

**Valdoxan® (αγομελατίνη)**  
**στη θεραπεία των Μειζόνων Καταθλιπτικών**  
**Επεισοδίων σε Ενήλικες**

**Ενημέρωση για Επαγγελματίες Υγείας**

**Συστάσεις σχετικά με:**

- Παρακολούθηση ηπατικής λειτουργίας:
- Αλληλεπίδραση με ισχυρούς αναστολείς CYP1A2

## **Επισκόπηση του Valdoxan**

- Το Valdoxan κυκλοφόρησε στην Ευρώπη το Φεβρουάριο 2009 και κυκλοφορεί στην Ελλάδα από τον Σεπτέμβριο 2009 για τη θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων σε ενήλικες.

## **Valdoxan και κίνδυνος ηπατοτοξικότητας**

Μετά την κυκλοφορία του Valdoxan στην αγορά, έχουν αναφερθεί περιστατικά ηπατικής βλάβης, συμπεριλαμβανομένης ηπατικής ανεπάρκειας, (κατ' εξαίρεση και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ηπατικής βλάβης έχουν αναφερθεί ελάχιστες περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση ή μεταμόσχευση ήπατος), αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων που υπερβαίνουν κατά 10 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο, ηπατίτιδας και ίκτερου, σε ασθενείς που ακολουθούν θεραπεία με Valdoxan. Οι περισσότερες από αυτές εκδηλώθηκαν κατά τους πρώτους μήνες θεραπείας. Το μοντέλο της ηπατικής βλάβης είναι κυρίως ηπατοκυτταρικό και οι τρανσαμινάσες ορού συνήθως αποκαθίστανται με τη διακοπή του Valdoxan.

## Συστάσεις για παρακολούθηση ηπατικής λειτουργίας

- **Μη χρησιμοποιείτε Valdoxan σε περίπτωση**
  - **Ηπατικής δυσλειτουργίας (π.χ. κίρρωση ή ενεργή ηπατική νόσος) ή τρανσαμινάσες > 3ULN (>3 φορές το ανώτερο φυσιολογικό όριο)**
- **Πριν από την έναρξη της αγωγής**
  - **Προσοχή στην έναρξη του Valdoxan σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ηπατικής βλάβης**

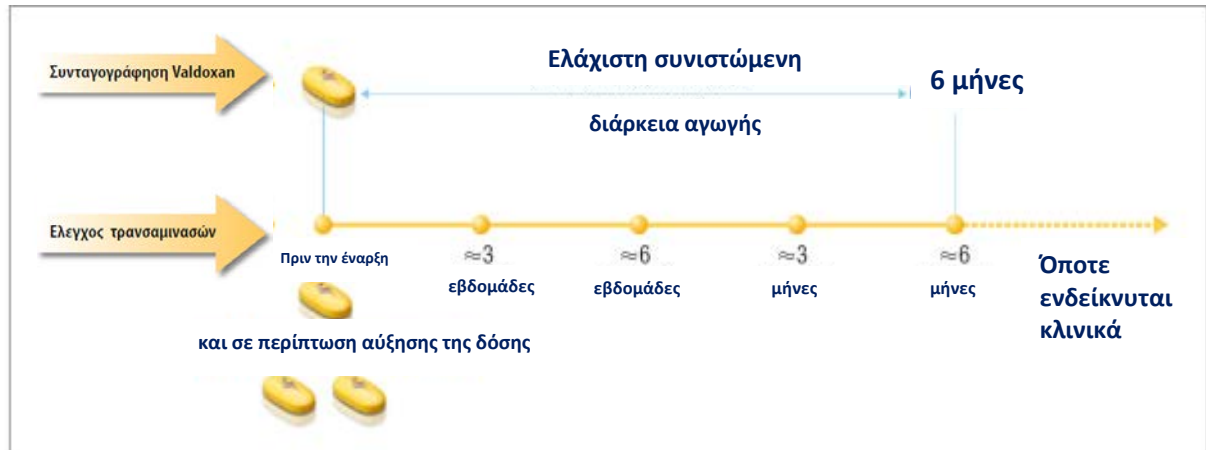
Το Valdoxan θα πρέπει να χορηγείται μετά από προσεκτική αξιολόγηση των οφελών και των κινδύνων:

- στους ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ηπατικής βλάβης, π.χ. παχυσαρκία/υπερβάλλον βάρος/ μη αλκοολική λιπώδης νόσος του ήπατος, διαβήτη,
  - σε ασθενείς με κάποια διαταραχή από την κατανάλωση οινοπνεύματος και/ή σημαντική κατανάλωση οινοπνεύματος,
  - σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα φάρμακα που συνδέονται με κίνδυνο ηπατικής βλάβης
- **Έλεγχος της ηπατικής λειτουργίας των ασθενών**

Αρχικές εξετάσεις της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να πραγματοποιούνται σε όλους τους ασθενείς πριν από την έναρξη της αγωγής:

- δεν θα πρέπει να ξεκινά η αγωγή σε ασθενείς με αρχικές τιμές ALT και/ή AST > 3 ULN.
- θα πρέπει να δίδεται προσοχή σε ασθενείς με αρχικές τιμές ALT και/ή AST > ULN και ≤ 3 ULN.

- **Παραπέμψτε τους ασθενείς σας για εξετάσεις τρανσαμινασών (ALT/AST)**



Όταν αυξάνετε τη δόση, θα πρέπει να επαναλαμβάνονται οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας με την ίδια συχνότητα όπως και με την έναρξη της αγωγής.

Οποιοσδήποτε ασθενής εμφανίσει αύξηση των τρανσαμινασών στον ορό θα πρέπει να πραγματοποιήσει επαναληπτικές εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας μέσα σε 48 ώρες.

- **Κατά τη θεραπευτική περίοδο**

Η αγωγή με Valdoxan **θα πρέπει να διακόπτεται** αμέσως εάν:

- ο ασθενής εκδηλώσει νέα συμπτώματα ή σημεία ενδεχόμενης ηπατικής βλάβης (όπως **σκουρόχρωμα ούρα, ανοιχτόχρωμα κόπρανα, κίτρινο δέρμα/μάτια, πόνος στην άνω δεξιά κοιλιακή χώρα, νεοεμφανιζόμενη εμμένουσα και ανεξήγητη κόπωση**),
- η αύξηση τρανσαμινασών ορού ξεπεράσει **3X ULN**.

Μετά τη διακοπή του Valdoxan, οι εξετάσεις ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να επαναλαμβάνονται μέχρι την αποκατάσταση των τρανσαμινασών ορού σε φυσιολογικά επίπεδα.

**Ενημερώστε τους ασθενείς σας σχετικά με:**

- τη σημασία της παρακολούθησης της ηπατικής λειτουργίας και
- την επαγρύπνησή τους για σημεία και συμπτώματα ηπατικής βλάβης

## Υπενθύμιση:

### Τι πρέπει να κάνετε σε περίπτωση:

Αύξηση ALT και/ή AST $\leq$ 3 ULN	Επαναλάβετε τις εξετάσεις μέσα σε 48 ώρες
Αύξηση ALT και/ή AST $>$ 3 ULN	Διακόψτε την αγωγή, επαναλάβετε τις αιματολογικές εξετάσεις μέχρι την αποκατάσταση
Σημεία και συμπτώματα ηπατικής βλάβης*	Διακόψτε την αγωγή, επαναλάβετε τις αιματολογικές εξετάσεις μέχρι την αποκατάσταση

\* σκουρόχρωμα ούρα, ανοιχτόχρωμα κόπρανα, κίτρινο δέρμα/μάτια, πόνος στην άνω δεξιά κοιλιακή χώρα, νεοεμφανιζόμενη εμμένουσα και ανεξήγητη κόπωση

## Αλληλεπίδραση με ισχυρούς αναστολείς CYP1A2

- Το Valdoxan αντενδείκνυται στη συγχορήγηση με ισχυρούς αναστολείς CYP1A2 (π.χ. φλουβοξαμίνη, σιπροφλοξασίνη)
- Η αγομελατίνη μεταβολίζεται κυρίως από το κυτόχρωμα 450 1A2 (CYP1A2) (90%) και το CYP2C9/19 (10%). Τα φάρμακα που αλληλεπιδρούν με αυτά τα ισοένζυμα ενδεχομένως να μειώσουν ή να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της αγομελατίνης. Η φλουβοξαμίνη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP1A2 και μέτριος αναστολέας του CYP2C9, αναστέλλει σημαντικά το μεταβολισμό της αγομελατίνης και κατά συνέπεια προκαλεί αύξηση της έκθεσης στην αγομελατίνη.
- Σε in vivo περιβάλλον η αγομελατίνη δεν επηρεάζει τα ισοένζυμα του CYP450. Η αγομελατίνη δεν αναστέλλει ούτε το CYP1A2 in vivo ούτε το CYP450 in vitro. Συνεπώς το Valdoxan δεν αναμένεται να αλλάξει την έκθεση στα φάρμακα που μεταβολίζονται από τα CYP450.

**Ανατρέξτε στο εσώκλειστο:**

**«Σχήμα παρακολούθησης της ηπατικής λειτουργίας με Valdoxan»**

## **Πρόσκληση για αναφορά εικαζόμενων/πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου**

Παρακαλείσθε να αναφέρετε οποιοσδήποτε ανεπιθύμητες ενέργειες που παρουσιάζονται στους ασθενείς σας οι οποίοι λαμβάνουν το **Valdoxan**.

Κατά την αναφορά, παρακαλείσθε να παρέχετε όσο το δυνατόν περισσότερες πληροφορίες, συμπεριλαμβανομένων των πληροφοριών σχετικά με το ιατρικό ιστορικό, οποιαδήποτε συγχορήγηση άλλου φαρμάκου, καθώς και τις ημερομηνίες εμφάνισης και θεραπείας.

Υπενθυμίζεται ότι οι ανεπιθύμητες ενέργειες που συνδέονται με τη χρήση του **Valdoxan** μπορούν να αναφέρονται σύμφωνα με το εθνικό σύστημα αυθόρμητων αναφορών στον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων, Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών, με την υποβολή της Κίτρινης Κάρτας με τους εξής τρόπους:

- Ηλεκτρονική υποβολή της Κίτρινης Κάρτας μέσω της ιστοσελίδας του ΕΟΦ

<http://www.eof.gr/web/guest/yellowgeneral>

- Έντυπη μορφή αποστολή μέσω ταχυδρομείου, ατελώς, στο Τμήμα Ανεπιθύμητων Ενεργειών του ΕΟΦ (Μεσογείων 284, 15562) τηλέφωνο επικοινωνίας: 213 - 2040380 ή 213-2040337.

- Υποβολή μέσω ΦΑΞ στο 210 6549585.

**Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το Valdoxan παρακαλούμε να ανατρέξετε στην επικαιροποιημένη Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, που συνοδεύει το παρόν έντυπο.**

*Το περιεχόμενο του παρόντος εγγράφου έχει εγκριθεί από τον Εθνικό Οργανισμό Φαρμάκων (ΕΟΦ) και δεν αποτελεί προωθητικό υλικό. Βεβαιώνεται ότι η παρούσα έκδοση του εγγράφου είναι η πιο πρόσφατα αναθεωρημένη.*

## Σχήμα παρακολούθησης της ηπατικής λειτουργίας με Valdoxan

**Valdoxan 25 mg**

- Πριν από την έναρξη των 25mg  
ALT .....U/L  
AST .....U/L
- Εβδομάδα 3 ALT .....U/L  
AST .....U/L
- Εβδομάδα 6 ALT .....U/L  
AST .....U/L
- Εβδομάδα 12 ALT .....U/L  
AST .....U/L
- Εβδομάδα 24 ALT .....U/L  
AST .....U/L

Να πραγματοποιείτε εξέταση κάθε φορά που αιτιολογείται κλινικά.

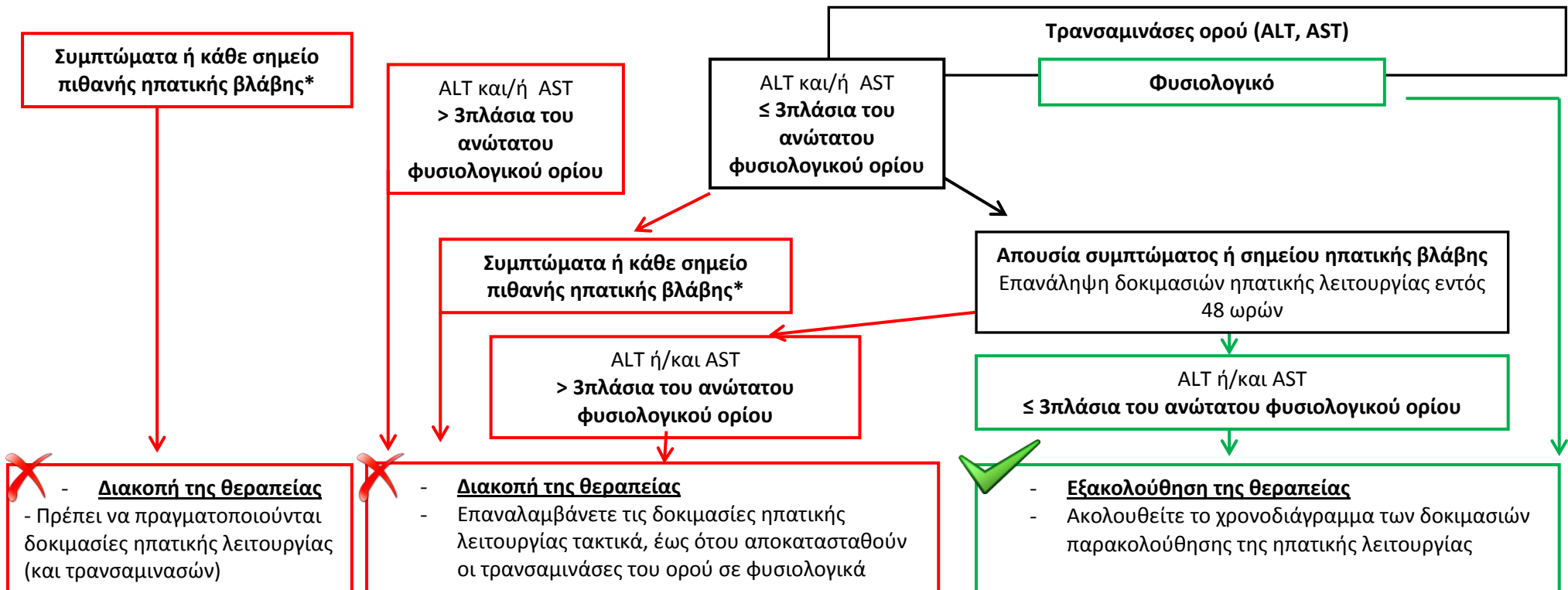
Σε περίπτωση αύξησης της δόσης **στα 50mg**, ξαναρχίζετε το σχήμα παρακολούθησης.

- Έναρξη των 50mg ALT .....U/L  
AST .....U/L
- Εβδομάδα 3 ALT .....U/L  
AST .....U/L
- Εβδομάδα 6 ALT .....U/L  
AST .....U/L
- Εβδομάδα 12 ALT .....U/L  
AST .....U/L
- Εβδομάδα 24 ALT .....U/L  
AST .....U/L

Να πραγματοποιείτε εξέταση κάθε φορά που αιτιολογείται κλινικά.

Όνομα ασθενή: \_\_\_\_\_

Ημερομηνία έναρξης: \_\_\_\_\_



\* Όπως σκουρόχρωμα ούρα, ανοιχτόχρωμα κόπρανα, κίτρινο δέρμα/μάτια, κοιλιακός πόνος πάνω δεξιά, επίμονη νεοεκδηλωθείσα και ανεξήγητη κόπωση.