

München, 14. Oktober 2013

## Agomelatin (Valdoxan / Thymanax)

### Information für medizinisches Fachpersonal - Neue Kontraindikation für die Anwendung und Erinnerung an die Wichtigkeit der Untersuchungen zur Leberfunktion

Sehr geehrte Frau Doktor, sehr geehrter Herr Doktor,

im Oktober 2012 hat Servier die medizinischen Fachkreise in Abstimmung mit der Europäischen Arzneimittelbehörde (EMA) und mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) über schwerwiegende Fälle von Hepatotoxizität bei der Anwendung von Agomelatin informiert und die Bedeutung der Untersuchungen zur Leberfunktion betont. Mit diesem Schreiben möchten wir Sie hieran erinnern sowie über neue Empfehlungen zu Agomelatin (Valdoxan/Thymanax) informieren, nachdem weitere Fälle von schwerwiegenden unerwünschten hepatischen Reaktionen berichtet wurden:

#### **Zusammenfassung**

- Bei mit Agomelatin behandelten Patienten wurden Fälle von Leberschädigung berichtet, darunter Leberinsuffizienzen, die bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Leberschädigung tödlich verlaufen sind oder eine Lebertransplantation nach sich zogen.
- Agomelatin ist kontraindiziert bei Patienten, bei denen die Transaminasenwerte das 3-Fache des oberen Normbereichs überschreiten.
- Verschreibende Ärzte seien daran erinnert, dass bei allen mit Agomelatin behandelten Patienten Leberfunktionstests durchzuführen sind und die Behandlung mit Agomelatin abgesetzt werden soll, falls bei Patienten Symptome oder Anzeichen einer Leberschädigung auftreten.
- Klären Sie Ihre Patienten über die Symptome einer möglichen Leberschädigung auf und raten Sie ihnen, Agomelatin unverzüglich abzusetzen und ärztlichen Rat einzuholen, sobald diese Symptome auftreten.

#### **Ältere Patienten $\geq$ 75 Jahre:**

- Die Wirksamkeit und Sicherheit von Agomelatin (25-50 mg / Tag) wurde bei älteren depressiven Patienten ( $<$  75 Jahre) belegt. Bei Patienten  $\geq$  75 Jahre wurde kein signifikanter Effekt dokumentiert. Agomelatin sollte daher nicht bei Patienten  $\geq$  75 Jahre angewendet werden.

Die Information in diesem Schreiben wurde durch die Europäische Arzneimittelbehörde (EMA) genehmigt und ist mit dem Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM) abgestimmt.

#### **Weitere Informationen zur Sicherheitsdatenlage**

Agomelatin (Valdoxan / Thymanax) ist für die Behandlung einer Major Depression bei erwachsenen Patienten zugelassen.

Das Risiko von erhöhten Transaminasenwerten ist bei Patienten, die mit Agomelatin behandelt werden, seit der Zulassung im Februar 2009 bekannt. Nach der Markteinführung sind bei Patienten, die mit Valdoxan/Thymanax behandelt wurden, Fälle von Leberschädigung, einschließlich Leberinsuffizienz (bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Leberschädigung wenige Einzelfälle mit tödlichem Ausgang oder Lebertransplantation), erhöhte Leberenzymwerte um mehr als das 10-Fache des oberen Normbereichs sowie Hepatitis und Ikterus berichtet worden. Die meisten dieser Auffälligkeiten traten in den ersten Behandlungsmonaten auf. Die Form der Leberschädigung war überwiegend hepatozellulär. Nach Absetzen von Agomelatin gingen die Transaminasenwerte gewöhnlich auf normale Werte zurück.

Eine Überprüfung der Daten aus klinischen Studien zeigte, dass erhöhte Transaminasenwerte (> 3-fach höher als der obere Normbereich) vor allem bei Patienten unter Agomelatin 50 mg/Tag beobachtet wurden (2,5% vs. 1,4% unter Agomelatin 25 mg/Tag). Bei manchen behandelten Patienten traten hepatische Reaktionen nach einer Dosiserhöhung auf.

Da die Empfehlungen in der Fachinformation nicht konsequent eingehalten werden (Kontrolluntersuchungen zur Leberfunktion, Risikofaktoren für eine Leberschädigung), hat die Europäische Arzneimittelbehörde gefolgert, dass der Nutzen von Agomelatin die Risiken überwiegt, wenn weitere Risikominimierungsmaßnahmen durchgeführt werden. Daher wurde beschlossen, die Produktinformation von Agomelatin zu ergänzen und einerseits erhöhte Transaminasenwerte auf mehr als das 3-Fache des oberen Normbereichs als Kontraindikation aufzunehmen und zum anderen verschreibende Ärzte an die bestehenden Warnhinweise zur Leberfunktion, wie oben beschrieben, zu erinnern. Die Fachkreise seien zudem erinnert, dass bei allen mit Agomelatin behandelten Patienten Leberfunktionstests (Kontrolle der Transaminasen) durchzuführen sind:

- zu Beginn der Behandlung,
- nach 3 Wochen, 6 Wochen (Ende der akuten Phase), nach 12 Wochen und 24 Wochen (Ende der Erhaltungsphase),
- nach einer Dosissteigerung in derselben Häufigkeit wie zu Beginn der Behandlung,
- wenn klinisch angezeigt.

Bei Patienten mit erhöhten Transaminasenwerten sollten die Untersuchungen zur Leberfunktion innerhalb von 48 Stunden wiederholt werden.

Ferner möchten wir verschreibende Ärzte erinnern, dass Agomelatin bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion, d.h. Leberzirrhose oder aktiver Lebererkrankung kontraindiziert ist.

Darüber hinaus sollte Agomelatin nicht bei sehr alten Patienten ( $\geq 75$  Jahre) aufgrund der Anfälligkeit dieser Altersgruppe angewendet werden, und da hier ein signifikanter Effekt nicht belegt wurde.

### **Meldung von Nebenwirkungen**

Bitte melden Sie unerwünschte Arzneimittelwirkungen im Zusammenhang mit der Anwendung von Valdoxan/Thymanax an die Servier Forschung und Pharma-Entwicklung GmbH, Fax 089 57095-100, oder an das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte (BfArM): elektronisch über das Internet [www.bfarm.de](http://www.bfarm.de) - Pharmakovigilanz – Formulare oder schriftlich an die Postadresse Kurt-Georg-Kiesinger-Allee 3, 53175 Bonn, oder per Fax 0228 207 5207.

### **Weitere Fragen**

Für weitere Fragen zu diesem Informationsschreiben steht Ihnen die medizinisch-wissenschaftliche Abteilung der Servier Deutschland GmbH unter der Telefon-Nr. 089-57095-01 bzw. der Postadresse: Servier Deutschland GmbH, Eisenheimerstraße 53, 80687 München, gerne zur Verfügung.

Mit freundlichen Grüßen



Oliver Kirst  
Geschäftsleiter  
Servier Deutschland GmbH



Dr. Arne Sakrauski  
Stufenplanbeauftragter  
Geschäftsleiter  
Servier Forschung und  
Pharma-Entwicklung GmbH