

**Valdoxan® (agomelatiini)
aikuispotilaiden vakavien masennustilojen
hoidossa**

Tietoa terveydenhuollon ammattilaisille

Suosituksset seuraavissa tilanteissa:

- maksan toiminnan seuraaminen
- yhteisvaikutukset voimakkaiden CYP1A2-entsyymien estäjien kanssa

Yleistä Valdoxan-tableteista

- Valdoxan on saanut myyntiluvan Euroopassa helmikuussa 2009 ja Suomessa se on ollut saatavana aikuispotilaiden vakavien masennustilojen hoitoon 1.8.2009 lähtien.

Valdoxan ja maksatoksisuusriski

Valdoxan-hoitoa saaneilla potilailla on havaittu valmisteen markkinoille tulon jälkeen maksavauriotapauksia, mukaan lukien maksan vajaatoimintaa (muutamassa tapauksessa raportoitiin poikkeuksellisesti potilaan kuolleen tai saaneen maksansiirron, kun potilaalla oli ollut maksaan liittyviä riskitekijöitä), maksan entsyymipitoisuuden kohoamista yli kymmenkertaiseksi normaalien viitearvojen ylärajaan nähden, hepatiittia ja ikterusta. Suurin osa näistä tapauksista ilmaantui ensimmäisten hoitokuukausien aikana. Maksavaurio on pääasiassa heptosellulaarista, ja seerumin transaminaasiarvot palautuvat yleensä normaaleiksi Valdoxan-hoidon lopettamisen jälkeen.

Suosituksset maksan toiminnan seuraamiseen

- *Valdoxania ei saa käyttää*

- jos potilaalla on **maksan vajaatoimintaa** (eli kirroosia tai aktiivista maksasairautta sairastaville potilaille) **tai transaminaasiarvot ovat yli kolminkertaiset normaalien viitearvojen ylärajaan nähden.**

- *Ennen hoidon aloittamista*

- **Valdoxan-hoitoa aloitettaessa on oltava varovainen, jos potilaalla on maksavaurion riskitekijöitä**

Valdoxan-hoitoa **määrättäessä pitää hoidon hyödyt ja riskit harkita tarkoin**

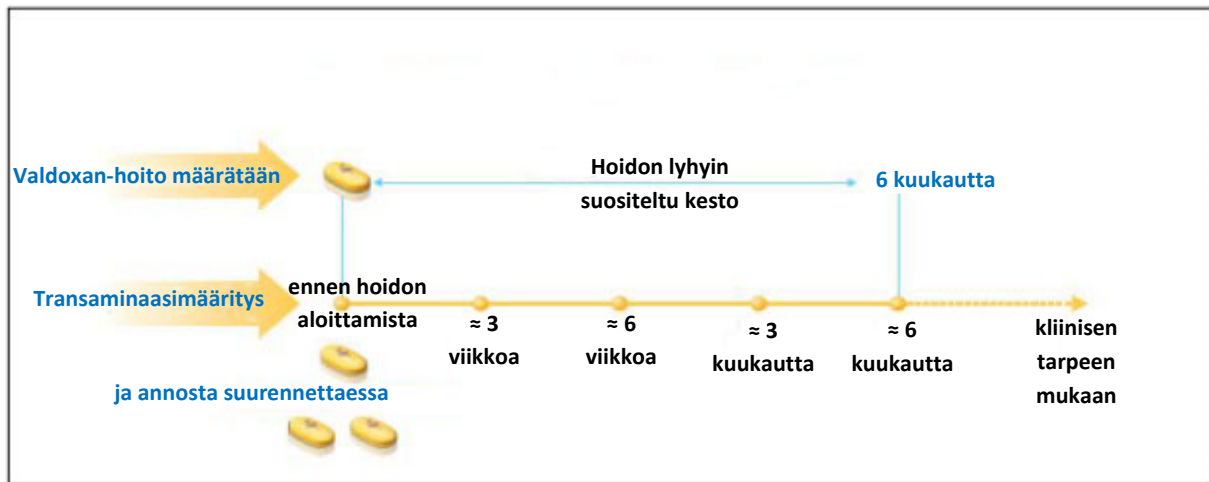
- jos potilaalla on **maksavaurion riskitekijöitä**, kuten
 - liikalihavuutta, ylipainoa, alkoholiin liittymätön rasvamaksa, diabetes
 - alkoholin käyttöhäiriö tai runsasta alkoholin käyttöä
- jos potilas käyttää **samanaikaisesti** lääkevalmisteita, joihin liittyy maksavaurion vaara.

- **Maksan toimintakokeiden tekeminen**

Kaikille potilaille pitää tehdä lähtötilanteen maksan toimintakokeet **ennen hoidon aloittamista:**

- hoitoa **ei saa aloittaa, jos potilaan ALAT- ja/tai ASAT-arvo on lähtötilanteessa yli kolminkertainen normaalien viitearvojen ylärajaan nähden**
- potilaan hoidossa pitää olla varovainen, jos ALAT- ja/tai ASAT-arvo on lähtötilanteessa yli normaalien viitearvojen ylärajan, mutta enintään kolminkertainen normaalien viitearvojen ylärajaan nähden.

- ***Transaminaasikokeiden (ALAT/ASAT) määrittäminen potilaalle***



Kun annostusta suurennetaan, maksan toimintakokeet pitää tehdä jälleen yhtä usein kuin hoitoa aloitettaessa.

Jos potilaan seerumin transaminaasiarvot suurenevat, hänelle on tehtävä uusi maksan toimintakoe 48 tunnin kuluessa.

- ***Hoidon aikana***

Valdoxan-hoito **pitää lopettaa** heti

- jos potilaalle kehittyy mahdollisen maksavaurion oireita tai löydöksiä (kuten **tummaa virtsaa, vaaleita ulosteita, ihon tai silmien keltaisuutta, ylävatsan oikean puolen kipua, pitkäkestoista, uudentyyppistä ja selittämätöntä väsymystä**)
- jos seerumin transaminaasiarvot suurenevat **yli kolminkertaisiksi normaalien viitearvojen ylärajaan nähden.**

Maksan toimintakokeita pitää tehdä Valdoxan-hoidon lopettamisen jälkeen niin kauan, kunnes seerumin transaminaasipitoisuudet palautuvat normaaleiksi.

Kerro potilaille

- että maksan toimintaa on tärkeää seurata
- että maksavaurion oireiden ja löydösten ilmaantumisesta pitää tarkkailla.

Muistutus:

Miten seuraavissa tilanteissa pitää toimia:

ALAT ja/tai ASAT suurenee enintään kolminkertaiseksi normaaliin viitearvojen ylärajaan nähden	Kontrolloi maksan toimintakokeet uudelleen 48 tunnin kuluessa.
ALAT ja/tai ASAT suurenee yli kolminkertaiseksi normaaliin viitearvojen ylärajaan nähden	Lopeta hoito heti, ja seuraa niin kauan kunnes arvot palautuvat normaaleiksi.
Maksavaurion oireita ja löydöksiä*	Lopeta hoito heti, ja seuraa niin kauan kunnes arvot palautuvat normaaleiksi.

* tumma virtsa, vaaleat ulosteet, ihon tai silmien keltaisuus, ylävatsan oikean puolen kipu, pitkäkestoinen, uudentyyppinen ja selittämätön väsymys

Yhteisvaikutukset voimakkaiden CYP1A2-estäjien kanssa

- Valdoxanin samanaikainen käyttö voimakkaiden CYP1A2-entsyymin estäjien (esim. fluvoksamiinin, siprofloksasiinin) kanssa on vasta-aiheista.
- Agomelatiini metaboloituu pääasiassa sytokromi P450 1A2 (CYP1A2)-entsyymin (90 %) ja CYP2C9/19-entsyymin (10 %) välityksellä. Lääkeaineet, joilla esiintyy yhteisvaikutuksia näiden isoentsyymien kanssa, voivat pienentää tai suurentaa agomelatiinin biologista hyötyosuutta. Fluvoksamiinin (voimakas CYP1A2-entsyymin ja kohtalainen CYP2C9-entsyymin estäjä) on osoitettu estävän merkittävästi agomelatiinin metaboliaa, mikä johtaa suurentuneeseen agomelatiinialtistukseen.
- Agomelatiini ei indusoi CYP450-isoentsyymejä *in vivo*. Agomelatiini ei estä CYP1A2-entsyymiä *in vivo* eikä muita CYP450-isoentsyymejä *in vitro*. Valdoxanin ei siksi oletettavasti muuta altistusta CYP450-isoentsyymin välityksellä metaboloituville lääkeaineille.

Uusi valmisteyhteenvedo on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu/ema>