

Valdoxan®/Thymanax® (agomelatina)

Información de seguridad para profesionales sanitarios

Recomendaciones sobre cómo realizar el control de la función hepática del paciente

Información sobre prevención de riesgos autorizada por la Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS) Enero 2017

Valdoxan / Thymanax están autorizados para el tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos

Riesgo de hepatotoxicidad

Se han notificado casos de daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática, aumentos de las enzimas hepáticas que sobrepasaban en 10 veces el límite superior del rango normal, hepatitis e ictericia, en pacientes tratados con Valdoxan / Thymanax en el periodo post-comercialización. La mayoría de estos casos aparecieron durante los primeros meses de tratamiento. El patrón de afectación del hígado fue predominantemente hepatocelular con niveles de transaminasas séricas que generalmente volvieron a sus valores normales tras la interrupción del tratamiento.

Recomendaciones para el control de la función hepática

• **El uso de Valdoxan /Thymanax está contraindicado en caso de:**

- **Insuficiencia hepática** (es decir, cirrosis o enfermedad hepática activa).
- **Valores de transaminasas > 3 veces el límite superior normal.**
- **Uso concomitante de inhibidores potentes del CYP1A2** (por ejemplo: fluvoxamina, ciprofloxacino). La agomelatina se metaboliza principalmente por el citocromo P450 1A2 (CYP1A2) (90%) y por el CYP2C9/19 (10%). Los medicamentos que interactúan con estas isoenzimas pueden disminuir o aumentar la biodisponibilidad de la agomelatina. La fluvoxamina, un potente inhibidor del CYP1A2 e inhibidor moderado del CYP2C9, inhibe de manera notable el metabolismo de la agomelatina produciendo un aumento de la exposición a este principio activo.

• **Antes de iniciar el tratamiento**

- Informe a sus pacientes sobre
 - La importancia de controlar la función hepática.
 - Los signos y síntomas de daño hepático.
 - La necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento si aparecen síntomas de daño hepático.

Por favor hágales entrega de la tarjeta de información del paciente adjunta a esta guía para que estén informados sobre estos riesgos.

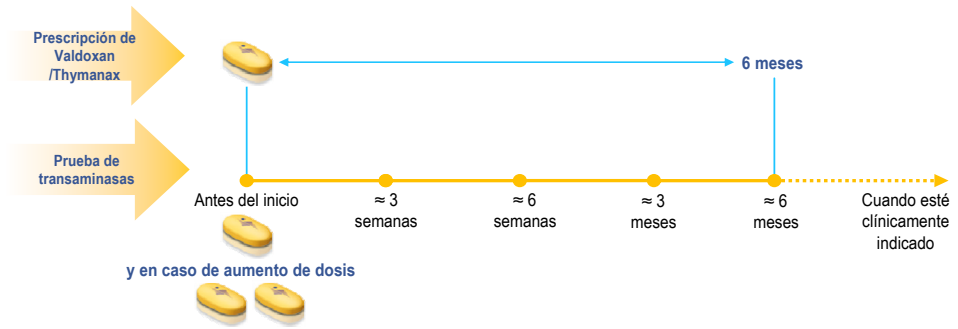
- Recuerde que, en pacientes con factores de riesgo de daño hepático (ejemplo: 1.obesidad/sobrepeso/esteatosis hepática no alcohólica, diabetes 2. trastornos con el consumo de alcohol y/o consumo considerable del mismo y 3. pacientes que reciben medicamentos concomitantes asociados con riesgo de daño hepático), el tratamiento con Valdoxan/Thymanax únicamente deberá prescribirse después de haber realizado una evaluación minuciosa del balance beneficio-riesgo.

➤ **Antes de iniciar el tratamiento se deberán realizar pruebas de función hepática basal a todos los pacientes. En función de los resultados de dichas pruebas:**

- **No deberá iniciarse la administración de agomelatina en pacientes con valores basales de ALT y/o AST > 3 veces el límite superior normal.**
- En los pacientes con valores basales de ALT y/o AST > límite superior normal y ≤ 3 veces el límite superior normal se deberá tener precaución a la hora de administrar el tratamiento.

➤ Se deberá realizar seguimiento de todos los pacientes, antes y durante el tratamiento, especialmente si hay factores de riesgo de daño hepático asociados o existe uso concomitante de medicamentos con potencial riesgo de producir dicho daño.

• ***Frecuencia para la realización de las pruebas de función hepática***



Tal y como se indica en el esquema, las pruebas de función hepática deberán realizarse:

- Antes de iniciar el tratamiento.
- Después de iniciar el tratamiento:
 - tras aproximadamente 3 semanas,
 - tras aproximadamente 6 semanas (final de la fase aguda),
 - tras aproximadamente 12 y 24 semanas (final de la fase de mantenimiento),
 - y posteriormente cuando esté clínicamente indicado.

Además, tenga en cuenta que:

- Cuando se aumente la dosis, se deberán realizar de nuevo pruebas de función hepática con la misma periodicidad que al inicio del tratamiento.
- Cualquier paciente que presente un aumento de transaminasas séricas se le deberán repetir las pruebas de función hepática en las siguientes 48 horas.

• ***Durante el periodo de tratamiento***

El tratamiento con Valdoxan / Thymanax deberá interrumpirse inmediatamente si:

- El paciente desarrolla signos o síntomas sugestivos de daño hepático (tales como, **coluria, acolia, ictericia de piel y/o mucosas, dolor en hipocondrio derecho, fatiga repentina inexplicable y prolongada**).
- El aumento de **transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal**.

Una vez interrumpido el tratamiento con Valdoxan / Thymanax las pruebas de función hepática deberán repetirse hasta que las transaminasas séricas vuelvan a situar sus valores dentro del rango de la normalidad.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se recuerda la importancia de notificar las sospechas de reacciones adversas al Centro Autonómico de Farmacovigilancia correspondiente mediante el sistema de tarjeta amarilla (http://www.aemps.gob.es/vigilancia/medicamentosUsoHumano/docs/dir_serfv.pdf) o a través del formulario electrónico disponible en <https://www.notificaRAM.es>

Recordatorio:

Qué hacer en caso de:

Aumento de ALT y/o AST \leq 3 veces el límite superior normal	Repetir la analítica en las siguientes 48h
Aumento de ALT y/o AST $>$ 3 veces el límite superior normal	Interrumpir el tratamiento inmediatamente , repetir los análisis de sangre hasta la normalización.
Signos y síntomas de daño hepático*	Interrumpir el tratamiento inmediatamente , repetir los análisis de sangre hasta la normalización.

* coluria, acolia, ictericia de piel y/o mucosas, dolor en hipocondrio derecho, fatiga repentina inexplicable y prolongada.

Para una información más detallada, consulte la FT final adjunta.

Esquema de control de función hepática en pacientes tratados con Valdoxan / Thymanax

Nombre del paciente: _____

Fecha de inicio: _____

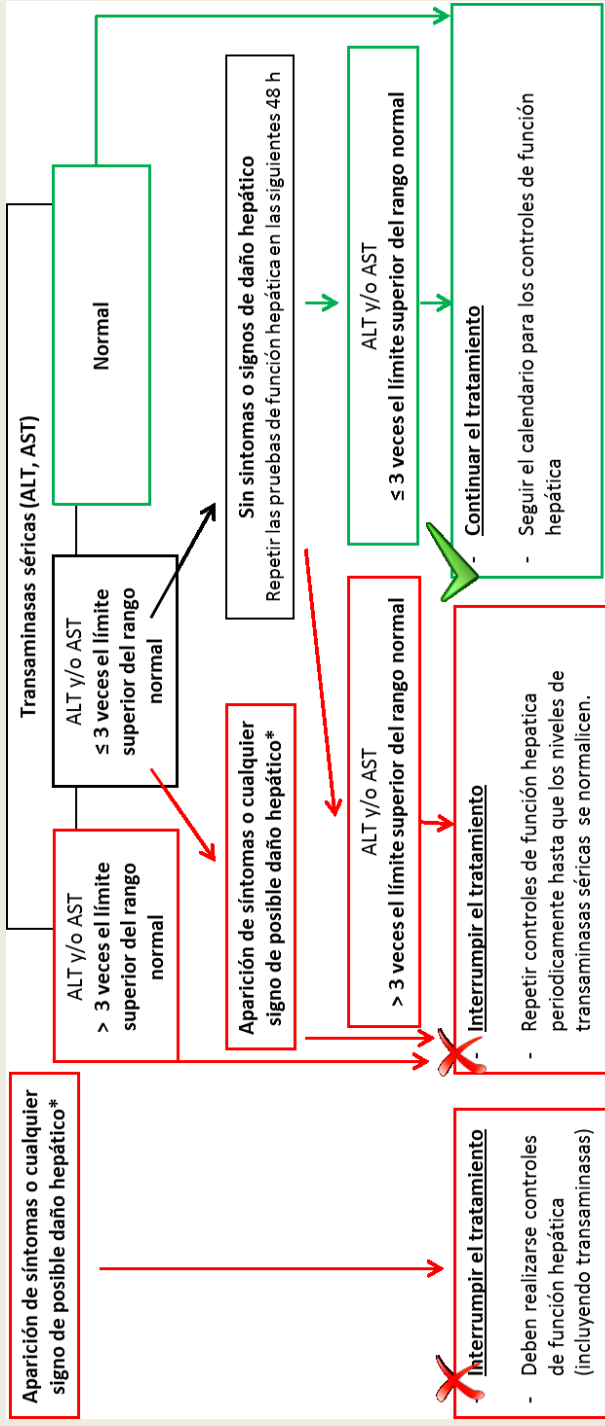
Valdoxan / Thymanax 25 mg

- | | | | |
|--|------------------------------|--|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Antes del inicio con 25mg | ALTU/L
ASTU/L | <input type="checkbox"/> Inicio con 50mg | ALTU/L
ASTU/L |
| <input type="checkbox"/> Semana 3 | ALTU/L
ASTU/L | <input type="checkbox"/> Semana 3 | ALTU/L
ASTU/L |
| <input type="checkbox"/> Semana 6 | ALTU/L
ASTU/L | <input type="checkbox"/> Semana 6 | ALTU/L
ASTU/L |
| <input type="checkbox"/> Semana 12 | ALTU/L
ASTU/L | <input type="checkbox"/> Semana 12 | ALTU/L
ASTU/L |
| <input type="checkbox"/> Semana 24 | ALTU/L
ASTU/L | <input type="checkbox"/> Semana 24 | ALTU/L
ASTU/L |

En caso de aumento de dosis a **50 mg**, reiniciar el esquema de control

Realice un control en cualquier momento si está clínicamente justificado.

Esquema de control de función hepática en pacientes tratados con Valdoxan / Thymanax



Esquema de control de función hepática en pacientes tratados con Valdoxan / Thymanax

Nombre del paciente: _____

Fecha de inicio: _____

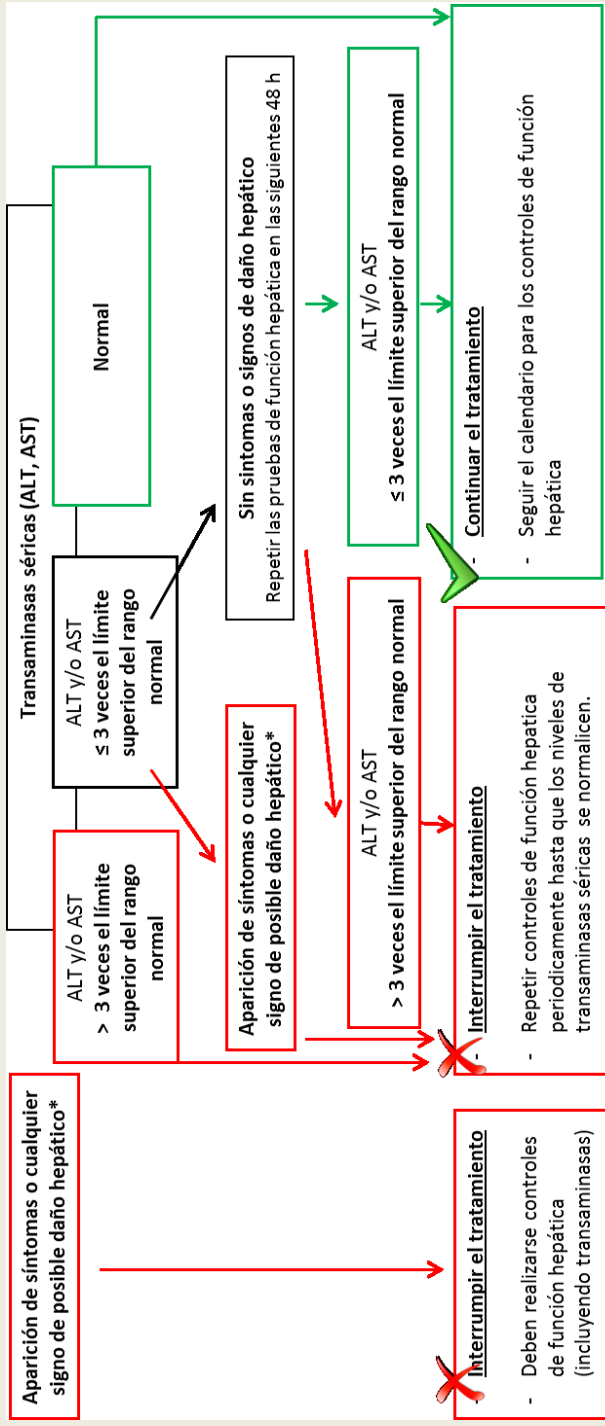
Valdoxan / Thymanax 25 mg

- | | | | |
|--|------------------------------|--|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Antes del inicio con 25mg | ALTU/L
ASTU/L | <input type="checkbox"/> Inicio con 50mg | ALTU/L
ASTU/L |
| <input type="checkbox"/> Semana 3 | ALTU/L
ASTU/L | <input type="checkbox"/> Semana 3 | ALTU/L
ASTU/L |
| <input type="checkbox"/> Semana 6 | ALTU/L
ASTU/L | <input type="checkbox"/> Semana 6 | ALTU/L
ASTU/L |
| <input type="checkbox"/> Semana 12 | ALTU/L
ASTU/L | <input type="checkbox"/> Semana 12 | ALTU/L
ASTU/L |
| <input type="checkbox"/> Semana 24 | ALTU/L
ASTU/L | <input type="checkbox"/> Semana 24 | ALTU/L
ASTU/L |

En caso de aumento de dosis a **50 mg**, reiniciar el esquema de control

Realice un control en cualquier momento si está clínicamente justificado.

Esquema de control de función hepática en pacientes tratados con Valdoxan / Thymanax



* Tales como coluria, acolia, ictericia de piel y mucosas, dolor en hipocondrio derecho, fatiga repentina inexplicable y prolongada

Esquema de control de función hepática en pacientes tratados con Valdoxan / Thymanax

Nombre del paciente: _____

Fecha de inicio: _____

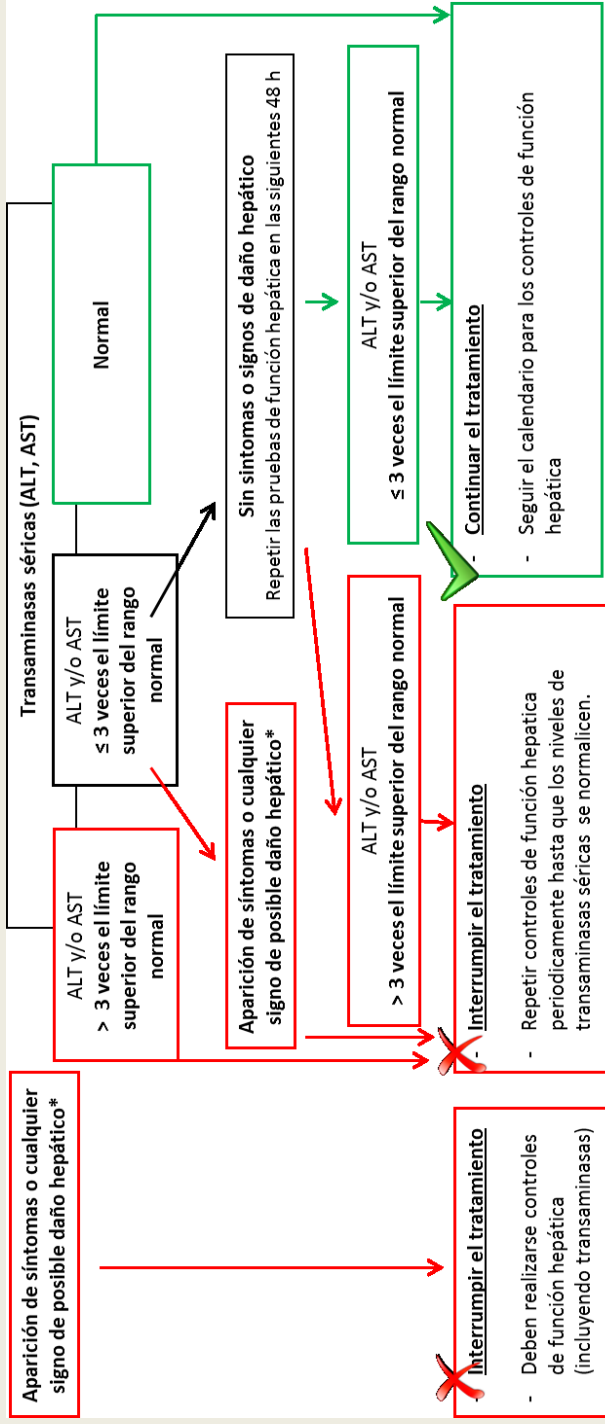
Valdoxan / Thymanax 25 mg

- | | | | |
|--|------------------------------|--|------------------------------|
| <input type="checkbox"/> Antes del inicio con 25mg | ALTU/L
ASTU/L | <input type="checkbox"/> Inicio con 50mg | ALTU/L
ASTU/L |
| <input type="checkbox"/> Semana 3 | ALTU/L
ASTU/L | <input type="checkbox"/> Semana 3 | ALTU/L
ASTU/L |
| <input type="checkbox"/> Semana 6 | ALTU/L
ASTU/L | <input type="checkbox"/> Semana 6 | ALTU/L
ASTU/L |
| <input type="checkbox"/> Semana 12 | ALTU/L
ASTU/L | <input type="checkbox"/> Semana 12 | ALTU/L
ASTU/L |
| <input type="checkbox"/> Semana 24 | ALTU/L
ASTU/L | <input type="checkbox"/> Semana 24 | ALTU/L
ASTU/L |

En caso de aumento de dosis a **50 mg**, reiniciar el esquema de control

Realice un control en cualquier momento si está clínicamente justificado.

Esquema de control de función hepática en pacientes tratados con Valdoxan / Thymanax



* Tales como coluria, acolia, ictericia de piel y mucosas, dolor en hipocondrio derecho, fatiga repentina inexplicable y prolongada

