

Agomelatin Aristo® 25 mg Filmtabletten (Agomelatin)

zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen

Informationen für Ärzte



Empfehlungen zu:

- Überprüfung der Leberfunktion (Transaminasenkontrollen)
- Interaktion mit starken CYP1A2-Inhibitoren

Lesen Sie diese Informationsbroschüre gemeinsam mit den jeweils aktuellen Informationen in der zugelassenen Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) für Agomelatin.

Dieser Leitfaden ist verpflichtender Teil der Zulassung von AGOMELATIN 25 mg Filmtabletten und wurde als zusätzliche risikominimierende Maßnahme beauftragt, um das Risiko des Auftretens von schwerwiegenden Nebenwirkungen zu reduzieren und das Nutzen-Risiko-Verhältnis von AGOMELATIN 25 mg Filmtabletten zu erhöhen. Mit diesem Leitfaden soll daher sichergestellt werden, dass Angehörige der Heilberufe, die AGOMELATIN 25 mg Filmtabletten verschreiben und zur Anwendung bringen, und Patienten die besonderen Sicherheitsanforderungen kennen und berücksichtigen.

Diese Information ist unter folgender URL: <https://www.aristo-pharma.de/de/drug-safety/deutschland-germany-arzneimittelsicherheit> und auf der BfArM-Webseite www.bfarm.de verfügbar.

Information zum Risiko der Hepatotoxizität

Nach der Markteinführung sind bei Patienten, die mit Agomelatin behandelt wurden, Fälle von Leberschädigungen, einschließlich Leberinsuffizienz (in Einzelfällen mit tödlichem Ausgang oder Lebertransplantation bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für eine Leberschädigung), erhöhte Leberenzymwerte um mehr als das 10-Fache des oberen Normbereichs, Hepatitis und Ikterus berichtet worden.

Die meisten Fälle traten während der ersten Behandlungsmonate auf. Die Form der Leberschädigung ist überwiegend hepatozellulär, wobei die Transaminasenwerte gewöhnlich nach dem Absetzen von Agomelatin auf normale Werte zurückgehen.

Empfehlungen für die Transaminasekontrollen

Agomelatin ist kontraindiziert bei

- **eingeschränkter Leberfunktion** (d. h. Leberzirrhose oder aktive Lebererkrankung) oder
- **Transaminasenwerten mehr als 3-fach über dem oberen Normbereich**

Vor Beginn der Behandlung

Vorsicht ist bei Patienten mit Risikofaktoren einer Leberschädigung geboten.

Agomelatin sollte nur nach **sorgfältiger Nutzen/Risiko-Abwägung** verordnet werden bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Leberschädigung, wie z.B.:

- Fettleibigkeit/Übergewicht
- nicht-alkoholisch bedingter Fettleber
- Diabetes
- Alkoholmissbrauch und/oder Konsum beträchtlicher Mengen an Alkohol

und bei Patienten mit Begleitmedikation, die zu einer Leberschädigung führen kann.

Führen Sie bei allen Patienten vor Behandlungsbeginn

Transaminasekontrollen durch

- Eine Behandlung darf bei Patienten, deren **Ausgangswerte von ALT (GPT) und/oder AST (GOT) > 3-fach höher als der obere Normbereich sind, nicht begonnen werden**

- Vorsicht ist geboten bei Patienten mit bereits erhöhten Ausgangs-Werten von ALT und/oder AST (> als der obere Normbereich und ≤ 3-fach höher als der Normbereich)

Durchführung der Transaminasekontrollen (ALT/AST):

- vor Beginn der Behandlung und vor Dosiserhöhung auf 50 mg
- nach ~ 3 Wochen
- nach ~ 6 Wochen
- nach ~ 12 Wochen
- nach ~ 24 Wochen
- wenn klinisch indiziert

- Führen Sie nach einer Dosissteigerung Transaminasekontrollen erneut in derselben Häufigkeit wie zu Beginn der Behandlung durch.
- Wiederholen Sie bei jedem Patienten, bei dem erhöhte Transaminasenwerte auftreten, die Leberwertkontrollen innerhalb von 48 Stunden.

Informieren Sie Ihre Patienten über:

- die Wichtigkeit der Überprüfung der Leberfunktion
- das Beachten von Anzeichen einer Leberschädigung

Während der Behandlung

Setzen Sie die Behandlung mit Agomelatin sofort ab, wenn:

- Symptome einer möglichen Leberschädigung (wie z. B. **dunkler Urin, hell gefärbter Stuhl, gelbe Haut/Augen, Schmerzen im rechten Oberbauch, anhaltende, neu auftretende und unerklärliche Erschöpfung**) auftreten
- die **Transaminasenwerte das 3-Fache des oberen Normbereiches überschreiten**

Überwachen Sie nach dem Absetzen von Agomelatin die Transaminasenwerte so lange, bis die Werte wieder den Normbereich erreicht haben.

Zusammenfassung der Empfehlungen zur Überwachung der Leberfunktion

Ergebnis	Erforderliche Maßnahme
ALT und/oder AST-Erhöhung ≤ 3 x oberer Normbereich	Wiederholung der Untersuchung innerhalb von 48 Stunden
ALT und/oder AST-Erhöhung > 3 x oberer Normbereich	Sofortige Beendigung der Behandlung, Wiederholung der Blutuntersuchungen bis zur Normalisierung der Werte
Anzeichen und Symptome einer Leberschädigung	Sofortige Beendigung der Behandlung, Wiederholung der Blutuntersuchungen bis zur Normalisierung der Werte

Interaktion mit starken CYP1A2-Inhibitoren

Agomelatin ist **kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP1A2-Inhibitoren** wie z. B. Fluvoxamin oder Ciprofloxacin.

Starke CYP1A2-Inhibitoren können eine ausgeprägte Hemmung des Agomelatin-Metabolismus bewirken. Dies führt zu einem Anstieg der Agomelatin-Exposition.

In vivo induziert Agomelatin CYP450-Isoenzyme nicht. Agomelatin hemmt weder *in vivo* CYP1A2 noch *in vitro* andere Cytochrom P450-Isoenzyme. Daher hat Agomelatin voraussichtlich keinen Einfluss auf die Exposition anderer Arzneimittel, die durch Cytochrom P450 metabolisiert werden.

Meldung von Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung anzuzeigen:

Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte

Abt. Pharmakovigilanz
Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3
D-53175 Bonn
<http://www.bfarm.de>

Aristo Pharma GmbH, Wallenroder Straße 8-10, 13435 Berlin

Version: 1

Stand: Dezember 2018