

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE CONCORDATA CON LE AUTORITÀ
REGOLATORIE EUROPEE E L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

14 Ottobre 2013

**Agomelatina (Valdoxan/Thymanax)
Nuova controindicazione all'uso e richiamo all'importanza
del monitoraggio della funzionalità epatica**

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

questa lettera la informa in merito ai casi di epatotossicità grave correlati all'uso di agomelatina e sottolinea l'importanza del monitoraggio della funzionalità epatica. Questa lettera è inviata come promemoria e la informa delle nuove raccomandazioni per agomelatina (Valdoxan/Thymanax), poiché sono stati riportati ulteriori casi di gravi reazioni avverse epatiche.

Sommario

- **In pazienti trattati con agomelatina sono stati riportati casi di danno epatico, inclusa insufficienza epatica con esito fatale o trapianto di fegato in pazienti con fattori di rischio per danno epatico.**
- **Agomelatina è controindicata in pazienti con livelli di transaminasi sieriche che superano di 3 volte il limite superiore della norma.**
- **Si ricorda ai medici prescrittori di far effettuare i test di funzionalità epatica a tutti i pazienti in trattamento con agomelatina e di interrompere il trattamento con agomelatina se un paziente presenta sintomi o segni di danno epatico.**
- **I pazienti devono essere informati dei sintomi di un potenziale danno epatico, e devono essere avvisati di sospendere immediatamente l'assunzione di agomelatina e di rivolgersi con urgenza a un medico, se compaiono tali sintomi**

Paziente anziano ≥ 75 anni:

- **L'efficacia e la sicurezza di agomelatina (25-50 mg/die) sono state dimostrate nei pazienti anziani con depressione (< 75 anni). Non è stata dimostrata un'efficacia significativa in pazienti di età ≥ 75 anni. Pertanto agomelatina non deve essere utilizzata in pazienti di età uguale o superiore a 75 anni.**

L'informazione contenuta in questa comunicazione è stata concordata con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA).

Ulteriori informazioni sulla sicurezza

Agomelatina (Valdoxan/Thymanax) è un medicinale autorizzato per il trattamento degli episodi di depressione maggiore nei pazienti adulti.

Il rischio di aumento delle transaminasi nei pazienti che assumono agomelatina è noto fin dall'autorizzazione all'immissione in commercio del febbraio 2009. Nell'esperienza post-marketing sono stati riportati in pazienti trattati con Valdoxan/Thymanax, casi di danno epatico, inclusi insufficienza epatica (alcuni casi

con esito fatale o trapianto di fegato in pazienti con fattori di rischio di danno epatico), aumento degli enzimi epatici di 10 volte superiore al limite superiore del valore normale, epatite e ittero. La maggior parte di queste alterazioni si è verificata durante i primi mesi di trattamento. Il tipo di danno epatico è prevalentemente di natura epatocellulare. Le transaminasi sieriche sono solitamente tornate a livelli normali con l'interruzione del trattamento con agomelatina.

Una revisione dei dati degli studi clinici ha mostrato che l'aumento delle transaminasi (> 3 volte il limite superiore del valore normale) è stato osservato in pazienti trattati con agomelatina, in particolar modo nei pazienti che ricevevano una dose di 50 mg (il 2,5% rispetto al 1,4% di quelli trattati con 25 mg). Alcuni pazienti trattati nella pratica clinica quotidiana hanno presentato reazioni epatiche a seguito di un aumento del dosaggio.

Poiché dall'analisi dei casi risulta che le raccomandazioni contenute nelle informazioni del prodotto non sono state strettamente seguite (monitoraggio della funzionalità epatica, fattori di rischio per danno epatico), l'Agenzia Europea dei Medicinali ha concluso che i benefici di agomelatina superano i rischi se si introducono ulteriori misure atte a minimizzare i rischi. Conseguentemente, le informazioni del prodotto devono essere rafforzate inserendo la controindicazione al medicinale nei pazienti che presentano transaminasi superiori di 3 volte il limite superiore del valore normale; inoltre, è necessario ricordare ai medici prescrittori le avvertenze esistenti, sopra descritte, relative alla funzionalità epatica. E' inoltre necessario ricordare ai medici prescrittori di far effettuare i test di funzionalità epatica in tutti i pazienti che assumono agomelatina:

- all'inizio del trattamento,
- dopo 3 settimane e 6 settimane (fine della fase acuta), e dopo 12 settimane e 24 settimane (fine della fase di mantenimento),
- agli stessi intervalli di tempo sopra descritti quando si aumenta il dosaggio di agomelatina,
- quando clinicamente indicato.

Qualunque paziente che presenti un aumento delle transaminasi sieriche deve ripetere i test di funzionalità epatica entro 48 ore.

Si ricorda, inoltre, ai medici prescrittori che agomelatina è controindicata nei pazienti affetti da compromissione della funzionalità epatica, ad esempio cirrosi o epatopatia in atto.

Infine, considerando la mancanza di un beneficio significativo nei pazienti molto anziani (≥ 75 anni) e la vulnerabilità di questa popolazione, agomelatina non deve essere usata in pazienti di età uguale o superiore a 75 anni.

Invito alla segnalazione

Ai medici e agli altri operatori sanitari è richiesto di segnalare al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza (indirizzo: <http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/responsabili>) qualsiasi sospetta reazione avversa associata ai medicinali. Il Responsabile di farmacovigilanza provvederà ad inserire le segnalazioni nella banca dati della Rete Nazionale di Farmacovigilanza, tramite il sistema nazionale di segnalazione.

L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti gli Operatori Sanitari l'importanza della segnalazione delle sospette reazioni avverse da farmaci, quale strumento indispensabile per confermare un rapporto beneficio/rischio favorevole nelle reali condizioni di impiego.

La presente Nota Informativa viene anche pubblicata sul sito dell'AIFA (www.agenziafarmaco.it) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.