

Valdoxan® (agomelatin)
K léčbě depresivních epizod u dospělých
Informace pro zdravotnické odborníky

Aktualizovaná doporučení ohledně monitorování jaterních funkcí

Souhrnné informace o Valdoxanu

- Valdoxan byl registrován v Evropě v únoru 2009 a v České republice je dostupný od roku 2010 k léčbě depresivních epizod u dospělých
- Valdoxan je melatoninergní agonista (receptorů MT₁ a MT₂) s antagonistickými vlastnostmi na serotoninergních 5-HT_{2C} receptorech
- V důsledku tohoto mechanismu účinku Valdoxan prokázal antidepresivní účinnost prostřednictvím resynchronizace cirkadiálního rytmu a zvýšení hladin dopaminu (DA) a noradrenalinu (NA) ve frontální kůře
- K zajištění bezpečnosti léčby Valdoxanem je třeba vzít v úvahu následující:
 - Dávkování a způsob podání
 - Kontraindikace:
 - Poškození jater
 - Souběžné podávání silných inhibitorů CYP1A2
 - Potenciální rizika zjištěná u Valdoxanu:
 - Zvýšené koncentrace sérových transamináz
 - Interakce se silnými inhibitory CYP1A2
 - Doporučení ohledně monitorování jaterních funkcí
 - Testy jaterních funkcí je potřeba provést u všech pacientů, a to při zahájení léčby a v pravidelných intervalech během léčby (viz bod „Doporučení ohledně monitorování jaterních funkcí“)
 - Doporučení v případě abnormalit testů jaterních funkcí nebo klinických symptomů jaterní dysfunkce
 - Doporučení u zvláštních skupin pacientů:
 - Zvýšená hladina transamináz před léčbou (>horní limit normálního rozmezí a ≤3násobek horního limitu normálního rozmezí).
 - Rizikové faktory pro poškození jater, např. obezita / nadváha / nealkoholické steatotické postižení jater, značný příjem alkoholu nebo současné užívání léčivých přípravků spojených s rizikem poškození jater.

Dávkování a způsob podání

- Doporučená dávka přípravku Valdoxan je 25 mg jednou denně užitá perorálně před spaním
- Po dvou týdnech léčby, pokud nenastane zlepšení příznaků, může být dávka zvýšena na 50 mg jednou denně (tj. dvě 25 mg tablety, užité najednou před spaním)
- Tablety Valdoxanu mohou být užívány nezávisle na jídle
- Pacienti trpící depresí by měli být léčeni nejméně 6 měsíců
- Při ukončení léčby není nutné postupné snižování dávky
- Při ukončování léčby jiným antidepresivem se vždy řiďte doporučeními uvedeným v Souhrnu údajů o přípravku pro daný přípravek

Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku (agomelatin) nebo na kteroukoli pomocnou látku (úplný seznam pomocných látek viz Souhrn údajů o přípravku)
- Poškození funkce jater (tj. cirhóza nebo aktivní jaterní onemocnění)
- Souběžné podávání silných inhibitorů CYP1A2 (např. fluvoxamin, [Fevarin], ciprofloxacin [Cifloxinal, Ciphin, Ciplox, Ciprinol, Ciprobay, Ciprofloxacin Arrow, Ciprofloxacin-Teva, Ciprofloxacin Kabi])

Komentář k lékovým interakcím

Agomelatin je metabolizován zejména prostřednictvím cytochromu P-450, izoenzymu 1A2 (CYP1A2)(90 %) a CYP2C9/19 (10 %). Léčiva, která interagují s těmito izoenzymy mohou snížit nebo zvýšit biologickou dostupnost agomelatinu. Fluvoxamin, což je silný inhibitor CYP1A2 a středně silný inhibitor CYP2C9, významně inhibuje metabolismus agomelatinu, což vede ke zvýšení expozice agomelatinu.

In vivo agomelatin neindukuje izoenzymy cytochromu P-450. Agomelatin neinhibuje in vivo CYP1A2, ani cytochrom P-450 in vitro. Proto se nepředpokládá, že by Valdoxan ovlivňoval expozici léčivých přípravků metabolizovaných prostřednictvím cytochromu P-450.

Doporučení ohledně monitorování jaterních funkcí

Nová doporučení pro monitorování koncentrace sérových transamináz s dodatečným testem ve 3. týdnu léčby Valdoxanem

- V klinických studiích bylo pozorováno zvýšení koncentrace sérových transamináz (>3násobek horního limitu normálního rozmezí) u 1,3 % pacientů užívajících Valdoxan ve srovnání s 0,7 % pacientů užívajících placebo. Po vysazení Valdoxanu se u těchto pacientů koncentrace transamináz v séru obvykle vrátily k normálním hodnotám.
- U všech pacientů léčených Valdoxanem by měly být provedeny testy jaterních funkcí (zejména alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST)) při zahájení léčby, po přibližně 3 týdnech, po 6 týdnech (konec akutní fáze), dále přibližně po 12 a 24 týdnech (konec udržovací fáze) a poté, pokud je to klinicky indikováno.



Doporučení v případě abnormalit testů jaterních funkcí

- U každého pacienta se zvýšenou koncentrací sérových transamináz:
 - ✓ Opakujte testy jaterní funkcí do 48 hodin
 - ✓ Pokud zvýšení koncentrací sérových transamináz (ALT a/nebo AST) převyší trojnásobek horního limitu normálního rozmezí:
 - Ukončete léčbu Valdoxanem
 - Pravidelně provádějte testy jaterních funkcí, dokud se koncentrace sérových transamináz nevrátí k normálu

Doporučení v případě klinických symptomů jaterní dysfunkce

- Pokud se u pacienta objeví symptomy nasvědčující jaterní dysfunkci (mezi které může patřit nevysvětlitelná nevolnost, zvracení, bolest břicha, únava, nechutenství, světlé zbarvení stolice a/nebo tmavé zbarvení moči):
 - ✓ Je nutno provést testy jaterních funkcí (včetně stanovení hladiny transamináz)
 - ✓ Je třeba zvážit dle klinického úsudku, zda by měl pacient pokračovat v léčbě Valdoxanem, dokud nebudou k dispozici laboratorní výsledky
 - ✓ Při zjištění žloutenky musí být léčba přípravkem Valdoxanem ukončena

Opatrnost u zvláštních skupin pacientů

Časový rozvrh monitorování jaterních funkcí je stejný u všech pacientů léčených přípravkem Valdoxanem. Opatrnosti je třeba u pacientů:

- Se zvýšenými transaminázami před léčbou (>horní limit normálního rozmezí ≤ 3 násobek horního limitu normálního rozmezí).
- S rizikovými faktory pro poškození jater, např. obezitou / nadváhou / nealkoholickým steatotickým postižením jater, značným příjmem alkoholu nebo současným užíváním léčivých přípravků spojených s rizikem poškození jater.

Aktualizovaný Souhrn údajů o přípravku viz příloha.