby lub czynna choroba wątroby);
- **lub aktywności aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przekraczająca górny zakres normy.**

Przed rozpoczęciem leczenia

Należy dokładnie ocenić występowanie u pacjentów czynników ryzyka uszkodzenia wątroby np:

- otyłości/ nadwagi / niealkoholowej stłuszczeniowej choroby wątroby
- cukrzycy
- zaburzeń spowodowanych spożywaniem alkoholu i(lub) spożywaniem znacznych ilości alkoholu
- **jednoczesnego** leczenia produktami leczniczymi, których stosowanie niesie ryzyko uszkodzenia wątroby

U wszystkich pacjentów należy wykonać badania czynności wątroby

- **nie należy rozpoczynać leczenia u pacjentów, u których wartości AlAT i (lub) AspAT są > 3 -krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu;**
- **należy zachować ostrożność u pacjentów, u których wartości AlAT i (lub) AspAT są $>$ wartości górnej granicy prawidłowego zakresu i ≤ 3 -krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu.**

U wszystkich pacjentów należy wykonać badanie aktywności aminotransferaz (AlAT/AspAT)



Zwiększając dawkowanie należy ponownie przeprowadzić badania czynności wątroby z tą samą częstością, jak podczas rozpoczynania leczenia.

Jeżeli u pacjenta wystąpi zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, należy w ciągu 48 godzin powtórzyć badania czynności wątroby.

W trakcie leczenia

Leczenie produktem leczniczym Symago należy natychmiast przerwać jeśli:

- u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe potencjalnego uszkodzenia wątroby (takie, jak **ciemno zabarwiony mocz, jasny stolec, zażółcenie skóry lub oczu, ból w prawej górnej części brzucha, utrzymujące się zmęczenie o niewyjaśnionej przyczynie**);
- aktywność aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przewyższa górny zakres normy.

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

Należy poinformować pacjentów o:

- znaczeniu monitorowania czynności wątroby,
- objawach uszkodzenia wątroby.

Należy upewnić się, że w ramach wizyty pacjent otrzymał Broszurę dla Pacjenta, którą powinien przeczytać i zachować na czas leczenia. Broszura dla Pacjenta pomoże pacjentom zrozumieć zalecenia dotyczące unikania działań niepożądanych dotyczących wątroby i śledzić terminy badań krwi.

Podsumowanie zaleceń dotyczących monitorowania czynności wątroby.

Wynik	Zalecane czynności
Wartości AlAT i (lub) AspAT $\leq$ 3-krotnej wartości górnej granicy <u>normy</u> .	Należy powtórzyć badanie w ciągu 48 godzin.

Wartości AlAT i (lub) AspAT > 3-krotnej wartości górnej granicy <u>normy</u> .	Należy natychmiast przerwać leczenie, powtarzać badania krwi do czasu normalizacji wyników.
Objawy przedmiotowe i podmiotowe uszkodzenia wątroby: – ciemno zabarwiony moc, – jasny stolec, – zażółcenie skóry lub oczu, – ból w prawej górnej części brzucha, wystąpienie utrzymującego się zmęczenia o niewyjaśnionej przyczynie	Należy natychmiast przerwać leczenie, powtarzać badania krwi do czasu normalizacji wyników.

Interakcje z silnymi inhibitorami enzymu CYP1A2

Produkt leczniczy Symago 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 agomelatyna nie powinna zmieniać ekspozycji na produkty lecznicze metabolizowane przez CYP450.

W celu uzyskania dalszych informacji

Należy skontaktować się z działem nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.

Tel: + 48 22 822 93 06 wew. 8

E-mail: pv@symphar.com

Schemat monitorowania czynności wątroby podczas stosowania leku Symago

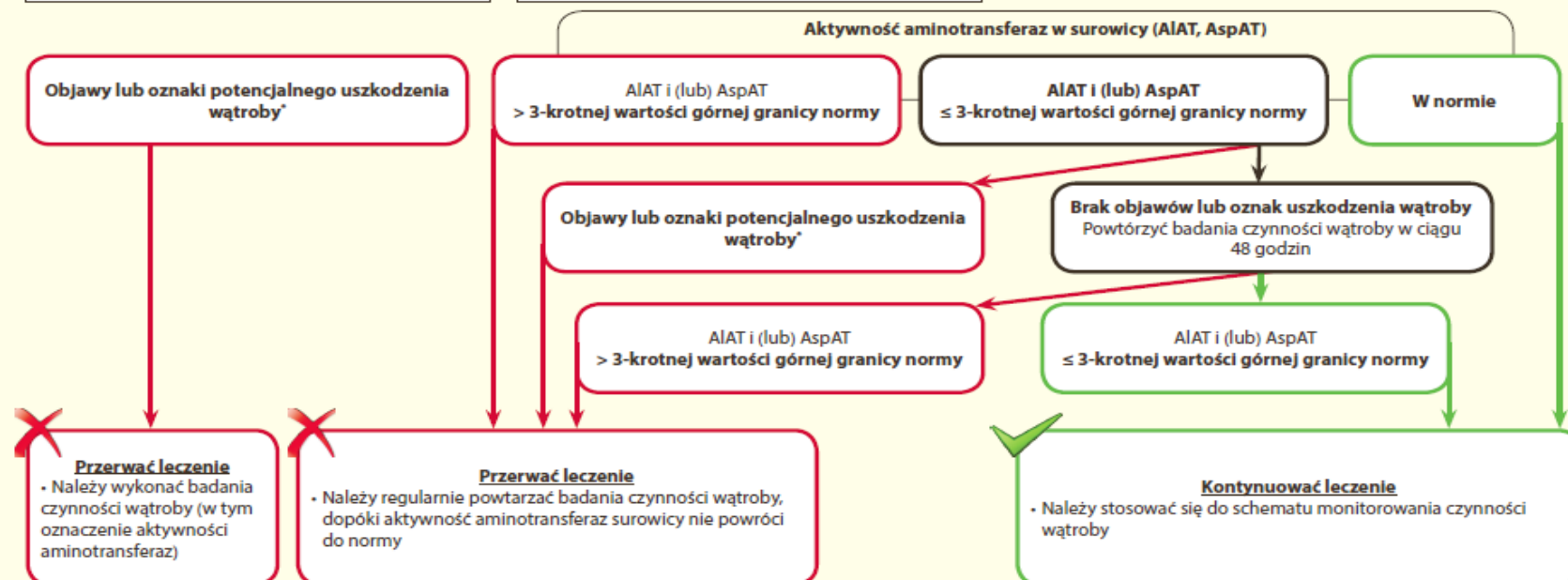
Zarejestrowane wskazanie: leczenie dużych epizodów depresyjnych u dorosłych (Ref: ChPL)

- ☐ **Symago**
- ☐ Przed rozpoczęciem leczenia dawką 25 mg
- ALAT U/l
- AspAT U/l
- ☐ Tydzień 3
- ALAT U/l
- AspAT U/l
- ☐ Tydzień 6
- ALAT U/l
- AspAT U/l
- ☐ Tydzień 12
- ALAT U/l
- AspAT U/l
- ☐ Tydzień 24
- ALAT U/l
- AspAT U/l
- Należy przeprowadzić badanie w dowolnym czasie, jeśli jest to klinicznie wskazane.

- ☐ W przypadku zwiększenia dawki **do 50 mg** należy ponownie zastosować schemat monitorowania
- ☐ Rozpoczęcie leczenia dawką 50 mg
- ALAT U/l
- AspAT U/l
- ☐ Tydzień 3
- ALAT U/l
- AspAT U/l
- ☐ Tydzień 6
- ALAT U/l
- AspAT U/l
- ☐ Tydzień 12
- ALAT U/l
- AspAT U/l
- ☐ Tydzień 24
- ALAT U/l
- AspAT U/l
- Należy przeprowadzić badanie w dowolnym czasie, jeśli jest to klinicznie wskazane.

Dane osobowe pacjenta:

Data rozpoczęcia:



* takie jak ciemne zabarwienie moczu, jasne zabarwienie stolca, zażółcenie skóry/oczu, ból w prawej górnej części brzucha, utrzymujące się nowo powstałe i niewyjaśnione zmęczenie