

**Comunicare directă către profesioniștii din domeniul sănătății  
referitoare la riscul de hepatotoxicitate al agomelatinei  
(substanța activă din medicamentele Valdoxan și Thymanax)**

Stimate profesionist din domeniul sănătății,

Prin intermediul acestei scrisori, vă aducem la cunoștință faptul că au fost raportate noi cazuri grave de hepatotoxicitate asociate cu utilizarea agomelatinei (medicamentele Valdoxan și Thymanax) și vă reamintim importanța monitorizării funcției hepatice la pacienții tratați cu agomelatină.

**Rezumat**

- **De la punerea sa pe piață în 2009, au fost raportate câteva cazuri grave de hepatotoxicitate asociate cu utilizarea agomelatinei (medicamentele Valdoxan și Thymanax). Aceste cazuri includ șase raportări de insuficiență hepatică.**
- **Medicilor prescriptori li se reamintește necesitatea efectuării de teste pentru evaluarea funcției hepatice tuturor pacienților care primesc agomelatină:**
  - **la inițierea tratamentului**
  - **periodic, după aproximativ trei săptămâni, șase săptămâni (sfârșitul perioadei acute), douăsprezece săptămâni, douăzeci și patru de săptămâni (sfârșitul perioadei de întreținere) și ulterior**
  - **la creșterea dozei de agomelatină, la aceleași intervale de timp ca în cazul inițierii**
  - **de câte ori este indicat din punct de vedere clinic**
- **La fiecare pacient cu valori crescute ale transaminazelor serice trebuie repetată testarea funcției hepatice în decurs de 48 ore.**
- **Tratamentul cu agomelatină trebuie întrerupt imediat atunci când creșterea transaminazelor serice depășește de 3 ori limita superioară a valorilor normale sau dacă pacienții prezintă simptome sau semne ale unei posibile afectări hepatice, cum ar fi: urină hipercromă, scaune decolorate, icter cutanat/al conjunctivelor, durere la nivelul cadranelor abdominal superior drept, fatigabilitate nou-apărută susținută și inexplicabilă.**

- **Informați-vă pacienții despre simptomele unei posibile afectări hepatice și sfătuiți-i să întrerupă imediat tratamentul cu agomelatină și să solicite urgent ajutor medical dacă apar aceste simptome.**
- **Se recomandă precauție la administrarea agomelatinei pacienților cu valori crescute ale transaminazelor anterior începerii tratamentului sau pacienților cu factori de risc pentru afectare hepatică de exemplu: pacienți obezi/supraponderali/cu steatoză hepatică non-alcoolică, pacienți care consumă cantități excesive de alcool etilic sau care sunt tratați concomitent cu medicamente asociate cu riscul de afectare hepatică, pacienți cu diabet zaharat.**

Informațiile din această comunicare au fost stabilite de comun acord cu Agenția Europeană a Medicamentului (EMA) și cu Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale (ANMDDM).

Informațiile despre produs au fost actualizate conform acestor modificări.

#### **Informații suplimentare privind siguranța**

Agomelatina (Valdoxan/Thymanax) este autorizată pentru tratamentul episoadelor depresive majore la adulți.

Riscul de creștere a transaminazelor la pacienții care primesc agomelatină a fost cunoscut de la autorizarea de punere pe piață, în februarie 2009. La pacienții tratați cu Valdoxan/Thymanax, după punerea pe piață, au fost raportate cazuri de afectare hepatică, inclusiv insuficiență hepatică, creșteri ale enzimelor hepatice cu mai mult de 10 ori peste limita superioară a valorilor normale, hepatită și icter. Majoritatea acestor anomalii au apărut pe parcursul primei luni de tratament. Afectarea hepatică a fost predominant de tip hepatocelular. De obicei, când tratamentul cu agomelatină a fost întrerupt, transaminazele serice au revenit la valorile normale.

Comitetul pentru Medicamente de Uz Uman (Committee on Medicinal Products for Human Use = CHMP) al EMA a analizat toate datele disponibile din studiile clinice și din experiența de după punerea pe piață referitoare la asocierea dintre creșterea transaminazelor și utilizarea agomelatinei. Analiza a arătat că, în studiile clinice, creșterea transaminazelor (>3 ori limita superioară a valorilor normale) a fost observată la pacienții tratați cu agomelatină, mai ales la cei care primeau doza de 50 mg (2,5% comparativ cu 1,4 % dintre pacienții care primeau doza de 25 mg). În practica clinică, o parte dintre pacienții tratați au manifestat reacții hepatice ca urmare a creșterii dozei.

CHMP a decis că informațiile despre agomelatină trebuie consolidate prin includerea de noi atenționări, monitorizarea suplimentară a testelor de evaluare hepatică la creșterea dozei și o reamintire a atenționărilor existente referitoare la funcția hepatică, așa cum este detaliat mai sus. Medicilor prescriptori li se reamintește, de asemenea, că utilizarea

agomelatinei este contraindicată la pacienții cu insuficiență hepatică, de exemplu ciroză sau boală hepatică activă.

### **Apel la raportarea reacțiilor adverse suspectate**

Profesioniștii din domeniul sănătății trebuie să raporteze orice reacții adverse suspectate, asociate cu administrarea medicamentelor Valdoxan și Thymanax, 25 mg, comprimate filmate, în conformitate cu sistemul național de raportare spontană, prin intermediul „Fișei pentru raportarea spontană a reacțiilor adverse la medicamente”, disponibile pe pagina web a ANMDM/Medicamente de uz uman/Raportează o reacție adversă, prin fax către:

Centrul Național de Farmacovigilență  
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1  
011478 București  
România  
Fax: 021 316 34 97  
[www.anm.ro](http://www.anm.ro)

Reacțiile adverse suspectate pot fi raportate și către reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață, compania SERVIER PHARMA SRL, la următoarele date de contact:

SERVIER PHARMA SRL  
S-Park  
Str. Tipografilor nr. 11-15, corp A1, etaj 3  
Sector 1, București  
Tel: 021 528 52 84  
Fax: 021 529 58 09

### **Informații suplimentare**

Pentru întrebări sau informații suplimentare referitoare la această comunicare, vă rugăm să contactați Departamentul de Informații Medicale al companiei SERVIER PHARMA SRL, la următoarele date de contact:

SERVIER PHARMA SRL  
S-Park  
Str. Tipografilor nr. 11-15, corp A1, etaj 3  
Sector 1, București  
Tel: 021 528 52 80  
Fax: 021 528 52 81