

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, ciprofloxacine).

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:

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

* 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 ciprofloxacine.
- 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

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.

Aanvullende informatie betreffende agomelatine is beschikbaar in de Samenvatting van productkenmerken (SmPC) en bijsluiter op 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>.

Informatie voor de patiënt over agomelatine en leverproblemen

Let op bij gebruik van agomelatine. Agomelatine is het werkzaam bestanddeel in het medicijn. Uw medicijn kan ook een andere (merk)naam dragen. Kijk dus goed over welk medicijn dit gaat.

Agomelatine en leverproblemen

Agomelatine is een antidepressivum dat kan helpen om uw depressie te behandelen.

Agomelatine kan bijwerkingen geven, waaronder op de werking van uw lever. Deze informatiefolder geeft u adviezen om bijwerkingen op de lever te voorkomen en geeft aan wat u moet doen als zulke bijwerkingen optreden tijdens de behandeling met agomelatine. Vraag eventueel uw arts om meer informatie.

Wat moet u doen om leverproblemen te voorkomen tijdens uw behandeling?

➤ Laat regelmatig uw bloed onderzoeken

- **Waarom?**

Uw arts moet **vóór aanvang van de behandeling** controleren of uw lever goed werkt. Deze bloedonderzoeken, voorgeschreven door uw arts, zullen hem of haar informeren over de werking van uw lever en daardoor kan hij/zij besluiten of agomelatine geschikt voor u is.

Bij sommige patiënten kunnen tijdens de behandeling met agomelatine verhoogde bloedspiegels van leverenzymen worden vastgesteld. De waarden van deze leverenzymen geven een indicatie over het goed of onvoldoende werken van uw lever en zijn van vitaal belang voor de arts bij het volgen van uw behandeling.

➤ **Wanneer?**

➤	Vóór aanvang of dosisverhoging	Na circa 3 weken	Na circa 6 weken	Na circa 3 maanden	Na circa 6 maanden
Bloed-onderzoek	✓	✓	✓	✓	✓

Als uw arts de dosering verhoogt naar 50 mg moet het bloedonderzoek herhaald worden.

Vergeet niet om uw **afsprakenkaart voor bloedonderzoek** (zie volgende pagina) mee te nemen naar uw arts.

Informeert onmiddellijk uw arts als u weet dat uw leverenzymen zijn gestegen tijdens de behandeling.

➤ **Wees bedachtzaam op verschijnselen van leverproblemen**

Als u één van de volgende verschijnselen waarneemt, kan het zijn dat uw lever niet goed werkt:

- gele huid/ogen;
- donkere urine;
- ontkleurde ontlasting;
- pijn in de rechterbovenbuik;
- onverklaarbare vermoeidheid (vooral indien deze samenvalt met andere verschijnselen die hierboven genoemd zijn).

Als u één van deze verschijnselen waarneemt, vraag dan onmiddellijk advies van een arts die u mogelijk zal adviseren om te stoppen met het innemen van agomelatine.

Uw afsprakenkaart voor bloedonderzoek

Niet vergeten:

Wanneer u agomelatine gebruikt, is het belangrijk om regelmatig uw bloed te laten onderzoeken.

De tabel hieronder helpt u om uw afspraken voor bloedonderzoek te onthouden.

AGOMELATINE 25 MG – DATUM EERSTE INNAME:	
Periode voor bloedonderzoek van leverenzymen	Datum
Datum voor 1e onderzoek (<i>vóór aanvang</i>)	
Datum voor 2e onderzoek (<i>na ca. 3 weken</i>)	
Datum voor 3e onderzoek (<i>na ca. 6 weken</i>)	
Datum voor 4e onderzoek (<i>na ca. 3 maanden</i>)	
Datum voor 5e onderzoek (<i>na ca. 6 maanden</i>)	

Uw arts kan beslissen dat aanvullend bloedonderzoek nodig is.

DOSISVERHOGING NAAR 50 MG --- DATUM EERSTE INNAME:	
Periode voor bloedonderzoek van leverenzymen	Datum
Datum voor 1e onderzoek (<i>vóór aanvang</i>)	
Datum voor 2e onderzoek (<i>na ca. 3 weken</i>)	
Datum voor 3e onderzoek (<i>na ca. 6 weken</i>)	
Datum voor 4e onderzoek (<i>na ca. 3 maanden</i>)	
Datum voor 5e onderzoek (<i>na ca. 6 maanden</i>)	

Uw arts kan beslissen dat aanvullend bloedonderzoek nodig is. Vergeet niet deze kaart mee te nemen wanneer u uw arts bezoekt.

Meld bijwerkingen bij het Nederlands Bijwerkingencentrum Lareb

Neem contact op met uw arts als u last krijgt van bijwerkingen. Doe dit ook bij bijwerkingen die niet in de bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen melden via het Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb, website: www.lareb.nl. Door bijwerkingen te melden helpt u ons aan meer informatie over de veiligheid van dit medicijn.

Meer informatie

Deze informatie is ook terug te vinden op <https://www.teva.nl/over-ons/risicominimalisatie/> en <https://www.geneesmiddeleninformatiebank.nl/nl>. Lees de bijsluiter voor meer informatie over uw medicijn. Ga met vragen over uw medicijn naar uw arts of apotheker.

Dit materiaal is goedgekeurd door het Nederlandse College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (www.cbg-meb.nl).