

Valdoxan[®] (agomelatin)
u liječenju velikih depresivnih epizoda u
odraslih

Informacija za zdravstvene radnike

Preporuke za:

- **Praćenje jetrene funkcije**
- **Interakciju sa snažnim inhibitorima
CYP1A2**

Valdoxan pregled

- Valdoxan je registriran u Europi u veljači 2009. godine, a dostupan je u Hrvatskoj od 2010. godine za liječenje velikih depresivnih epizoda u odraslih.

Valdoxan i rizik od hepatotoksičnosti

Tijekom praćenja pacijenata liječenih agomelatinom nakon stavljanje lijeka na tržištu zabilježeni su slučajevi zatajenja jetre (nekoliko slučajeva sa smrtnim ishodom ili transplantacijom jetre), povišenje jetrenih enzima veće 10 puta od gornje granice normale, hepatitis i žutica. Većina tih događaja javila se tijekom prvih mjeseci liječenja. Uglavnom se radilo o hepatocelularnom oštećenju jetre te su se serumske transaminaze vratile na normalne vrijednosti nakon prestanka uzimanja Valdoxana.

Preporuke za praćenje funkcije jetre

- ***Nemojte koristiti Valdoxan u slučaju:***
 - **Oštećenja jetre (tj ciroza ili akutna bolest jetre) ili povišenja transaminaza veće 3 puta od gornje granice normale**
- ***Prije početka liječenja***
 - **potreban je oprez kod početka liječenja Valdoxanom u bolesnika s čimbenicima rizika za oštećenje jetre**

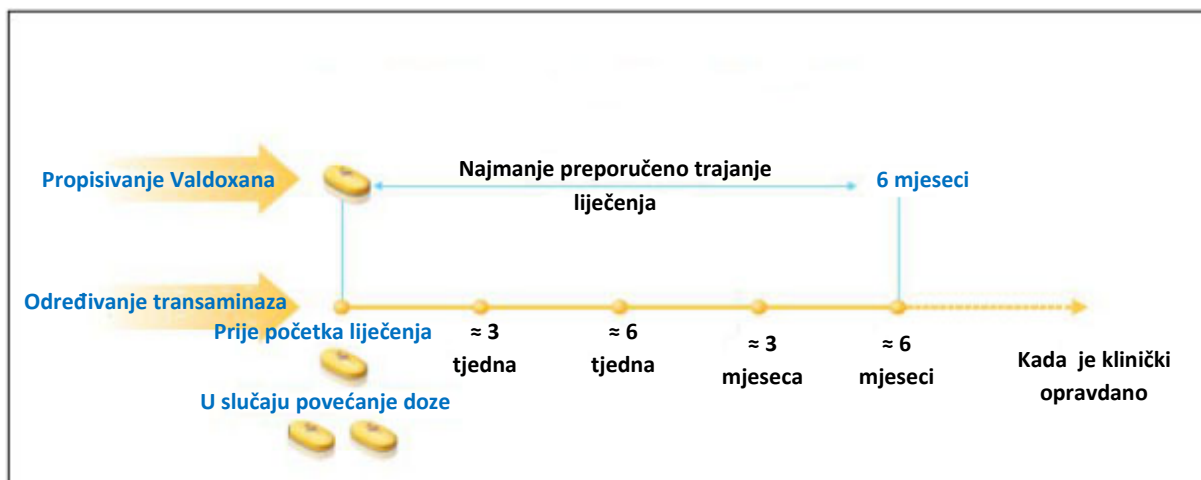
Valdoxan se može propisati nakon pomnog razmatranja omjera koristi i rizika:

- u bolesnika s **čimbenicima rizika oštećenja jetre** npr. pretilost / prekomjerna težina / ne-alkoholna bolest masne jetre, dijabetes, znatan unos alkohola
 - u bolesnika koji **istovremeno** uzimaju lijekove povezane s rizikom oštećenja jetre
- **Provjera funkcijskih testova jetre kod pacijenta**

Funkciju jetre **prije primjene agomelatina treba ispitati kod svakog bolesnika:**

- liječenje **ne bi trebalo započeti ukoliko su početne vrijednosti ALT i/ili AST 3 puta veće od gornje granice normale**
- oprez je potreban u bolesnika s početnim vrijednostima ALT i / ili AST koje se nalaze u rasponu do 3 puta većih od gornjih granica normale.

- **Propišite određivanje transaminaza (ALT/AST) Vašim pacijentima**



Kod povećanja doze, funkciju jetre treba opet ispitati s jednakom učestalošću kao i kod početka liječenja.

Ako pacijent ima povećane vrijednosti serumskih transaminaza, njihovo određivanje treba ponoviti u roku od 48 sati.

- **Za vrijeme liječenja**

Liječenje Valdoxanom **treba odmah prekinuti** ako:

- pacijent razvija simptome ili znakove mogućeg oštećenja jetre (npr. **tamna mokraća, svjetlo obojena stolica, žuta koža / oči, bol u desnom gornjem dijelu trbuha, stalna novo-nastala i neobjašnjiva pojava umora**),
- povećanje **serumskih transaminaza veće od 3 puta iznad gornje granice normale.**
- Nakon prestanka uzimanja Valdoxana, praćenje funkcije jetre treba ponavljati sve dok se serumske transaminaze ne vrate na normalne vrijednosti.

Obavijestite Vašeg pacijenta o:

- važnosti praćenja funkcije jetre i
- oprezu za znakove i simptome oštećenja jetre.

Podsjetnik:**Što napraviti u slučaju da:**

ALT/AST povećanje ≤ 3 puta većih od gornjih granica normale	Ponoviti određivanje unutar 48h
ALT/AST povećanje > 3 puta većih od gornjih granica normale	Odmah prekinuti liječenje, ponavljati određivanje sve dok vrijednosti opet ne budu normalne
Znakovi i simptomi oštećenja jetre*	Odmah prekinuti liječenje, ponavljati određivanje sve dok vrijednosti opet ne budu normalne

* tamna mokraća, svjetlo obojena stolica, žuta koža / oči, bol u desnom gornjem dijelu trbuha, stalna novo-nastala i neobjašnjiva pojava umora

Interakcija sa snažnim inhibitorima CYP1A2

- Kontraindicirana je konkomitantna primjena Valdoxana sa snažnim inhibitorima CYP1A2 (npr. fluvoksamin [Fevarin, Luvox], ciprofloxacilin [Ciflox, Cifloxan, Ciprinol, Ciprobay, Ciprofloksacin Pfizer, Ciprofloksacin Sandoz, Ciprofloksacin Kabi, Ciprol, Cipromed, Citeral])
- Agomelatin se metabolizira većim dijelom putem citokroma P450 1A2 (CYP1A2) (90%) i CYP2C9/19 (10%). Lijekovi koji imaju interakciju s tim izoenzimima mogu smanjiti ili povećati bioraspodjivost agomelatina. Fluvoksamin, jak inhibitor CYP1A2 i umjeren inhibitor CYP2C9, značajno inhibira metabolizam agomelatina što rezultira s povećanom izloženošću s agomelatinom.
- *In vivo*, agomelatin ne inducira CYP450 izoenzime. Agomelatin ne inhibira niti CYP1A2 *in vivo* niti drugi CYP450 *in vitro*. Zbog toga se ne očekuje da Valdoxan mijenja izloženost lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP450.

Poziv na prijavljivanje nuspojava

Sve nuspojave kao i sumnju na neispravnost u kakvoći lijeka potrebno je prijaviti Agenciji za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) putem:

- obrasca dostupnog na internetskoj stranici www.halmed.hr. Prijave je moguće poslati poštom (Roberta Frangeša Mihanovića 9, 10 000 Zagreb), telefaksom (01/4884-119) ili elektronskom poštom u Word formatu (nuspojave@halmed.hr). Obrazac za prijavu nuspojave možete pronaći u prilogu.

Ili

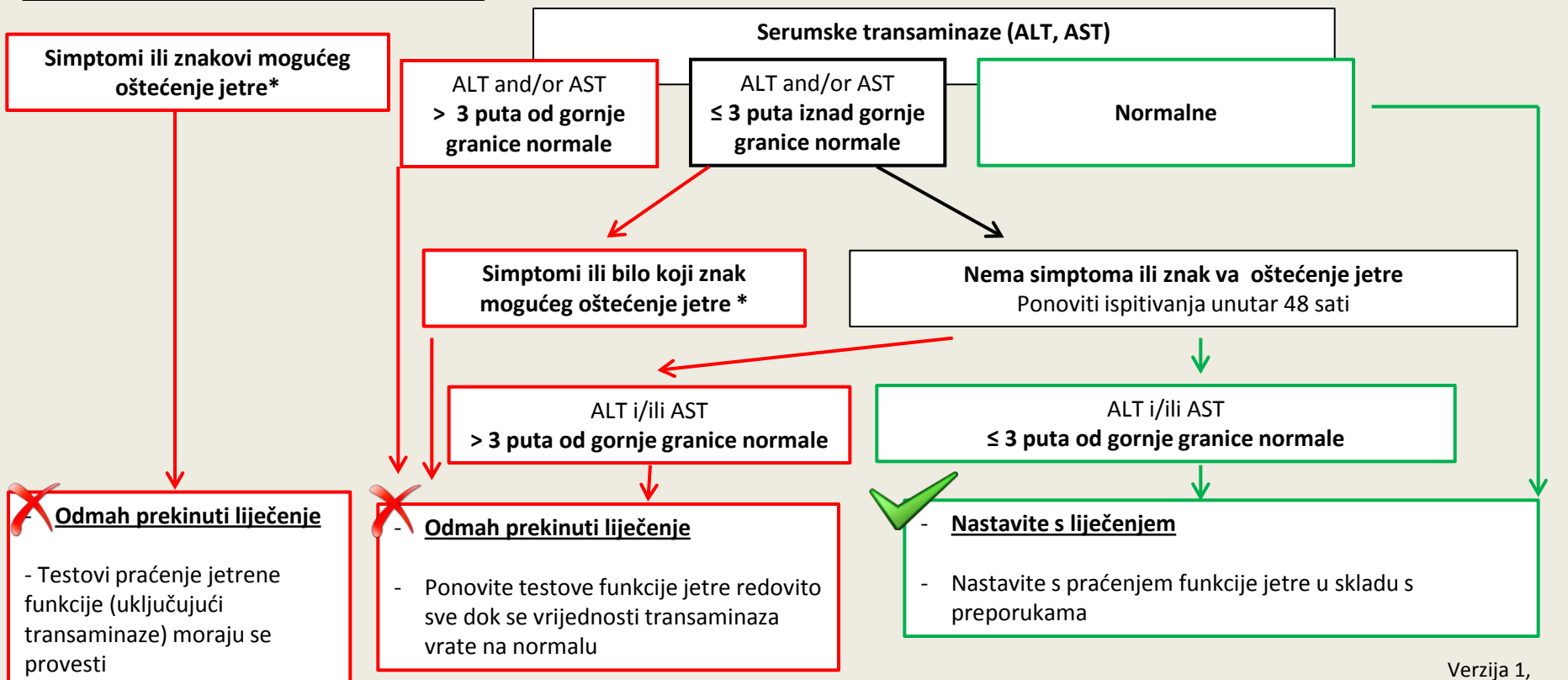
- on-line prijave nuspojava dostupne na internetskoj stranici www.halmed.hr

Praćenje funkcije jetre tijekom liječenja s Valdoxan-om

<input type="checkbox"/> Valdoxan 25 mg		<input type="checkbox"/> U slučaju povećanje doze na 50mg , ponovno Započnite s praćenjem.	
<input type="checkbox"/> Prije početka liječenja s 25mg	ALTU/L	<input type="checkbox"/> Povećanje doze	ALTU/L
	ASTU/L		ASTU/L
<input type="checkbox"/> 3. tjedan	ALTU/L	<input type="checkbox"/> 3. tjedan	ALTU/L
	ASTU/L		ASTU/L
<input type="checkbox"/> 6. tjedan	ALTU/L	<input type="checkbox"/> 6. tjedan	ALTU/L
	ASTU/L		ASTU/L
<input type="checkbox"/> 12. tjedan	ALTU/L	<input type="checkbox"/> 12. tjedan	ALTU/L
	ASTU/L		ASTU/L
<input type="checkbox"/> 24. tjedan	ALTU/L	<input type="checkbox"/> 24. tjedan	ALTU/L
	ASTU/L		ASTU/L
Molimo, provedite ispitivanje bilo kada ukoliko je klinički opravdano.		Molimo, provedite ispitivanje bilo kada ukoliko je klinički opravdano.	

Ime pacijenta: _____

Datum početka liječenja: _____



Odmah prekinuti liječenje

- Testovi praćenje jetrene funkcije (uključujući transaminaze) moraju se provesti

Odmah prekinuti liječenje

- Ponovite testove funkcije jetre redovito sve dok se vrijednosti transaminaza vrate na normalu

Nastavite s liječenjem

- Nastavite s praćenjem funkcije jetre u skladu s preporukama

* Kao npr. tamna mokraća, svjetlo obojena stolica, žuta koža / oči, bol u desnom gornjem dijelu trbuha, stalna novo-nastala i neobjašnjiva pojava umora