

Valdoxan® (agómelatín)
til meðferðar við alvarlegum
þunglyndistímabilum hjá fullorðnum

Upplýsingar fyrir heilbrigðisstarfsmenn

Ráðleggingar varðandi:

- **Eftirlit með lifrarstarfsemi**
- **Milliverkanir við öfluga CYP1A2 hemla**

Valdoxan - yfirlit

- Valdoxan fékk markaðsleyfi í Evrópu í febrúar 2009 og hefur fengist á Íslandi síðan í janúar 2010, til meðferðar við alvarlegum þunglyndistímabilum hjá fullorðnum.

Valdoxan og hættu á eitursjúklingum á lifur

Tilkynnt hefur verið um lifrarskemmdir, þ.m.t. lifrabilun (í örfáum undantekningartilfellum var tilkynnt um dauða eða lifrarígræðslu hjá sjúklingum sem höfðu áhættuþætti vegna lifrar), hækkun á gildum lifrarsíma í meira en tíföld efri mörk eðlilegra gilda, lifrabólgu og gulu hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með Valdoxan eftir markaðssetningu lyfsins. Flest þessara tilvika komu fram á fyrstu mánuðum meðferðar. Lifrarskaðar voru einkum skemmdir á lifrarfrumum og færast gildi transamínasa í sermi yfirleitt í eðlilegt horf þegar notkun Valdoxan er hætt.

Ráðleggingar varðandi eftirlit með lifrarstarfsemi

- ***Ekki má nota Valdoxan handa***

- sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (þ.e. skorpulifur eða virkan lifrarsjúkdóm) eða gildi transamínasa >3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda

- ***Áður en meðferð er hafin***

- **Gæta skal varúðar þegar meðferð með Valdoxan er hafin hjá sjúklingum með áhættuþætti fyrir lifrarskemmdum**

Ekki á að ávísa Valdoxan nema að undangengnu ítarlegu mati:

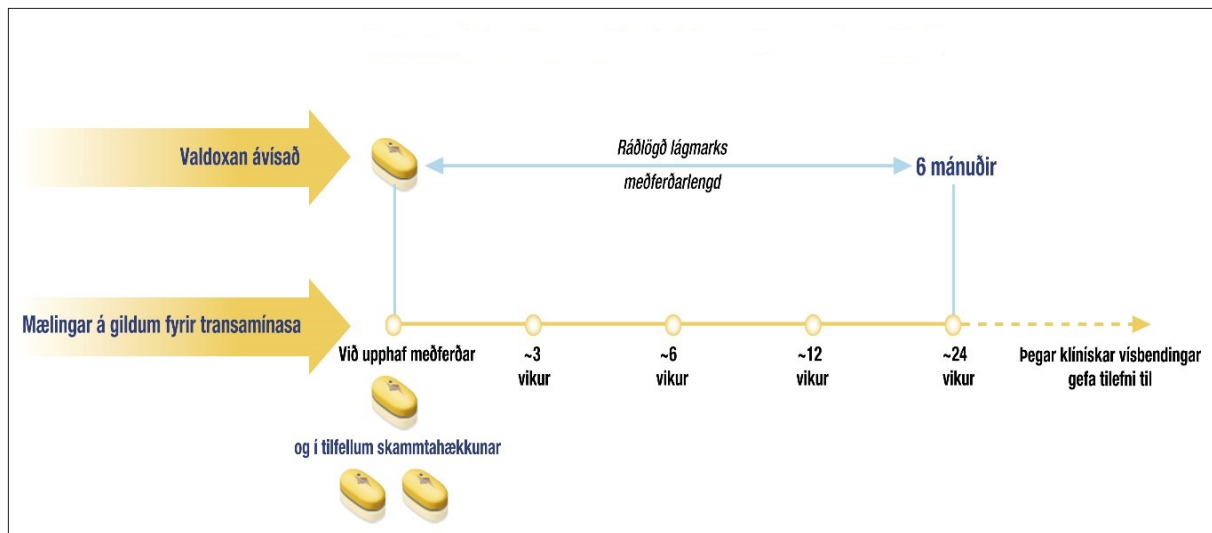
- handa sjúklingum með áhættuþætti fyrir lifrarskemmdum, t.d.
 - offitu/yfirþyngd/fitukvilla í lifur sem ekki tengjast áfengi, sykursýki
 - áfengisfíkn og/eða umtalsverð áfengisneysla
- handa sjúklingum sem nota **samhliða** lyf sem tengjast hættu á lifrarskemmdum.

- **Mælingar á lifrarstarfsemi hjá sjúklingum**

Gera á mælingar á lifrarstarfsemi **hjá öllum sjúklingum áður en meðferð er hafin:**

- **Ekki á að hefja meðferð hjá sjúklingum þar sem upphafsgildi ALT og/eða AST eru >3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda.**
- Gæta skal varúðar hjá sjúklingum þar sem upphafsgildi ALT og/eða AST eru > efri mörk eðlilegra gilda og ≤ 3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda.

- **Látið mæla transamínasa (ALT/AST) hjá sjúklingum ykkar**



Ef skammtur lyfsins er aukinn á að gera mælingar á lifrarstarfsemi með sömu tíðni og þegar meðferð er hafin.

Ef gildi transamínasa í sermi hækka á að endurtaka mælingar á lifrarstarfsemi sjúklingsins innan 48 klukkustunda.

- **Meðan á meðferð stendur**

Hætta á meðferð með Valdoxan tafarlaust ef:

- fram koma einkenni hugsanlegra lifrarskemmda (t.d. **dökkt þvag, ljósar hægðir, gul húð/augu, verkur í efri hluta kviðarholis, viðvarandi nýgreind og óútskýrð þreyta**),
- **gildi transamínasa í sermi hækka í meira en 3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda.**

Eftir að meðferð með Valdoxan hefur verið hætt á að endurtaka mælingar á lifrarstarfsemi þar til gildi transamínasa í sermi eru aftur orðin eðlileg.

Afhendið sjúklingum fræðslubækling fyrir sjúklinga og upplýsið þá um:

- mikilvægi þess að fylgjast með lifrarstarfsemi og,
- að vera á varðbergi gangvart einkennum lifrarskemmda.
- að leita tafarlaust til læknis ef einkenni hugsanlegra lifrarskemmda koma fram.

Áminning:

Hvað á að gera ef:

Gildi ALT/AST hækka í ≤ 3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda	Endurtaka á mælingar innan 48 klukkustunda
Gildi ALT/AST hækka í > 3 sinnum efri mörk eðlilegra gilda	Hætta á meðferð tafarlaust og endurtaka mælingar þar til gildi eru aftur orðin eðlileg
Einkenni lifrarskemmda koma fram*	Hætta á meðferð tafarlaust og endurtaka mælingar þar til gildi eru aftur orðin eðlileg

* dökkt þvag, ljósar hægðir, gul húð/augu, verkur í efri hluta kviðarhols, viðvarandi nýgreind og óútskýrð þreyta

Milliverkanir við öfluga CYP1A2 hemla

- Ekki má nota Valdoxan samhliða öflugum CYP1A2 hemlum (t.d. flúvoxamíni og cíprófloxacíni)
- Agómelatín er aðallega umbrotið fyrir tilstilli cýtókróm P450 1A2 (CYP1A2) (90%) og CYP2C9/19 (10%). Lyf sem milliverka við þessi ísóensím gætu skert eða aukið aðgengi agómelatíns. Flúvoxamín, öflugur CYP1A2 og miðlungi öflugur CYP2C9 hemill hindrar greinilega umbrot agómelatíns sem veldur aukningu á útsetningu fyrir agómelatíni.
- Agómelatín örvar ekki CYP450 ísóensím *in vivo*. Agómelatín hindrar hvorki CYP1A2 *in vivo* né önnur CYP450 *in vitro*. Valdoxan mun því ekki breyta útsetningu fyrir lyfjum sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP450.

Ný samantekt á eiginleikum lyfs er hjálögð

Áætlun um eftirlit með lifrarstarfsemi hjá sjúklingum sem fá Valdoxan

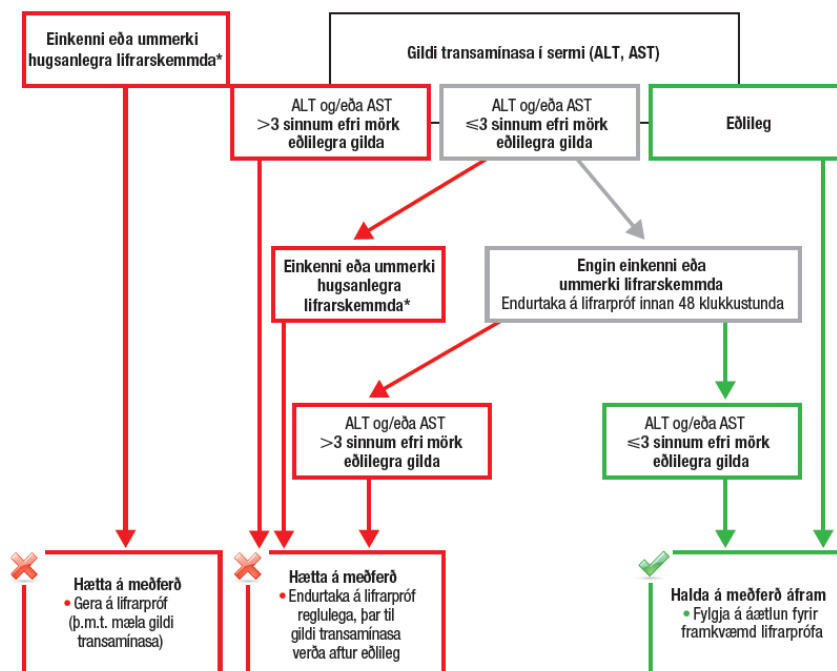
Nafn sjúklings: _____ Upphafsdagur: _____

<input type="checkbox"/> Valdoxan® (Agómelatin) 25 mg		
<input type="checkbox"/> Upphaf 25 mg	ALT	U/L
	AST	U/L
<input type="checkbox"/> Vika 3	ALT	U/L
	AST	U/L
<input type="checkbox"/> Vika 6	ALT	U/L
	AST	U/L
<input type="checkbox"/> Vika 12	ALT	U/L
	AST	U/L
<input type="checkbox"/> Vika 24	ALT	U/L
	AST	U/L

Mæla á gildin hvenær sem klínísk ástæða þykir til.

<input type="checkbox"/> Ef skammtar eru auknir í 50mg , á að hefja eftirlitið á ný.		
<input type="checkbox"/> Upphaf 50 mg	ALT	U/L
	AST	U/L
<input type="checkbox"/> Vika 3	ALT	U/L
	AST	U/L
<input type="checkbox"/> Vika 6	ALT	U/L
	AST	U/L
<input type="checkbox"/> Vika 12	ALT	U/L
	AST	U/L
<input type="checkbox"/> Vika 24	ALT	U/L
	AST	U/L

Mæla á gildin hvenær sem klínísk ástæða þykir til.



* Svo sem dókkt þvag, ljósar hægðir, gul húð/augu, verkur hægra megin í efri hluta kviðarhols, viðvarandi nýkomin og óútskýrð þreyta