

De Europese gezondheidsautoriteiten hebben bepaalde voorwaarden verbonden aan het in de handel brengen van het geneesmiddel Valdoxan® 25 mg. Het verplicht plan voor risicobeperking in België, waarvan deze informatie deel uitmaakt, is een maatregel genomen om een veilig en doeltreffend gebruik van Valdoxan® 25 mg te waarborgen (RMA versie 07/2019).

# VALDOXAN®

(agomelatine)

## **Informatie voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg**

### **Aanbevelingen met betrekking tot:**

- **Controleren van de leverfunctie**
- **Interactie met potente CYP1A2-remmers**

Dit materiaal bevat niet alle informatie. Voor de volledige informatie : lees aandachtig de SKP (in bijlage) vooraleer Valdoxan® voor te schrijven. De volledige en geactualiseerde tekst van deze SKP is beschikbaar op de website [www.fagg.be](http://www.fagg.be), rubriek “BIJSLUITER en SKP van een geneesmiddel”.



## **Valdoxan<sup>®</sup> overzicht**

- Valdoxan<sup>®</sup> is geïndiceerd bij de behandeling van depressieve episoden bij volwassenen.
- Valdoxan<sup>®</sup> werd in februari 2009 geregistreerd in Europa en is in België verkrijgbaar sinds juni 2010 voor de behandeling van depressieve episoden bij volwassenen.

## **Valdoxan<sup>®</sup> en risico van hepatotoxiciteit**

Gevallen van leverbeschadiging, inclusief leverfalen (er werden een paar uitzonderlijke gevallen met fatale afloop of levertransplantatie bij patiënten met risicofactoren m.b.t. de lever gerapporteerd), verhogingen van leverenzymen van meer dan 10 keer de bovenlimiet van normaal, hepatitis en geelzucht zijn gerapporteerd bij patiënten die werden behandeld met agomelatine in de postmarketingsetting.

De meeste deden zich voor tijdens de eerste maanden van de behandeling. Het patroon van leverbeschadiging is voornamelijk hepatocellulair met verhoogde serumtransaminasewaarden die gewoonlijk terugkeren tot normale spiegels nadat het gebruik van agomelatine is gestopt.

**Men dient voorzichtig te zijn voordat de behandeling gestart wordt en zorgvuldige bewaking moet plaatsvinden van alle patiënten gedurende de behandeling, vooral bij risicofactoren voor leverbeschadiging of bij gelijktijdig ingenomen geneesmiddelen die worden geassocieerd met een risico op leverbeschadiging.**

# Richtlijn voor het controleren van de leverfunctie

- ***Valdoxan<sup>®</sup> niet gebruiken bij:***

- **Leverinsufficiëntie (i.e. cirrhosis of een actieve leveraandoening) of transaminasen >3 ULN**

- ***Vóór starten behandeling:***

- **Voorzichtig met het starten van de behandeling met Valdoxan<sup>®</sup> bij patiënten met risicofactoren**

Valdoxan<sup>®</sup> dient alleen te worden voorgeschreven na een zorgvuldige overweging van de voordelen en risico's:

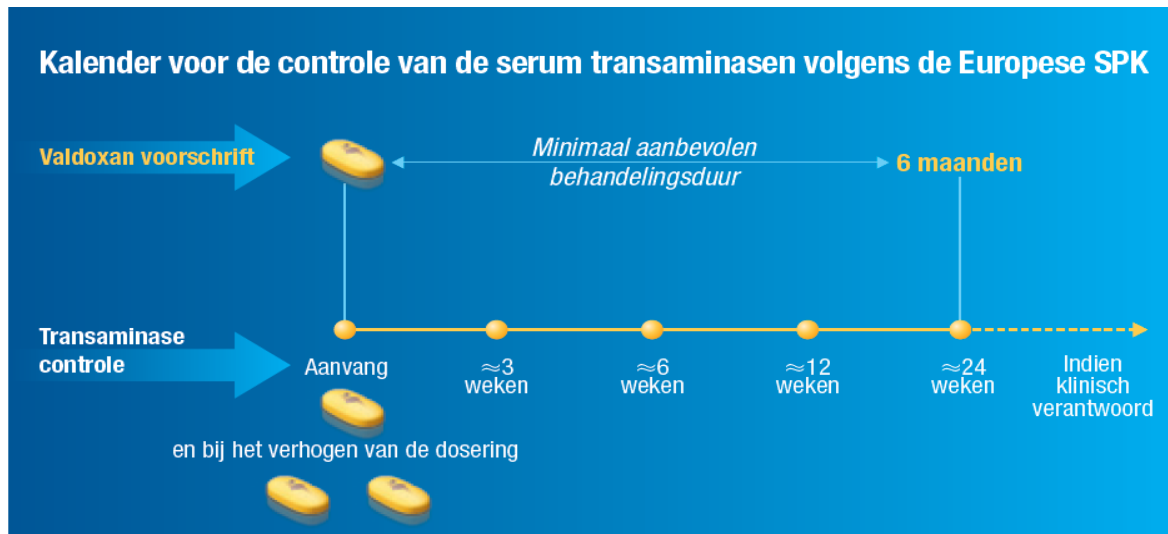
- bij patiënten met **risicofactoren op leverbeschadiging** zoals obesitas/overgewicht/niet-alcoholische leververvetting, diabetes, door alcoholgebruik veroorzaakte stoornis en/of substantieel alcoholgebruik,
- bij patiënten die **gelijktijdig** geneesmiddelen gebruiken die geassocieerd worden met een risico op leverbeschadiging.

- **Controle van de leverfunctietest bij patiënten**

Basislijn leverfunctietesten dienen te worden uitgevoerd bij alle patiënten voordat met de behandeling gestart wordt:

- Behandeling **niet starten bij patiënten met een basislijn waarde voor ALT en/of AST > 3 ULN.**
- Wees voorzichtig bij patiënten met een basislijnwaarde voor ALT en/of AST >ULN en ≤ 3 ULN.

- ***Voorschrijven transaminasetest (ALT/AST) aan uw patiënten***



Bij het verhogen van de dosering, dienen opnieuw leverfunctietests te worden uitgevoerd met dezelfde frequentie als bij het instellen van de behandeling.

Bij elke patiënt die verhoogde serumtransaminasen ontwikkelt, dienen de leverfunctietests binnen 48 uur te worden herhaald.

- ***Gedurende de behandeling***

De behandeling met Valdoxan<sup>®</sup> **onmiddellijk stoppen** als:

- patiënten nieuwe symptomen of klachten krijgen van mogelijke leverbeschadiging (zoals **donkere urine, lichtgekleurde ontlasting, gele huid/ogen, pijn in de rechter bovenbuik, aanhoudende opnieuw-beginnende en ongewone vermoeidheid**).
- de verhoging in **serumtransaminasen 3X ULN is**.

Na staken van de Valdoxan<sup>®</sup> behandeling dienen regelmatig leverfunctietests te worden uitgevoerd tot de serumtransaminasen weer normaal zijn.

**Informeer uw patiënten over het belang:**

- van de controle van de leverfunctie,
- alert te zijn voor de tekenen en symptomen van leverschade.

## Herinnering:

### Wat moet u doen in het geval van:

ALT en/of AST toename $\leq$ 3 ULN	Herhaal de test binnen 48 uur.
ALT en/of AST toename $>$ 3 ULN	Stop onmiddellijk de behandeling, herhaal de bloedtest tot de waarden weer normaal zijn.
Klachten of symptomen van leverbeschadiging*	Stop onmiddellijk de behandeling, herhaal de bloedtest tot de waarden weer normaal zijn.

\*donkere urine, lichtgekleurde ontlasting, gele huid/ogen, pijn in de rechter bovenbuik, aanhoudend opnieuw-beginnende ongewone vermoeidheid.

## *Interactie met potente CYP1A2-remmers*

- Valdoxan® is gecontra-indiceerd bij gelijktijdig gebruik van potente CYP1A2-remmers (bijv. fluvoxamine, ciprofloxacine).
- Agomelatine wordt voornamelijk gemetaboliseerd door cytochroom P450 1A2 (CYP1A2) (90 %) en door CYP2C9/19 (10 %). Geneesmiddelen die een interactie hebben met deze isoenzymen kunnen de biologische beschikbaarheid van agomelatine verlagen of verhogen. Fluvoxamine, een potente CYP1A2- en matige CYP2C9-remmer, remt duidelijk het metabolisme van agomelatine, hetgeen resulteert in een verhoging van blootstelling aan agomelatine.
- In vivo, geeft agomelatine geen inductie van CYP450 isoenzymen. Agomelatine remt noch CYP1A2 in vivo noch de andere CYP450 in vitro. Om deze reden zal Valdoxan® de blootstelling aan door CYP450 omgezette geneesmiddelen naar verwachting niet beïnvloeden.

***Informatie over het educatief materiaal met  
betrekking tot Valdoxan®:***

Servier Benelux heeft een schrijven gestuurd naar alle betrokken artsen die naar verwachting Valdoxan® (agomelatine) zullen voorschrijven, teneinde dat zij over bovenvermelde informatie beschikken.

Aanvullend op deze risicobeperkende maatregelen, dient er een patiënteninformatiebrochure te worden gegeven aan elke patiënt behandeld met Valdoxan®.

Bijkomende exemplaren van beide brochures kunnen telefonisch worden aangevraagd op het nummer 02 529 43 11.

**Melden van bijwerkingen :**

De gezondheidszorgbeoefenaars worden verzocht de bijwerkingen geassocieerd met het gebruik van Valdoxan® te melden aan de afdeling Vigilantie van het FAGG.

Het melden kan online gebeuren via [www.gelefiche.be](http://www.gelefiche.be) of via de “papieren gele fiche” die op verzoek verkrijgbaar is op de website van het FAGG, [www.fagg.be](http://www.fagg.be). De gele fiche kan worden verzonden per post naar het adres Fagg – afdeling Vigilantie - Eurostation II - Victor Hortaplein 40/40 - 1060 Brussel of per fax op het nummer 02/528.40.01, of per email naar : [adversedrugreactions@fagg-afmps.be](mailto:adversedrugreactions@fagg-afmps.be)

Bijwerkingen kunnen tevens gemeld worden aan de dienst Geneesmiddelenbewaking van Servier Benelux op het nummer 02/529.43.11 of per e-mail naar [pharmacovigilance.be@servier.com](mailto:pharmacovigilance.be@servier.com).