

# **VALDOXAN<sup>®</sup>**

(agomelatyna)

**w leczeniu dużych  
epizodów depresyjnych u dorosłych**

**Informacja  
dla Fachowych Pracowników  
Ochrony Zdrowia**

**Zalecenia dotyczące:**

- monitorowania czynności wątroby
- interakcji z silnymi inhibitorami CYP1A2

## Opis produktu Valdoxan

- Valdoxan został zarejestrowany w Europie w lutym 2009 r. W Polsce jest dostępny od lipca 2009 r. ze wskazaniem w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u dorosłych.

## Valdoxan a ryzyko hepatotoksyczności

- Po wprowadzeniu leku na rynek u pacjentów leczonych produktem Valdoxan zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym niewydolności wątroby (wyjątkowo, u pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby, zgłoszono kilka przypadków zakończonych zgonem lub wymagających przeszczepienia wątroby), zwiększenia aktywności enzymów wątrobowych przekraczającego 10 razy górną granicę normy, zapalenia wątroby i żółtaczkę. Większość z tych nieprawidłowości wystąpiła w ciągu pierwszych miesięcy leczenia. Uszkodzenie wątroby następuje głównie na poziomie hepatocytów, przy czym aktywność aminotransferaz w surowicy zwykle powraca do normalnego poziomu po przerwaniu podawania produktu Valdoxan.

## Zalecenia dotyczące monitorowania czynności wątroby

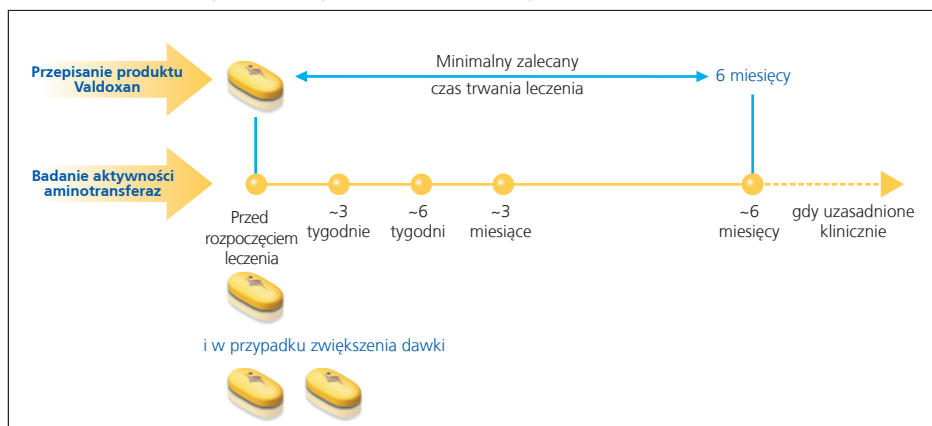
- Nie należy stosować produktu Valdoxan w przypadku**
  - niewydolności wątroby** (tj. marskości lub czynnej choroby wątroby) **lub aktywności aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przewyższającej górny zakres normy.**
- Przed rozpoczęciem leczenia**
- **Zachowanie ostrożności w przypadku rozpoczynania leczenia produktem Valdoxan u pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby**

Produkt Valdoxan należy **przepisywać po ostrożnym rozważeniu korzyści i ryzyka:**

- u pacjentów z **czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby**, np.:
  - z otyłością, nadwagą, niealkoholową chorobą tłuszczową wątroby, cukrzycą;
  - z zaburzeniami spowodowanymi spożywaniem alkoholu i (lub) spożywających znaczne ilości alkoholu;
- u pacjentów **jednocześnie** leczonych produktami leczniczymi, których stosowanie niesie ryzyko uszkodzenia wątroby.
- **Wykonanie badań czynności wątroby u pacjenta**

**U wszystkich pacjentów przed rozpoczęciem leczenia** należy przeprowadzić badania czynności wątroby:

- leczenia **nie należy rozpoczynać u pacjentów, u których wartości AIAT i (lub) AspAT > 3-krotnej wartości górnej granicy normy.**
- zachować ostrożność u pacjentów, u których wartości AIAT i (lub) AspAT są > wartości górnej granicy prawidłowego zakresu i ≤ 3-krotnej wartości górnej granicy normy.
- **Pacjentom należy zalecić wykonanie badań aktywności aminotransferaz (AIAT/AspAT)**



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

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

- **W czasie leczenia**

Leczenie produktem Valdoxan **należy przerwać** natychmiast, 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 nowo powstałe i niewyjaśnione zmęczenie**);
- **aktywność aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przewyższa górny zakres normy.**

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

**Należy poinformować pacjentów o:**

- znaczeniu monitorowania czynności wątroby oraz
- zachowaniu czujności odnośnie wystąpienia objawów przedmiotowych i podmiotowych uszkodzenia wątroby.

**Przypomnienie:**

**Co należy zrobić w przypadku:**

Aktywności AIAT i (lub) AspAT $\leq$ 3-krotnej wartości górnej granicy <u>normy</u>	Powtórzyć badanie w ciągu 48 godzin
Aktywności AIAT i (lub) AspAT $>$ 3-krotnej wartości górnej granicy <u>normy</u>	Natychmiast przerwać leczenie, powtórzyć badania krwi do czasu normalizacji wyników
Objawy przedmiotowe i podmiotowe uszkodzenia wątroby*	Natychmiast przerwać leczenie, powtórzyć badania krwi do czasu normalizacji wyników

- \* ciemno zabarwiony mocz, jasny stolec, zażółcenie skóry lub oczu, ból w prawej górnej części brzucha, utrzymujące się nowo powstałe i niewyjaśnione zmęczenie

**Interakcje z silnymi inhibitorami enzymu CYP1A2**

- Valdoxan 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 produkt Valdoxan nie powinien zmieniać ekspozycji na produkty lecznicze metabolizowane przez CYP450.

**Nowa Charakterystyka Produktu Leczniczego w załączeniu**

