

14. 10. 2013

## Agomelatin (Valdoxan)

### Nová kontraindikace pro použití a připomínka významu monitorování jaterních funkcí

Vážená paní doktorko, vážený pane doktore,

Společnost Servier, v souladu s Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA) a Státním ústavem pro kontrolu léčiv, informovala zdravotnické pracovníky v říjnu 2012 o případech závažné hepatotoxicity související s používáním agomelatinu, a zdůraznila význam monitorování jaterních funkcí. Tento dopis je rozeslán jako připomínka a současně jako informace o nových doporučeních týkajících se agomelatinu (Valdoxan), protože byly hlášeny další případy závažných jaterních nežádoucích účinků.

### Shrnutí

- **Byly hlášeny případy poškození jater včetně jaterního selhání s fatálním důsledkem nebo nutností transplantace jater u pacientů s rizikovými faktory pro poškození jater u pacientů léčených agomelatinem.**
- **Agomelatin je kontraindikován u pacientů s hladinou transamináz převyšující 3násobek horní hranice normálního rozmezí.**
- **Předepisujícím lékařům připomínáme nutnost provádět testy jaterních funkcí u všech pacientů léčených agomelatinem. Léčba agomelatinem by měla být ukončena v případě, že se u pacienta projeví symptomy nebo projevy možného poškození jater.**
- **Pacienty je třeba informovat o symptomech možného poškození jater a doporučit jim, aby v případě jejich výskytu okamžitě ukončili léčbu agomelatinem a vyhledali okamžitou lékařskou pomoc.**

### *Starší pacienti $\geq 75$ let:*

- **Účinnost a bezpečnost agomelatinu (25-50 mg/den) byla stanovena u starších depresivních pacientů (< 75 let). U pacientů starších  $\geq 75$  let nebyl prokázán signifikantní účinek. Agomelatin by proto neměl být podáván pacientům ve věku 75 let a starším.**

Informace uvedené v tomto sdělení byly odsouhlaseny Evropskou agenturou pro léčivé přípravky (EMA).

### **Další informace týkající se bezpečnosti**

Agomelatin (Valdoxan) je schválen k léčbě depresivních epizod u dospělých.

Riziko zvýšené hladiny transamináz u pacientů užívajících agomelatin je známo od registrace agomelatinu v únoru 2009. Po uvedení na trh byly u pacientů léčených přípravkem Valdoxan/ hlášeny případy jaterního poškození včetně jaterního selhání (u pacientů s rizikovými faktory pro poškození jater bylo výjimečně hlášeno několik případů úmrtí nebo transplantace jater), zvýšené hladiny jaterních enzymů na více než 10násobek horní hranice normálního rozmezí, hepatitidy a žloutenky. K většině těchto abnormalit došlo během prvních měsíců léčby. Forma jaterního poškození se zdá být převážně hepatocelulární. Po ukončení léčby agomelatinem se koncentrace transamináz v séru obvykle vrátily k normálním hodnotám.

Revize údajů z klinických studií ukázala, že vzestup transamináz (>3násobek horní hranice normálního rozmezí) byl pozorován u pacientů léčených agomelatinem, zejména u pacientů léčených dávkou 50 mg (2,5% versus 1,4% u dávky 25 mg). Někteří pacienti léčení v běžné praxi zaznamenali jaterní nežádoucí účinky po zvýšení dávky.

Vzhledem k tomu, že doporučení v údajích o přípravku nebyla striktně dodržována (monitorování jaterní funkce, rizikové faktory pro poškození jater), Evropská agentura pro léčivé přípravky došla k závěru, že přínosy agomelatinu převyšují rizika, pokud budou zavedena další opatření k minimalizaci rizik. Z toho důvodu je třeba posílit údaje o přípravku o kontraindikaci u pacientů s hladinou transamináz převyšující 3násobek horní hranice normálního rozmezí a předepisujícím lékařům je třeba připomenout stávající upozornění týkající se jaterních funkcí, která jsou popsána v předchozím textu. Proto připomínáme předepisujícím lékařům, aby prováděli testy jaterních funkcí u všech pacientů léčených agomelatinem:

- o při zahájení léčby
- o po 3 a 6 týdnech léčby (konec akutní fáze) a po 12 a 24 týdnech léčby (konec udržovací fáze)
- o ve stejných časových intervalech, které jsou uvedeny výše, při zvýšení dávky agomelatinu
- o kdykoli je to klinicky indikováno.

U každého pacienta, u něhož dojde ke zvýšení koncentrace sérových transamináz, by měly být testy jaterní funkcí opakovány do 48 hodin.

Předepisujícím lékařům také připomínáme, že agomelatin je kontraindikován u pacientů s poškozením funkce jater, tj. cirhóza nebo akutní jaterní onemocnění.

Dále vzhledem k nedostatečně signifikantnímu přínosu u velmi starých pacientů ( $\geq 75$  let) a citlivosti této věkové skupiny nemá být agomelatin používán u pacientů ve věku 75 let a starších.

#### **Výzva k hlášení nežádoucích účinků**

Jakékoli podezření na závažný nebo neočekávaný nežádoucí účinek a jiné skutečnosti závažné pro zdraví léčených osob je potřeba hlásit SÚKL. Hlášení je možné zasílat pomocí tištěného nebo elektronického formuláře dostupného na webových stránkách SÚKL ([www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek](http://www.sukl.cz/nahlasit-nezadouci-ucinek)). Adresa pro zaslání je SÚKL, oddělení farmakovigilance, Šrobárova 48, 100 41 Praha 10, e-mail: [farmakovigilance@sukl.cz](mailto:farmakovigilance@sukl.cz)

#### **Kontaktní informace**

V případě dalších dotazů týkajících se této informace prosím kontaktujte oddělení Regulatory Affairs společnosti Servier s.r.o., PharmDr. Annu Černou na telefonním čísle 222 118 111, případně na adrese Servier s.r.o., Praha City Center, Klimentská 46, 110 02 Praha 1.

S úctou,

PharmDr. Pierre Boyer  
Generální ředitel Servier s.r.o.