

Valdoxan[®] (Agomelatin)

**Zur Behandlung von Episoden einer
Major Depression bei Erwachsenen**

Informationen für Ärzte

Empfehlungen zu:

- Überprüfung der Leberfunktion
(Transaminasenkontrollen)
- Interaktion mit starken CYP1A2 Inhibitoren

Valdoxan Übersicht

- Valdoxan wurde im Februar 2009 in Europa zugelassen und ist seit 2009 für die Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen erhältlich.

Information zum Risiko der Hepatotoxizität

- Nach der Markteinführung sind bei Patienten, die mit Valdoxan behandelt wurden, Fälle von Leberschädigung, einschließlich Leberinsuffizienz (in Einzelfällen mit tödlichem Ausgang oder Lebertransplantation bei Patienten mit vorbestehenden Risikofaktoren für eine Leberschädigung), erhöhte Leberenzymwerte um mehr als das 10-Fache des oberen Normbereichs, Hepatitis und Ikterus berichtet worden. Die meisten Fälle traten während der ersten Behandlungsmonate auf. Die Form der Leberschädigung ist überwiegend hepatozellulär, wobei die Transaminasenwerte gewöhnlich nach dem Absetzen von Valdoxan auf normale Werte zurückgehen.

Empfehlungen für die Transaminasenkontrollen

Valdoxan soll nicht angewendet werden bei

- **eingeschränkter Leberfunktion** (d.h. Leberzirrhose oder aktive Lebererkrankung) oder **Transaminasenwerten mehr als 3-fach über dem Normbereich**

Vor Beginn der Behandlung

- **Vorsicht ist bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Leberschädigung geboten**

Valdoxan sollte nach einer **sorgfältigen Nutzen/Risiko-Abwägung** verordnet werden:

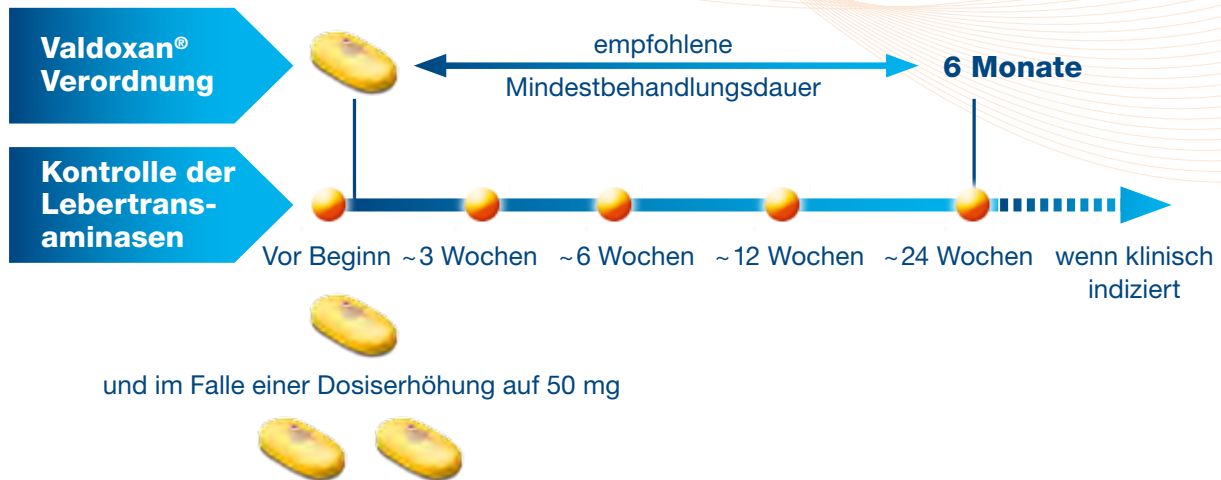
- bei Patienten mit **Risikofaktoren für eine Leberschädigung**, wie z.B.
 - Fettleibigkeit, Übergewicht, nicht-alkoholisch bedingte Fettleber, Diabetes
 - Alkoholmissbrauch und/oder Konsum beträchtlicher Mengen an Alkohol
- bei Patienten, die **zusätzlich** Arzneimittel einnehmen, die zu einer Leberschädigung führen können

- **Durchführung der Transaminasenkontrollen bei Patienten**

Bei allen Patienten sollen **vor Behandlungsbeginn** Transaminasenkontrollen erfolgen:

- Eine Behandlung darf **bei Patienten, deren Ausgangswerte von ALT (GPT) und/oder AST (GOT) > 3-fach höher als der obere Normbereich sind, nicht begonnen werden.**
- Vorsicht ist geboten bei Patienten mit bereits erhöhten Baseline-Werten (> als der obere Normbereich und \leq 3-fach höher als der Normbereich).

Durchführung der Transaminasenuntersuchungen (ALT/AST) bei Ihren Patienten



Nach einer Dosissteigerung sollen Transaminasenkontrollen erneut in derselben Häufigkeit wie zu Beginn der Behandlung durchgeführt werden.

Bei jedem Patienten, bei dem erhöhte Transaminasenwerte auftreten, sollten diese Leberwertkontrollen innerhalb von 48 Stunden wiederholt werden.

Während der Behandlung

Valdoxan soll sofort abgesetzt werden, wenn:

- ein Patient Symptome oder Anzeichen einer möglichen Leberschädigung (wie z.B. **dunkler Urin, hell-gefärbter Stuhl, gelbe Haut/Augen, Schmerzen im rechten Oberbauch, anhaltende, neu auftretende und unerklärliche Erschöpfung**) entwickelt
- **Transaminasenwerte das 3-Fache des oberen Normbereiches überschreiten**

Nach dem Absetzen von Valdoxan sollten Transaminasenwerte so lange überwacht werden, bis die Werte wieder den Normbereich erreicht haben.

Informieren Sie Ihre Patienten über:

- die Wichtigkeit der Überprüfung der Leberfunktion und
- das Achten auf Anzeichen und Symptome einer Leberschädigung

Erinnerung:

Was ist zu tun im Falle von:

ALT und/oder AST-Erhöhung ≤ 3 ULN	Wiederholung der Untersuchung innerhalb von 48 Stunden
ALT und/oder AST-Erhöhung > 3 ULN	Sofortige Beendigung der Behandlung, Wiederholung der Blutuntersuchungen bis zur Normalisierung der Werte
Anzeichen und Symptome einer Leberschädigung*	Sofortige Beendigung der Behandlung, Wiederholung der Blutuntersuchungen bis zur Normalisierung der Werte

* dunkler Urin, hell-gefärbter Stuhl, gelbe Haut/Augen, Schmerzen im rechten Oberbauch, anhaltende, neu auftretende und unerklärliche Erschöpfung

Interaktion mit starken CYP1A2-Inhibitoren

- Valdoxan ist kontraindiziert bei gleichzeitiger Anwendung von starken CYP1A2-Inhibitoren wie z.B. Fluvoxamin oder Ciprofloxacin.
- Agomelatin wird vorwiegend (zu 90%) über CYP1A2 (Cytochrom P450 1A2) und zu 10% über CYP2C9/19 metabolisiert. Arzneimittel, die mit diesen Isoenzymen interagieren, können die Bioverfügbarkeit von Agomelatin entweder vermindern oder verstärken. Der starke CYP1A2- und moderate CYP2C9-Inhibitor Fluvoxamin führt zu einer ausgeprägten Hemmung des Metabolismus von Agomelatin. Dies führt zu einem Anstieg der Agomelatin-Exposition.
- *In vivo* induziert Agomelatin CYP-Isoenzyme nicht. Agomelatin hemmt *in vivo* weder CYP1A2 noch *in vitro* andere Cytochrom P450-Isoenzyme. Daher hat Valdoxan voraussichtlich keinen Einfluss auf die Exposition anderer Arzneimittel, die durch Cytochrom P450 metabolisiert werden.

Die aktuelle Fachinformation von Valdoxan finden Sie in einer Einstecklasche am Ende der Broschüre.

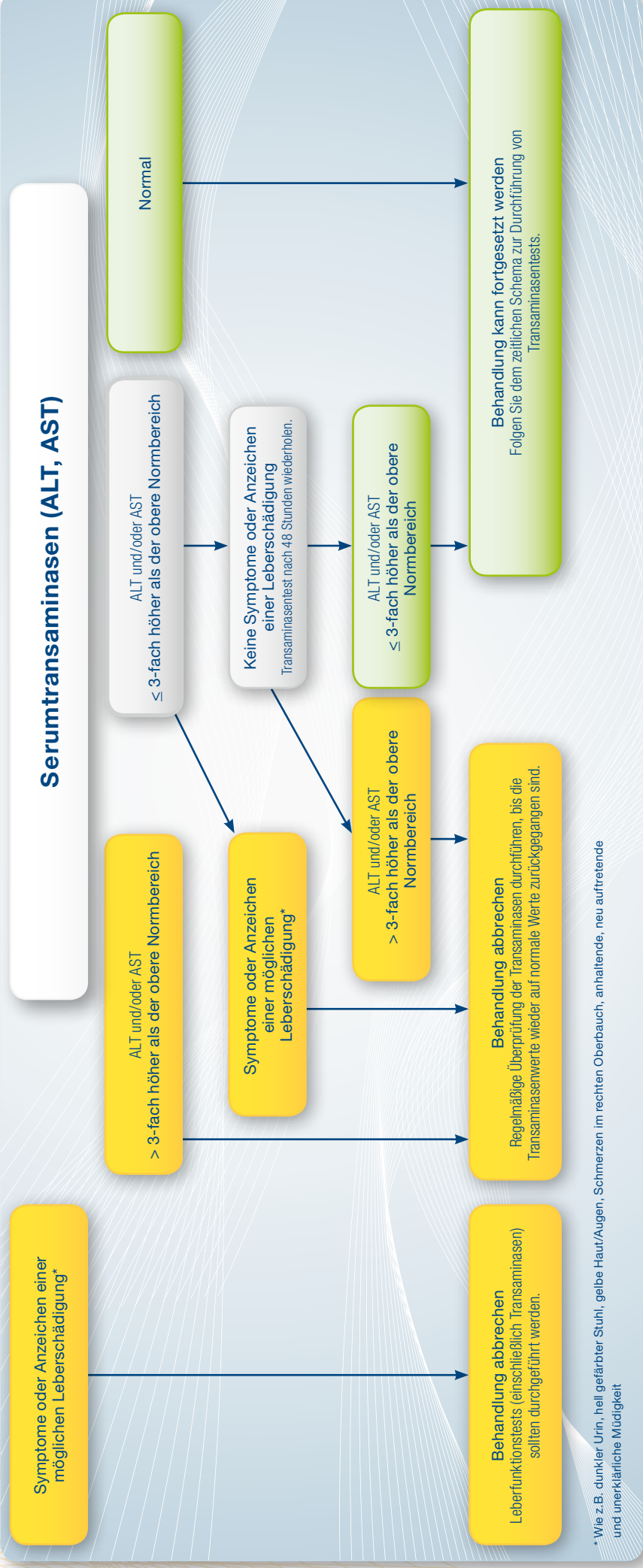
Schema zur Bestimmung der Transaminasen bei Behandlung mit Valdoxan®

<input type="checkbox"/> Valdoxan® 25 mg	ALT	U/L
<input type="checkbox"/> Vor Therapiebeginn	AST	U/L
<input type="checkbox"/> Woche 3	ALT	U/L
<input type="checkbox"/> Woche 6	AST	U/L
<input type="checkbox"/> Woche 12	ALT	U/L
<input type="checkbox"/> Woche 24	AST	U/L
Bitte weitere Tests durchführen, wenn klinisch indiziert.		

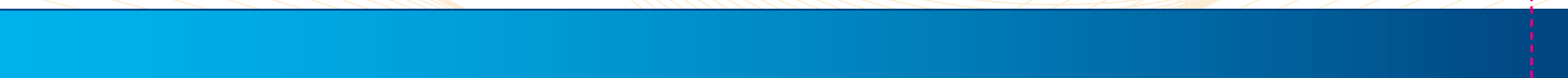
<input type="checkbox"/> Bei Dosiserhöhung auf 50 mg bitte das Schema erneut beginnen.	ALT	U/L
<input type="checkbox"/> Therapiebeginn	AST	U/L
<input type="checkbox"/> Woche 3	ALT	U/L
<input type="checkbox"/> Woche 6	AST	U/L
<input type="checkbox"/> Woche 12	ALT	U/L
<input type="checkbox"/> Woche 24	AST	U/L
Bitte weitere Tests durchführen, wenn klinisch indiziert.		

Name des Patienten: _____

Beginn der Therapie: _____



* Wie z.B. dunkler Urin, hell gefärbter Stuhl, gelbe Haut/Augen, Schmerzen im rechten Oberbauch, anhaltende, neu auftretende und unerklärliche Müdigkeit



Schema zur Bestimmung der Transaminasen bei Behandlung mit Valdoxan®

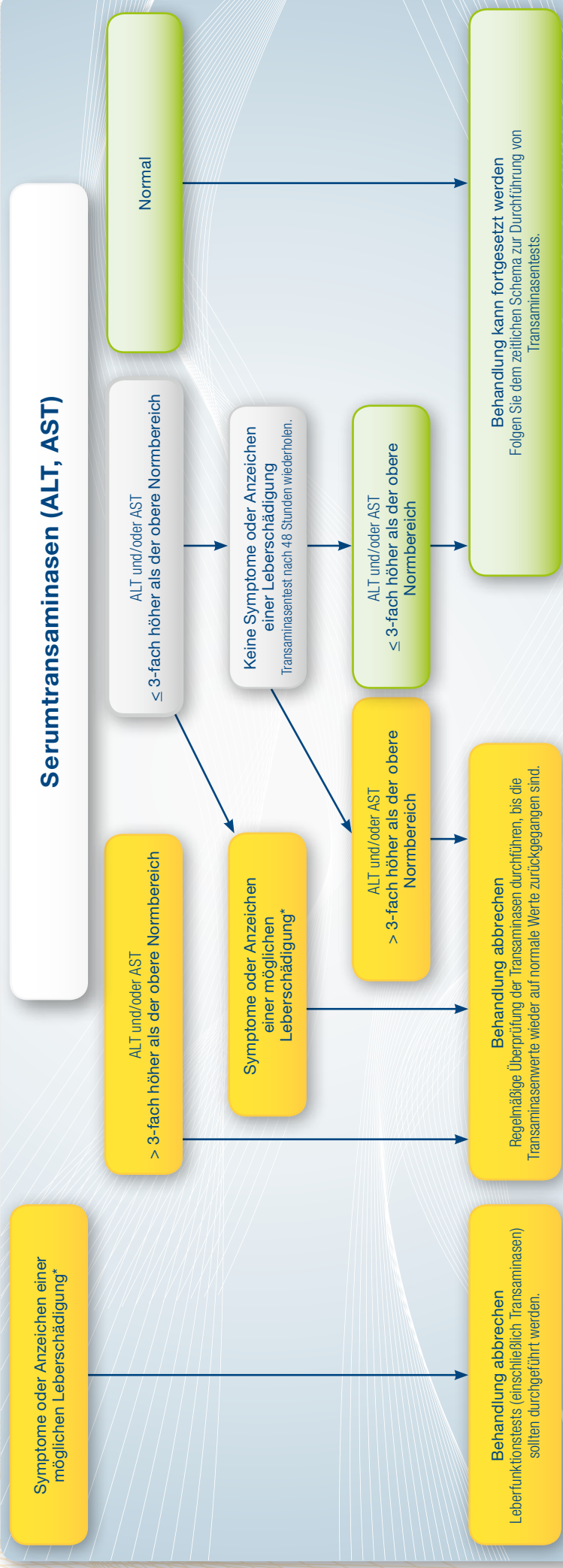
<input type="checkbox"/> Valdoxan® 25 mg	ALT	U/L
<input type="checkbox"/> Vor Therapiebeginn	AST	U/L
<input type="checkbox"/> Woche 3	ALT	U/L
<input type="checkbox"/> Woche 6	AST	U/L
<input type="checkbox"/> Woche 12	ALT	U/L
<input type="checkbox"/> Woche 24	AST	U/L

<input type="checkbox"/> Bei Dosiserhöhung auf 50 mg bitte das Schema erneut beginnen.	ALT	U/L
<input type="checkbox"/> Therapiebeginn	AST	U/L
<input type="checkbox"/> Woche 3	ALT	U/L
<input type="checkbox"/> Woche 6	AST	U/L
<input type="checkbox"/> Woche 12	ALT	U/L
<input type="checkbox"/> Woche 24	AST	U/L

Bitte weitere Tests durchführen, wenn klinisch indiziert.

Name des Patienten: _____

Beginn der Therapie: _____



* Wie z.B. dunkler Urin, hell gefärbter Stuhl, gelbe Haut/Augen, Schmerzen im rechten Oberbauch, anhaltende, neu auftretende und unerklärliche Müdigkeit







www.servier.de

Weitere Informationen:
Fachinformation Valdoxan® (Agomelatin) in der aktuellen Fassung

