

**Valdoxan® (agomelatin)
k léčbě depresivních epizod u dospělých**

Informace pro zdravotnické odborníky

Doporučení ohledně:

- Rizika hepatotoxicity
- Monitorování jaterních funkcí
- Doporučení v případě klinických symptomů jaterní dysfunkce
- Interakce se silnými inhibitory CYP1A2

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 a riziko hepatotoxicity

- Po uvedení na trh byly u pacientů léčených přípravkem Valdoxan hlášeny případy poškození jater včetně jaterního selhání, zvýšení hladiny jaterních enzymů na více než 10násobek horní hranice normálního rozmezí, hepatitidy a žloutenky. K většině případů došlo během prvních měsíců léčby. Forma jaterního poškození byla převážně hepatocelulární. Po ukončení léčby přípravkem Valdoxan u těchto pacientů se koncentrace transamináz v séru obvykle vrátily k normálním hodnotám.
- V klinických studiích bylo pozorováno zvýšení koncentrace transamináz (>3násobek horní hranice normálních hodnot) u 1,4 % pacientů léčených agomelatinem v dávce 25 mg/den a u 2,5 % pacientů léčených agomelatinem v dávce 50 mg/den versus 0,6 % pacientů užívajících placebo. Po ukončení léčby přípravkem Valdoxan se koncentrace transamináz v séru těchto pacientů obvykle vrátily k normálním hodnotám.
- Valdoxan je kontraindikován u pacientů s jaterním poškozením (tj. cirhózou nebo aktivním jaterním onemocněním).

Doporučení ohledně monitorování jaterních funkcí

- U všech pacientů léčených Valdoxanem by měly být provedeny testy jaterních funkcí (zejména alanin-aminotransferázy (ALT) a aspartát-aminotransferázy (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.
- Při zvýšení dávky by měly být znovu provedeny testy jaterních funkcí se stejnou četností, jako při zahájení léčby.



Doporučení v případě abnormalit testů jaterních funkcí během léčby přípravkem Valdoxan

- U každého pacienta, u něhož dojde ke zvýšení koncentrací sérových transamináz, by měly být testy jaterních funkcí opakovány do 48 hodin.
- Pokud se objeví symptomy či projevy možného jaterního poškození (např. tmavá moč, světlé zbarvení stolice, zežloutnutí kůže/očí, bolest v pravé horní části břicha, neustupující nově vzniklá a nevysvětlitelná únava), léčba přípravkem Valdoxan by měla být ihned ukončena.
- 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 během léčby přípravkem Valdoxan

- Pokud se u pacienta objeví symptomy či projevy možného jaterního poškození (např. tmavá moč, světlé zbarvení stolice, zežloutnutí kůže/očí, bolest v pravé horní části břicha, neustupující nově vzniklá a nevysvětlitelná únava):
 - ✓ Léčba přípravkem Valdoxan musí být ihned ukončena
 - ✓ Měly by být provedeny testy jaterních funkcí (včetně stanovení hladiny transamináz)
- Předepisující musí upozornit pacienty, aby v případě výskytu symptomů či projevů možného jaterního poškození ihned vyhledali lékařskou pomoc.

Opatrnost při zahájení léčby přípravkem Valdoxan u zvláštních skupin pacientů

Opatrnosti při předepisování přípravku Valdoxan je třeba u pacientů:

- Se zvýšenými hodnotami transamináz 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, cukrovkou, značným příjmem alkoholu nebo současným užíváním léčivých přípravků spojených s rizikem poškození jater.

Léčba přípravkem Valdoxan nesmí být zahájena u pacientů se zvýšenými hodnotami transamináz před léčbou nadtrojnásobek horního limitu normálního rozmezí.

Interakce se silnými inhibitory CYP1A2

- Valdoxan je kontraindikován při souběžném podávání se silnými inhibitory CYP1A2 (např. fluvoxamin, [Fevarin], ciprofloxacin [Cifloxinal, Ciphin, Ciplox, Ciprinol, Ciprobay, Ciprofloxacin Arrow, Ciprofloxacin-Teva, Ciloxan, Ciprofloxacin Kabi]).
- 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.

Nový Souhrn údajů o přípravku viz příloha.