

**Risicominimalisatie-materiaal over de risico's van  
Agomelatine voor voorschrijvers:**

**Hernieuwde aandacht t.b.v. aanbevelingen voor  
monitoring van de leverfunctie**

## Agomelatine en het risico op levertoxiciteit

De risicominimalisatie materialen voor Agomelatine zijn beoordeeld door het College ter Beoordeling van Geneesmiddelen (CBG). Deze materialen beschrijven aanbevelingen om belangrijke risico's van het geneesmiddel te beperken of te voorkomen.

Agomelatine verhoogt het risico opleverschade.

- Tijdens de behandeling dienen de transaminasewaarden periodiek gemeten te worden vóór start van de behandelingen 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:
  - bij patiënten met bepaalde risicofactoren voor leverbeschadiging, zoals obesitas, overgewicht, niet-alcoholische leververvetting, diabetes, inname van grote hoeveelheden alcohol;
  - bij gelijktijdig gebruik van geneesmiddelen die geassocieerd worden met een risico opleverschadiging.
- De behandeling dient te worden gestopt wanneer
  - 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);

Agomelatine is geïndiceerd voor de behandeling van depressieve episoden bij volwassenen.

### Herinnering t.b.v. richtlijnen voor leverfunctiemonitoring

- **Agomelatine is gecontra-indiceerd bij:**
  - **Leverinsufficiëntie** (i.e. cirrose of een actieve leveraandoening).
  - **Transaminasen > 3 maal de bovenlimiet van de normaalwaarden.**
  - **Gelijktijdige inname van krachtige CYP1A2-remmers (bijv. fluvoxamine, ciprofloxacine).**
- **Vóór starten behandeling:**
  - **Agomelatine dient alleen te worden voorgeschreven na een zorgvuldige overweging van de voordelen en risico's**
    - Bij patiënten met **risicofactoren voor leverbeschadiging**, zoals obesitas, overgewicht, niet-alcoholische leververvetting, diabetes, inname van grote hoeveelheden alcohol;
    - Bij patiënten die **gelijktijdig** geneesmiddelen gebruiken die geassocieerd

worden met een risico op leverbeschadiging.

- **Controle van de leverfunctie bij patiënt**

- Leverfunctietests dienen te worden uitgevoerd bij alle patiënten **vóórdat** met de behandeling gestart wordt.
- Behandeling **niet starten bij patiënten die vóór aanvang van de behandeling reeds verhoogde serumtransaminasewaarden hebben voor ALAT en/of ASAT > 3 maal de bovenlimiet van de normaalwaarden.**
- Wees voorzichtig bij patiënten die vóór aanvang van de behandeling serumtransaminasewaarden hebben voor ALAT en /of ASAT > de bovenlimiet van de normaalwaarden en  $\leq 3$  maal de bovenlimiet van de normaalwaarden.

• **Gedurende de behandeling**

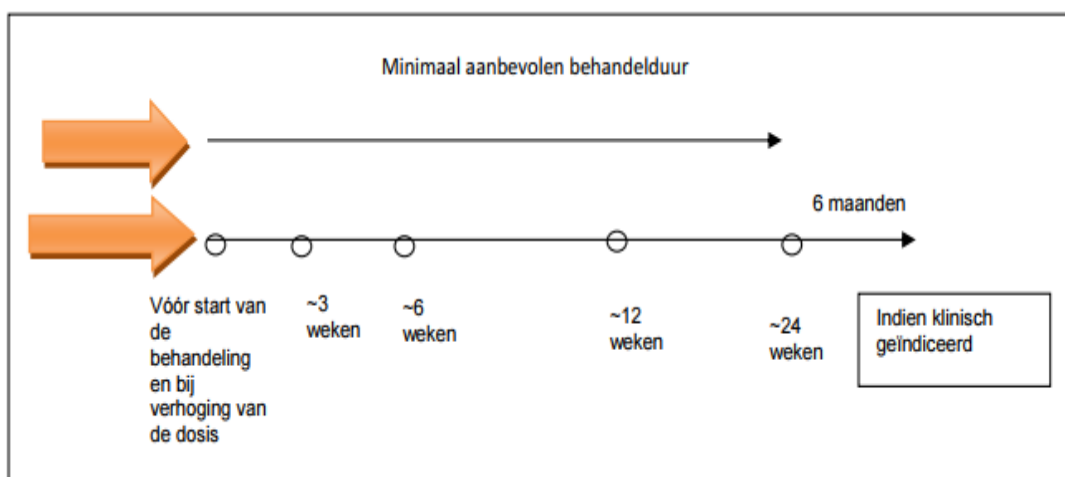
- De behandeling met Agomelatine **onmiddellijk stoppen** indien
  - de patiëntsymptomen of klachten ontwikkelt die duiden op potentiële leverinsufficiëntie (waaronder **donkere urine, ontkleurde ontlasting, gele huid/ogen, pijn in de rechterbovenbuik, aanhoudende, voor het eerst optredende en onverklaarbare vermoeidheid**);
  - de stijging van de **serumtransaminasewaarden (ALAT en/of ASAT) >3 maal de bovenlimiet van de normaalwaarden is.**

Herhaalde leverfunctietests na het staken van de behandeling regelmatig totdat de transaminasewaarden weer naar een normaalniveau zijn teruggekeerd.

- **Informeer uw patiënten over:**

- Het belang van de controle van de leverfunctie;
- Het belang van het onmiddellijk contact opnemen met de behandelend arts indien zich symptomen of tekenen van mogelijke leverinsufficiëntie voordoen. Geef de patiënten aan wie u Agomelatine voorschrijft de brochure "Patiënteninformatie over Agomelatine en leverproblemen" mee

• **Tijdschema transaminasetests (ALAT/ASAT) bij uw patiënten**



- Indiende dosis verhoogd wordt moeten de leverfunctietests opnieuw herhaald worden in dezelfde frequentie als bij aanvang van de behandeling.
- Indien bij een patiënt verhoogde serumtransaminasen zijn vastgesteld moeten de leverfunctietests binnen 48 uur worden herhaald.



Ter herinnering

• **Wat te doen in het geval van:**

ALAT en/of ASAT < 3 maal de bovenlimiet van de normaalwaarden	Herhaal de leverfunctietests binnen 48 uur.
ALAT en/of ASAT > 3 maal de bovenlimiet van de normaalwaarden	Stop onmiddellijk de behandeling. Herhaal leverfunctietests regelmatig totdat de serumtransaminasen naar de normaalwaarden zijn teruggekeerd.
Symptomen of tekenen van mogelijke leverbeschadiging*	Stop onmiddellijk de behandeling. Herhaal leverfunctietests regelmatig totdat de serumtransaminasen naar de normaalwaarden zijn teruggekeerd.

\*zoals donkere urine, ontkleurde ontlasting, gele huid/ogen, pijn in de rechterbovenbuik, aanhoudende, voor het eerst optredende en onverklaarbare vermoeidheid.

U kunt extra materiaal opvragen via de vergunninghouder. 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 [www.glenmarkpharma.nl/wp-content/uploads/2019/05/20190425-Agomelatine-aRMM-NL-v3.0-Informatie-voor-Zorgverleners.pdf](http://www.glenmarkpharma.nl/wp-content/uploads/2019/05/20190425-Agomelatine-aRMM-NL-v3.0-Informatie-voor-Zorgverleners.pdf)

**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).