

**Valdoxan (agomelatine)
Yetiřkinlerde Majör Depresif Epizodların
Tedavisinde**

Sağlık Mesleği Mensupları için Bilgiler

- Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi,
- Güçlü CYP1A2 inhibitörleri ile etkileşim hakkında öneriler

Valdoxan genel bakış

- Valdoxan, Şubat 2009'da Avrupa'da ruhsatlandırılmış olup, ülkemizde de Ekim 2011'den bu yana majör depresif epizodların tedavisinde kullanılmaktadır (Ülkemizde 18 Nisan 2014'te ruhsatlandırılmış ve 5 Ekim 2011'de piyasaya verilmiştir).

Valdoxan ve hepatotoksinite riski

Ruhsatlandırma sonrası Valdoxan ile tedavi edilen hastalarda, normal üst limiti 10 kat aşmış karaciğer enzimleri, hepatit, sarılık ve karaciğer yetmezliği dahil karaciğer hasarı vakaları (Ölümlü sonuçlanan veya karaciğer nakli gereken birkaç istisnai vaka) bildirilmiştir. Bunların birçoğu, tedavinin ilk aylarında ortaya çıkmıştır. Karaciğer hasarının paterni ağırlıklı olarak hepatoselülerdir ve Valdoxan tedavisi kesildiğinde, serum transaminaz düzeyleri genellikle normal düzeylere dönmüştür.

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi için öneriler

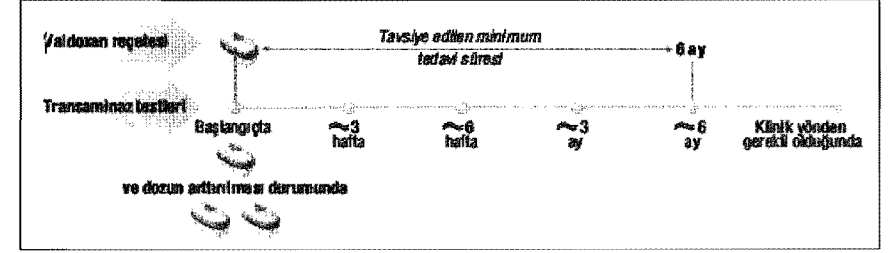
- Aşağıdaki durumlarda Valdoxan kullanmayınız
 - Karaciğer hasarı (örn; siroz ya da aktif karaciğer hastalığı) veya transaminazların normal üst limiti 3 kat aştığı durumlar
 - Tedaviye başlamadan önce
 - Karaciğer hasarı risk faktörleri olan hastalarda, Valdoxan tedavisi başlanırken dikkat edilmesi gerekenler:
 - Karaciğer hasarı risk faktörleri (obezite/aşırı kilo/alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı, diyabet, önemli ölçüde alkol kullanımı) taşıyan hastalarda,
 - Karaciğer hasarı ile ilişkili tıbbi ürünleri eş zamanlı kullanan hastalarda,
- Valdoxan, dikkatli bir yarar ve risk değerlendirmesinden sonra reçete edilmelidir.

Hastanın karaciğer fonksiyon testlerinin kontrolü

Bazal karaciğer fonksiyon testleri tedaviye başlamadan önce tüm hastalarda yapılmalıdır:

- ALT ve/veya AST bazal değeri normal üst limitin 3 katını aşan hastalarda tedaviye başlanmamalıdır.
- ALT ve/veya AST bazal değeri normal üst limiti aşan ve normal üst limitin 3 katı ve altındaki hastalarda dikkatli olunmalıdır.

Hastanızdan transaminaz testleri (ALT/AST) yaptırmasını isteyiniz



Doz artırırken, tedavi başlangıcında olduğu gibi aynı zaman aralıklarında karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Serum transaminazlarında artış meydana gelen hastalarda, karaciğer fonksiyon testleri 48 saat içerisinde tekrarlanmalıdır.

Tedavi periyodu süresince

Aşağıdaki durumlarda Valdoxan tedavisi derhal kesilmelidir. Eğer;

- Hastada potansiyel karaciğer hasarı belirtileri ya da semptomları gelişirse (koyu idrar, açık renkli dışkı, sarı cilt/göz, sağ üst karın ağrısı, sürekli yeni başlayan ve açıklanamayan yorgunluk gibi),
- Serum transaminazlarında normal üst limiti 3 kat aşan artış meydana gelirse.

Valdoxan tedavisinin sonlandırılmasını takiben, karaciğer fonksiyon testleri, serum transaminazları normal seviyesine ulaşmaya kadar tekrarlanmalıdır.

Hastanızı aşağıdakiler hakkında bilgilendiriniz:

- Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesinin önemi ve,
- Karaciğer hasarının belirtileri ve semptomları hakkında uyanık olmak.

Hatırlatma :

Aşağıdaki durumlarda ne yapılmalı:

ALT ve/veya AST'de normal üst limitin 3 katı ve altındaki artışlarda	48 saat içerisinde test tekrarlanmalı
ALT ve/veya AST'de normal üst limiti 3 kat üzerindeki artışlar	Tedaviyi derhal sonlandırın, kan testlerini normalizasyon sağlanana kadar tekrarlayın
Karaciğer hasarının semptom ve belirtileri*	Tedaviyi derhal sonlandırın, kan testlerini normalizasyon sağlanana kadar tekrarlayın

* koyu idrar, açık renkli dışkı, sarı cilt/göz, sağ üst karın ağrısı, sürekli yeni başlayan ve açıklanamayan yorgunluk.

Güçlü CYP1A2 inhibitörleriyle etkileşim

- Valdoxan'ın güçlü CYP1A2 inhibitörleriyle birlikte kullanımı kontrendikedir (örn; fluvoksamin, siprofloksasin)
- Agomelatine temel olarak sitokrom P4501A2 (CYP1A2) (90%) ve sitokrom CYP2C9/19 (10%) tarafından metabolize edilir. Bu nedenle, bu izoenzimler ile etkileşen ilaçlar agomelatine'nin biyoyararlılığını azaltabilir veya artırabilir. Güçlü bir CYP1A2 ve orta dereceli CYP1A2 inhibitörü olan Fluvoksamin, agomelatine'nin metabolizmasını önemli ölçüde inhibe eder ve böylece agomelatine'nin maruziyetinde artış meydana getirir.
- In vivo olarak, agomelatine'nin CYP450 izoenzimini indüklemeyiz. Agomelatine ne in vivo olarak CYP1A2'yi ne de invitro olarak diğer CYP450'yi inhibe eder. Bu nedenle, Valdoxan'ın CYP450 tarafından metabolize edilen tıbbi ürünlerin maruziyetini değiştirmesi beklenmemektedir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e- posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).