

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valdoxan 25 mg compresse rivestite con film.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di agomelatina.

Eccipiente con effetti noti

Ogni compressa rivestita con film contiene 61,8 mg di lattosio (come monoidrato).

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Compressa rivestita con film (compressa).

Compressa rivestita con film giallo-arancio, oblunga, lunga 9,5 mm, larga 5,1 mm, con il logo dell'azienda impresso in blu su un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Valdoxan è indicato per il trattamento degli episodi di depressione maggiore negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Posologia

La dose raccomandata è 25 mg una volta al giorno per via orale da assumere prima di coricarsi. Dopo due settimane di trattamento, se non vi è un miglioramento dei sintomi, la dose può essere aumentata a 50 mg una volta al giorno, ovvero due compresse da 25 mg in un'unica assunzione, prese la sera prima di coricarsi.

La decisione di aumentare la dose deve essere valutata alla luce di un rischio più alto di aumento delle transaminasi. Ogni incremento della dose a 50 mg deve essere fatto sulla base del rapporto beneficio/rischio del singolo paziente, rispettando uno stretto controllo dei test della funzionalità epatica.

I test della funzionalità epatica devono essere effettuati in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento. Il trattamento non deve essere iniziato se le transaminasi superano di 3 volte il limite superiore della norma (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Durante il trattamento le transaminasi devono essere monitorate periodicamente dopo circa tre settimane, sei settimane (fine della fase acuta), dodici e ventiquattro settimane (fine della fase di mantenimento) e, in seguito, quando clinicamente indicato (vedere anche paragrafo 4.4). Il trattamento deve essere interrotto se le transaminasi superano di 3 volte il limite superiore della norma (vedere paragrafi 4.3 e 4.4).

Quando si aumenta il dosaggio, i test di funzionalità epatica devono essere nuovamente eseguiti con la stessa frequenza dell'inizio del trattamento.

Durata del trattamento

I pazienti depressi devono essere trattati per un periodo sufficiente di almeno 6 mesi per assicurarsi che non presentino più sintomi.

Cambiamento della terapia da un antidepressivo SSRI/SNRI ad agomelatina

I pazienti possono presentare sintomi da sospensione dopo l'interruzione di un antidepressivo SSRI/SNRI.

Per le modalità di interruzione del trattamento, al fine di evitare i sintomi da sospensione, si deve consultare il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto del SSRI/SNRI con cui il paziente è in trattamento. Agomelatina può essere iniziata immediatamente mentre si riduce il dosaggio del SSRI/SNRI (vedere paragrafo 5.1).

Interruzione del trattamento

In caso di interruzione del trattamento non è necessaria una riduzione progressiva della dose.

Popolazioni particolari

Anziani

L'efficacia e la sicurezza di agomelatina (dose da 25 a 50 mg/die) sono state dimostrate nei pazienti anziani depressi (di età < 75 anni). Non vi sono effetti documentati in pazienti di età ≥ 75 anni. Pertanto agomelatina non deve essere usata da pazienti in questo gruppo di età (vedere paragrafi 4.4 e 5.1). Non è richiesto nessun adattamento della dose in relazione all'età (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti con compromissione renale

Non sono state osservate variazioni rilevanti nei parametri di farmacocinetica di agomelatina nei pazienti con compromissione renale grave. Tuttavia, sono disponibili soltanto limitati dati clinici sull'uso di agomelatina in pazienti depressi con compromissione renale grave o moderata affetti da episodi di depressione maggiore. Pertanto, agomelatina deve essere prescritta con cautela a questi pazienti.

Pazienti con compromissione epatica

Agomelatina è controindicata nei pazienti con compromissione epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di agomelatina nei bambini di età uguale o superiore ai 2 anni per il trattamento degli episodi di depressione maggiore non sono state ancora stabilite.

Non ci sono dati disponibili (vedere paragrafo 4.4).

Non esiste alcuna indicazione per un uso specifico di agomelatina dalla nascita ai 2 anni per il trattamento degli episodi di depressione maggiore.

Modo di somministrazione

Per uso orale.

Le compresse rivestite con film di Valdoxan possono essere assunte con o senza cibo.

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Compromissione epatica (ad esempio, cirrosi o epatopatia in atto) (vedere paragrafi 4.2 e 4.4) o transaminasi che superano di 3 volte il limite superiore della norma (vedere paragrafi 4.2 e 4.4).

Uso concomitante di potenti inibitori del CYP1A2 (ad esempio fluvoxamina, ciprofloxacina) (vedere paragrafo 4.5).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Monitoraggio della funzionalità epatica

In pazienti trattati con agomelatina sono stati riportati, nell'esperienza post-marketing, casi di danno epatico, inclusi insufficienza epatica (sono stati riportati eccezionalmente alcuni casi con esito fatale o trapianto di fegato in pazienti con fattori di rischio epatico) e aumenti degli enzimi epatici di 10 volte

superiori al limite superiore di normalità, epatite e ittero (vedere paragrafo 4.8). La maggior parte di essi si sono verificati durante i primi mesi di trattamento. Il tipo di danno epatico è essenzialmente epatocellulare con un aumento delle transaminasi sieriche, che solitamente ritornano a livelli normali a seguito della sospensione di agomelatina.

Si deve prestare cautela prima di iniziare il trattamento e deve essere effettuata una stretta sorveglianza durante l'intero periodo di trattamento in tutti i pazienti, specialmente se sono presenti fattori di rischio di danno epatico o se sono somministrati contemporaneamente medicinali associati a rischio di danno epatico.

Prima di iniziare il trattamento

Nei pazienti con fattori di rischio di danno epatico come ad esempio:

- obesità/sovrappeso/steatosi epatica non alcolica, diabete
- disturbo da consumo di alcol e/o notevole assunzione di alcolici

e nei pazienti che ricevono trattamenti concomitanti con medicinali associati al rischio di danno epatico il trattamento con Valdoxan deve essere prescritto solo dopo un'attenta valutazione dei benefici e dei rischi.

Test di funzionalità epatica al basale devono essere effettuati in tutti i pazienti ed il trattamento non deve essere iniziato in pazienti con valori basali di ALT e/o AST > 3 volte il limite superiore della norma (vedere paragrafo 4.3).

Si deve usare cautela quando Valdoxan è somministrato a pazienti che presentano transaminasi elevate prima del trattamento (> del limite superiore del range normale e ≤ 3 volte il limite superiore del range normale).

• Frequenza dei test di funzionalità epatica

- Prima dell'inizio del trattamento
- e poi:
 - dopo circa 3 settimane
 - dopo circa 6 settimane (fine della fase acuta)
 - dopo circa 12 e 24 settimane (fine della fase di mantenimento)
 - e in seguito quando clinicamente indicato.
- All'aumento del dosaggio, i test di funzionalità epatica devono essere nuovamente eseguiti con la stessa frequenza dell'inizio del trattamento.

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

Durante il periodo di trattamento

Il trattamento con Valdoxan deve essere interrotto immediatamente se:

- il paziente sviluppa sintomi o segni di potenziale danno epatico (come ad esempio urine scure, feci di colore chiaro, ingiallimento della pelle/occhi, dolore nella regione superiore destra dell'addome, senso di prolungata e inspiegabile stanchezza di nuova insorgenza.
- l'aumento delle transaminasi sieriche supera di 3 volte il limite superiore della norma.

A seguito dell'interruzione della terapia con Valdoxan, i test di funzionalità epatica devono essere ripetuti fino a che i livelli di transaminasi sieriche rientrino nella norma.

Uso nella popolazione pediatrica

Valdoxan non è raccomandato nel trattamento della depressione in pazienti di età inferiore ai 18 anni in quanto la sicurezza e l'efficacia di Valdoxan non sono state valutate in questo gruppo di età. In studi clinici su bambini e adolescenti trattati con altri antidepressivi sono stati osservati più frequentemente rispetto a quelli trattati con placebo comportamenti suicidari (tentativo di suicidio e ideazione suicidaria), ed atteggiamento ostile (soprattutto comportamento aggressivo, oppositivo e ira) (vedere paragrafo 4.2).

Pazienti anziani

Non vi sono effetti documentati di agomelatina in pazienti di età ≥ 75 anni, pertanto agomelatina non deve essere utilizzata in pazienti appartenenti a questa fascia di età (vedere anche paragrafi 4.2 e 5.1).

Uso in pazienti anziani affetti da demenza

Valdoxan non deve essere usato per il trattamento di episodi di depressione maggiore in pazienti anziani affetti da demenza, poiché in questi pazienti la sicurezza e l'efficacia di Valdoxan non sono state valutate.

Disturbo bipolare/mania/ipomania

Valdoxan deve essere utilizzato con cautela in pazienti con una anamnesi di disturbo bipolare, mania o ipomania e deve essere interrotto se un paziente sviluppa sintomi maniacali (vedere paragrafo 4.8).

Suicidio/ideazione suicidaria

La depressione è associata ad aumentato rischio di pensieri suicidari, autolesionismo e suicidio (eventi correlati al suicidio). Tale rischio persiste fino a che non si verifica una remissione significativa. Poiché possono non verificarsi miglioramenti durante le prime settimane di trattamento o in quelle successive, i pazienti devono essere attentamente controllati fino ad avvenuto miglioramento. E' esperienza clinica generale che il rischio di suicidio può aumentare nelle prime fasi del processo di guarigione.

Pazienti con anamnesi di eventi correlati al suicidio, o che manifestano un grado significativo di ideazione suicidaria prima dell'inizio del trattamento, sono noti per essere a rischio più elevato di ideazione suicidaria o tentativi di suicidio, e devono essere attentamente controllati durante il trattamento. Una metanalisi degli studi clinici condotti con medicinali antidepressivi in confronto con placebo nella terapia di disturbi psichiatrici, ha mostrato un aumento del rischio di comportamento suicidario nei pazienti di età inferiore a 25 anni trattati con antidepressivi rispetto al placebo. Il trattamento deve essere associato ad una stretta sorveglianza dei pazienti, in particolare quelli ad alto rischio, specialmente nelle fasi iniziali del trattamento e dopo cambiamenti di dose. I pazienti (e chi si prende cura di loro) devono essere avvertiti della necessità di controllare qualsiasi peggioramento del quadro clinico, comportamenti o pensieri suicidari e insoliti cambiamenti nel comportamento e di consultare immediatamente un medico qualora questi sintomi si manifestino.

Associazione con inibitori del CYP1A2 (vedere paragrafi 4.3 e 4.5)

Occorre prestare cautela quando si prescrive Valdoxan con moderati inibitori del CYP1A2 (ad esempio, propranololo, enoxacina) che possono comportare un aumento dell'esposizione all'agomelatina.

Intolleranza al lattosio

Valdoxan contiene lattosio. Pazienti con rari problemi ereditari di intolleranza al galattosio, di deficienza totale di lattasi o malassorbimento di glucosio-galattosio, non devono assumere questo medicinale.

Livelli di sodio

Valdoxan contiene meno di 1 mmole di sodio (23 mg) per compressa, quindi è sostanzialmente "privo di sodio".

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Potenziali interazioni con agomelatina

Agomelatina viene metabolizzata principalmente dal citocromo P450 1A2 (CYP1A2) (90%) e dal CYP2C9/19 (10%). Medicinali che interagiscono con questi isoenzimi possono ridurre o aumentare la biodisponibilità dell'agomelatina.

Fluvoxamina, un potente inibitore del CYP1A2 e moderato inibitore del CYP2C9, inibisce marcatamente il metabolismo di agomelatina, dando luogo ad un incremento di 60 volte (range 12-412) della esposizione ad agomelatina.

Pertanto è controindicata la co-somministrazione di Valdoxan con potenti inibitori di CYP1A2 (ad esempio, fluvoxamina, ciprofloxacina).

L'associazione di agomelatina con estrogeni (moderati inibitori del CYP1A2) comporta un aumento di diverse volte dell'esposizione ad agomelatina. Anche se non sono state riscontrate evidenze specifiche collegate alla sicurezza del medicinale negli 800 pazienti trattati in associazione con estrogeni, occorre prestare cautela quando si prescrive agomelatina con altri moderati inibitori del CYP1A2 (ad esempio, propranololo, enoxacina) fino a che non sarà acquisita una maggiore esperienza (vedere paragrafo 4.4).

La rifampicina, un induttore di tutti e tre i citocromi coinvolti nel metabolismo di agomelatina, può diminuire la biodisponibilità di agomelatina.

Il fumo induce il CYP1A2 ed è stato dimostrato, che riduce la biodisponibilità di agomelatina, soprattutto nei fumatori accaniti (≥ 15 sigarette / die) (vedere paragrafo 5.2).

Possibili interazioni di agomelatina con altri medicinali

In vivo, agomelatina non induce gli isoenzimi CYP450. Agomelatina non inibisce né il CYP1A2 *in vivo*, né il CYP450 *in vitro*. Pertanto, agomelatina non modifica l'esposizione a medicinali metabolizzati dal CYP450.

Interazioni con altri medicinali

Negli studi clinici di fase I non sono state osservate interazioni farmacocinetiche o farmacodinamiche con medicinali che potrebbero essere prescritti in concomitanza con Valdoxan nella popolazione target, quali benzodiazepine, litio, paroxetina, fluconazolo e teofillina.

Alcol

La combinazione di agomelatina con alcol non è raccomandata.

Terapia elettroconvulsivante (ECT)

Non vi è esperienza sull'uso combinato di agomelatina con ECT. Gli studi su animali non hanno mostrato proprietà proconvulsivanti (vedere paragrafo 5.3). Pertanto si considerano improbabili conseguenze cliniche di ECT effettuata contemporaneamente con agomelatina.

Popolazione pediatrica

Sono stati effettuati studi di interazione solo negli adulti.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Gravidanza

I dati relativi all'utilizzo di agomelatina in donne in gravidanza non esistono o sono in numero limitato (meno di 300 gravidanze esposte). Gli studi su animali non indicano effetti dannosi diretti o indiretti su gravidanza, sviluppo embrionale/fetale, parto o sviluppo post-natale (vedere paragrafo 5.3). A scopo precauzionale, è preferibile evitare l'uso di Valdoxan durante la gravidanza.

Allattamento

Non è noto se agomelatina/metaboliti siano escreti nel latte materno. Dati farmacodinamici/tossicologici disponibili in animali hanno mostrato l'escrezione di agomelatina/metaboliti nel latte (vedere paragrafo 5.3). Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso. Deve essere presa la decisione se interrompere l'allattamento o interrompere la terapia/astenersi dalla terapia con Valdoxan tenendo in considerazione il beneficio dell'allattamento per il bambino e il beneficio della terapia per la donna.

Fertilità

Studi sulla riproduzione nel ratto e nel coniglio non hanno mostrato effetti dell'agomelatina sulla fertilità (vedere paragrafo 5.3).

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Agomelatina altera lievemente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. Considerando che i capogiri e la sonnolenza sono reazioni avverse comuni, i pazienti devono essere avvertiti di prestare attenzione alla loro capacità di guidare o di utilizzare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse sono state solitamente lievi o moderate e si sono verificate durante le prime due settimane di trattamento. Le reazioni avverse più comuni sono state mal di testa, nausea e capogiri. Queste reazioni avverse sono state solitamente transitorie e generalmente non hanno portato all'interruzione della terapia.

Tabella delle reazioni avverse

La seguente tabella riporta le reazioni avverse riscontrate negli studi clinici controllati con placebo e con controllo attivo.

Le reazioni avverse sono elencate di seguito usando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$); non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). Le frequenze non sono state corrette per il placebo.

Classificazione sistemica organica	Frequenza	Termine di riferimento
Disturbi psichiatrici	Comune	Ansia Sogni anormali*
	Non comune	Pensieri o comportamenti suicidari (vedere paragrafo 4.4) Agitazione e sintomi correlati* (come irritabilità e irrequietezza) Aggressività* Incubi* Mania/ipomania*. Questi sintomi possono essere imputabili anche alla patologia di base (vedere paragrafo 4.4). Stato confusionale*
Patologie del sistema nervoso	Raro	Allucinazioni*
	Molto comune Comune	Mal di testa Capogiro Sonnolenza
	Non comune	Insonnia Emicrania

		Parestesia
		Sindrome delle gambe senza riposo*
	Raro	Acatisia
Patologie dell'occhio	Non comune	Visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito*
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea
		Diarrea
		Costipazione
		Dolore addominale
		Vomito*
Patologie epatobiliari	Comune	Aumento di ALT e/o AST (negli studi clinici è stato osservato un aumento >3 volte il limite superiore del range di normalità di ALT e/o AST nel 1,2% dei pazienti trattati con agomelatina 25 mg/die e nel 2,6% dei pazienti trattati con agomelatina 50 mg/die versus lo 0,5% di quelli trattati con placebo).
	Non comune	Aumento delle gamma-glutamilttransferasi* (GGT) (>3 volte il limite superiore del range di normalità)
	Raro	Epatite
		Aumento della fosfatasi alcalina* (>3 volte il limite superiore del range di normalità)
		Compromissione epatica*(1)
		Ittero*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Iperidrosi
		Eczema
		Prurito*
		Orticaria*
	Raro	Rash eritematoso
		Edema facciale e angioedema*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Dolore alla schiena
Patologie renali e urinarie	Raro	Ritenzione urinaria*
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Affaticamento
Esami diagnostici	Comune	Aumento di peso*
	Non comune	Diminuzione di peso*

*Frequenza stimata sulla base degli studi clinici per le reazioni avverse riportate da segnalazioni spontanee

(1) Sono stati riportati eccezionalmente alcuni casi con esito fatale o trapianto di fegato in pazienti con fattori di rischio epatico

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Sintomi

L'esperienza relativa al sovradosaggio di agomelatina è limitata. L'esperienza con agomelatina in sovradosaggio ha riportato epigastralgia, sonnolenza, affaticamento, agitazione, ansia, tensione, vertigini, cianosi o malessere.

Una persona che ha ingerito 2.450 mg di agomelatina è guarita spontaneamente senza anomalie cardiovascolari e biologiche.

Gestione

Non vi sono antidoti specifici noti per agomelatina. La gestione del sovradosaggio deve consistere nel trattamento dei sintomi clinici e monitoraggio di routine. Si raccomanda una assistenza medica in ambiente specialistico.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Psicoanalettici, altri antidepressivi, codice ATC: N06AX22

Meccanismo d'azione

Agomelatina è un agonista melatoninergico (recettori MT₁ e MT₂) e un antagonista dei recettori 5-HT_{2C}. Studi di legame indicano che agomelatina non ha alcun effetto sulla captazione delle monoammine e non ha alcuna affinità per i recettori α , β adrenergici, istaminergici, colinergici, dopaminergici e benzodiazepinici.

Agomelatina risincronizza i ritmi circadiani nei modelli animali di alterazione del ritmo circadiano. Agomelatina aumenta il rilascio di noradrenalina e dopamina in particolare nella corteccia frontale e non ha influenza sui livelli extracellulari di serotonina.

Effetti farmacodinamici

Agomelatina ha mostrato un effetto simil-antidepressivo in modelli animali di depressione (*learned helplessness test, despair test, chronic mild stress*) nonché in modelli con desincronizzazione del ritmo circadiano e in modelli connessi a stress e ansia.

Nell'uomo, agomelatina ha proprietà positive di spostamento di fase; induce un avanzamento di fase del sonno, della diminuzione della temperatura corporea e dell'inizio della produzione di melatonina.

Efficacia e sicurezza clinica

L'efficacia e la sicurezza di agomelatina negli episodi di depressione maggiore sono state studiate in un programma clinico comprendente 7.900 pazienti trattati con agomelatina.

Sono stati effettuati dieci studi controllati verso placebo per studiare l'efficacia a breve termine di agomelatina nel disturbo depressivo maggiore negli adulti, a dose fissa e/o con titolazione della dose. Al termine del trattamento (oltre 6 o 8 settimane) è stata dimostrata un'efficacia significativa di agomelatina 25-50 mg in sei su dieci degli studi a breve termine condotti in doppio cieco, controllati verso placebo. L'endpoint primario è stato il cambiamento del punteggio HAMD-17 dalla linea di base. Agomelatina non si è differenziata dal placebo in due studi in cui il controllo attivo, paroxetina o fluoxetina, ha mostrato sensibilità al test. Agomelatina non è stata confrontata direttamente con paroxetina e fluoxetina in quanto questi farmaci di confronto sono stati aggiunti per assicurare la sensibilità al test negli studi. In altri due studi non è stato possibile ricavare alcuna conclusione in quanto i due controlli attivi, paroxetina o fluoxetina, non si sono differenziati dal placebo. Comunque, in questi studi non è stato possibile aumentare la dose iniziale né di agomelatina, né di paroxetina né di fluoxetina, anche se la risposta non era sufficiente.

L'efficacia è stata osservata anche in pazienti affetti da depressione più grave (punteggio iniziale HAM-D \geq 25) in tutti gli studi positivi controllati verso placebo.

Le percentuali di risposta erano, dal punto di vista statistico, significativamente più elevate con agomelatina rispetto al placebo.

La superiorità (2 studi) o la non-inferiorità (4 studi) sono state dimostrate in 6 dei 7 studi di efficacia condotti in popolazioni eterogenee di pazienti adulti depressi verso SSRI/SNRI (sertralina, escitalopram, fluoxetina, venlafaxina o duloxetina). L'effetto antidepressivo è stato valutato con il punteggio HAMD-17, usato come endpoint primario o secondario.

Il mantenimento dell'efficacia antidepressiva è stato dimostrato in uno studio sulla prevenzione delle ricadute. I pazienti che rispondevano a 8/10 settimane di trattamento acuto in aperto con 25-50 mg di agomelatina una volta al giorno sono stati randomizzati a 25-50 mg di agomelatina una volta al giorno oppure al placebo per ulteriori 6 mesi. La somministrazione di agomelatina 25-50 mg una volta al giorno ha dimostrato una superiorità statisticamente significativa rispetto al placebo ($p=0,0001$) sull'outcome primario, la prevenzione di ricadute depressive, valutato come tempo alla ricaduta. L'incidenza di ricadute durante il periodo di 6 mesi di follow-up in doppio cieco era rispettivamente del 22% per agomelatina e del 47% per il placebo.

Nei volontari sani agomelatina non altera la vigilanza diurna e la memoria. Nei pazienti depressi, il trattamento con agomelatina 25 mg ha aumentato la fase di sonno ad onde lente senza modificare la quantità di sonno REM (*Rapid Eye Movement*) o la latenza del sonno REM. Agomelatina 25 mg ha anche indotto un anticipo dell'inizio del sonno e un aumento della frequenza cardiaca minima. Come valutato dagli stessi pazienti, l'inizio e la qualità del sonno sono migliorati in maniera significativa, a partire dalla prima settimana di trattamento senza causare sonnolenza diurna.

In uno specifico studio comparativo sulla disfunzione sessuale, condotto su pazienti che avevano raggiunto la remissione dalla depressione, si è osservata una tendenza ad una minore insorgenza di disfunzioni sessuali attribuiti a agomelatina rispetto a venlafaxina (statisticamente non significativa) per i punteggi di eccitazione o di orgasmo secondo la *Sex Effects Scale* (SEAFX). L'analisi combinata degli studi utilizzando l'*Arizona Sexual Experience Scale* (ASEX) ha dimostrato che agomelatina non è associata a disfunzione sessuale. In volontari sani, agomelatina mantiene inalterata la funzione sessuale rispetto a paroxetina.

Negli studi clinici agomelatina non ha mostrato alcun effetto sulla frequenza cardiaca e sulla pressione arteriosa.

In uno studio messo a punto per valutare i sintomi da interruzione del trattamento mediante la Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS) check-list in pazienti che avevano raggiunto la remissione dalla depressione, agomelatina non ha indotto sindrome da interruzione in seguito a improvvisa cessazione del trattamento.

Agomelatina non ha potenziale di abuso come valutato in studi condotti su volontari sani utilizzando una specifica scala analogica visiva o con l'*Addiction Research Center Inventory* (ARCI) a 49 voci. Uno studio controllato verso placebo di 8 settimane condotto con agomelatina 25-50 mg/die nei pazienti anziani depressi (≥ 65 anni, $N=222$, dei quali 151 trattati con agomelatina) ha dimostrato una differenza statisticamente significativa di 2,67 punti della HAM-D total score, outcome primario. L'analisi della frequenza di risposta è a favore di agomelatina.

Tuttavia, i dati nei pazienti molto anziani (≥ 75 anni, $N=69$ dei quali 48 trattati con agomelatina) sono limitati. La tollerabilità di agomelatina nei pazienti anziani è comparabile con quella osservata nei giovani adulti.

E' stato condotto uno studio specifico, controllato, di 3 settimane, in pazienti affetti da disturbo depressivo maggiore, e con un miglioramento insufficiente in corso di trattamento con paroxetina (un SSRI) o venlafaxina (un SNRI). Quando il trattamento veniva cambiato da questi antidepressivi ad agomelatina, i sintomi da sospensione insorgevano dopo l'interruzione del trattamento con SSRI o SNRI, sia che l'interruzione del precedente trattamento fosse brusca che graduale. Questi sintomi da interruzione possono essere confusi con una mancanza di benefici precoci di agomelatina.

La percentuale dei pazienti con almeno un sintomo da sospensione una settimana dopo l'interruzione del trattamento con SSRI/SNRI, è risultata più bassa nel gruppo a lunga riduzione del dosaggio (interruzione graduale del precedente SSRI/SNRI in 2 settimane) che nel gruppo a breve riduzione del

dosaggio (interruzione graduale del precedente SSRI/SNRI in 1 settimana) e nel gruppo a sostituzione immediata (interruzione brusca): rispettivamente 56,1%, 62,6% e 79,8 %.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con agomelatina in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento degli episodi di depressione maggiore (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Assorbimento e biodisponibilità

Agomelatina viene assorbita bene e rapidamente ($\geq 80\%$) dopo somministrazione orale. La biodisponibilità assoluta è bassa ($< 5\%$ alla dose orale terapeutica) e la variabilità interindividuale è sostanziale. La biodisponibilità è più alta nelle donne in confronto agli uomini. La biodisponibilità è aumentata dall'assunzione di contraccettivi orali e diminuita dal fumo. Il picco della concentrazione plasmatica è raggiunto entro 1-2 ore.

L'esposizione sistemica ad agomelatina nella gamma delle dosi terapeutiche appare aumentare proporzionalmente con la dose. Con le dosi più alte vi è una saturazione dell'effetto di primo passaggio.

L'assunzione di cibo (un pasto standard o un pasto ricco di grassi) non modifica la biodisponibilità o la velocità di assorbimento. La variabilità è aumentata dai cibi ricchi di grassi.

Distribuzione

Il volume di distribuzione allo stato stazionario è di circa 35 l e il legame con le proteine plasmatiche è del 95%, indipendentemente dalla concentrazione, e non si modifica con l'età e nei pazienti con disfunzione renale, ma la frazione libera è raddoppiata nei pazienti con compromissione epatica.

Biotrasformazione

Dopo somministrazione orale, agomelatina viene rapidamente metabolizzata principalmente dal citocromo epatico CYP1A2. Gli isoenzimi CYP2C9 e CYP2C19 sono coinvolti in minima parte. I metaboliti principali, agomelatina idrossilata e demetilata, non sono attivi e sono rapidamente coniugati ed eliminati nell'urina.

Eliminazione

L'eliminazione è rapida, l'emivita media plasmatica è tra 1 e 2 ore e la clearance è alta (circa 1.100 ml/min) ed essenzialmente metabolica.

L'escrezione è principalmente urinaria (80%) ed è costituita dai metaboliti, mentre il dosaggio urinario della sostanza immodificata è trascurabile.

La cinetica non è modificata dopo somministrazione ripetuta.

Compromissione renale

Non sono state osservate alterazioni significative dei parametri farmacocinetici in pazienti con compromissione renale grave (n=8, dose singola di 25 mg), ma occorre prestare cautela in pazienti con compromissione renale grave o moderata poiché per questi pazienti sono disponibili soltanto dati clinici limitati (vedere paragrafo 4.2).

Compromissione epatica

In uno studio specifico condotto su pazienti cirrotici con compromissione epatica cronica lieve (Child-Pugh tipo A) o moderata (Child-Pugh tipo B), l'esposizione ad agomelatina 25 mg è risultata

notevolmente aumentata (rispettivamente 70 e 140 volte) rispetto ai volontari abbinati (per età, peso e abitudine al fumo) senza compromissione epatica (vedere paragrafo 4.2, 4.3 e 4.4).

Anziani

In uno studio farmacocinetico nei pazienti anziani (≥ 65 anni), è stato dimostrato che ad una dose di 25 mg i valori della AUC mediana e della C_{max} mediana erano circa 4 volte e 13 volte più alti nei pazienti di età ≥ 75 anni rispetto ai pazienti di età < 75 anni. Il numero totale di pazienti che hanno ricevuto 50 mg di agomelatina è troppo basso per trarre conclusioni in merito. Non è richiesto un adattamento della dose nei pazienti anziani.

Gruppi etnici

Non sono disponibili dati sull'influenza della razza sulla farmacocinetica di agomelatina.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Ad alte dosi, in topi, ratti e scimmie sono stati osservati effetti sedativi dopo somministrazione singola e ripetuta.

Nei roditori, è stata riscontrata una marcata induzione di CYP2B e una moderata induzione di CYP1A e CYP3A a partire da 125 mg/kg/die mentre nelle scimmie l'induzione era lieve per CYP2B e CYP3A a 375 mg/kg/die. Negli studi di tossicità con dosi ripetute in roditori e scimmie non è stata osservata epatotossicità.

Agomelatina passa nella placenta e nei feti di ratti femmina gravide.

Studi sulla riproduzione nel ratto e nel coniglio non hanno mostrato effetti dell'agomelatina sulla fertilità, sullo sviluppo embrionale/fetale e sullo sviluppo pre- e postnatale.

Una serie di saggi standard di genotossicità *in vitro* e *in vivo* hanno dimostrato l'assenza di potenziale mutagenico o clastogenico dell'agomelatina.

In studi di carcinogenicità agomelatina ha indotto un aumento dell'incidenza di tumori epatici nel ratto e nel topo, a dosi almeno 110 volte più alte rispetto alla dose terapeutica. I tumori epatici sono molto probabilmente collegati all'induzione enzimatica specifica dei roditori. La frequenza osservata di fibroadenoma mammari benigni nel ratto è aumentata ad alti dosaggi (60 volte la dose terapeutica), ma rimane nel range dei valori di controllo.

Gli studi di sicurezza farmacologica non hanno mostrato effetti dell'agomelatina su correnti hERG (human Ether à-go-go Related Gene) o sui potenziali d'azione di cellule di Purkinje di cane.

Agomelatina non ha mostrato proprietà proconvulsivanti a dosi ip fino a 128 mg/kg in topi e ratti.

Non sono stati osservati effetti di agomelatina sul comportamento, sulle funzioni riproduttive e visive di animali giovani. Ci sono state lievi diminuzioni nel peso corporeo, indipendenti dalla dose, collegate alle proprietà farmacologiche e alcuni effetti minori sul tratto riproduttivo maschile senza alterazioni delle funzioni riproduttive.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa

Lattosio monoidrato

Amido di mais

Povidone (K30)

Amido sodico glicolato tipo A

Acido stearico

Magnesio stearato

Silice colloidale anidra

Film di rivestimento

Ipromellosa
Ossido di ferro giallo (E172)
Glicerolo
Macrogol (6000)
Magnesio stearato
Biossido di titanio (E171)

Inchiostro a stampa contenente gommalacca, glicole propilenico e lacca di alluminio contenente indaco carminio (E132).

6.2 Incompatibilità

Non pertinente.

6.3 Periodo di validità

3 anni.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/PVC confezionati in scatole di cartone.
Confezioni calendario contenenti 14, 28, 56, 84 e 98 compresse rivestite con film.
Confezioni calendario da 100 compresse rivestite con film per uso ospedaliero.
E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Nessuna istruzione particolare per lo smaltimento.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

8. NUMERO(I) DELLA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/08/499/002
EU/1/08/499/003
EU/1/08/499/005
EU/1/08/499/006
EU/1/08/499/007
EU/1/08/499/008

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 19 febbraio 2009
Data del rinnovo più recente: 13 novembre 2013

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia Europea dei Medicinali <http://www.ema.europa.eu/>.

Agenzia Italiana del Farmaco

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE(I) RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran - 45520 Gidy, Francia
Servier (Ireland) Industries Ltd, Gorey Road - Arklow - Co. Wicklow, Irlanda
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6B - 03-236 Warszawa, Polonia
Laboratorios Servier, S.L., Avda de los Madroños, 33 – 28043 Madrid, Spagna

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza**

I requisiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 quater, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea per i medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o al risultato del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

- **Misure aggiuntive di minimizzazione del rischio**

Il Titolare dell'Autorizzazione all'immissione in Commercio concorderà con l'Autorità Nazionale Competente il formato e il contenuto della Guida del medico alla prescrizione prima del lancio nello Stato Membro.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà garantire che al lancio e dopo il lancio sia fornito a tutti gli operatori sanitari qualificati per la prescrizione o l'utilizzo di Valdoxan il materiale educativo aggiornato contenente quanto segue:

- Il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto
- La Guida del medico alla prescrizione, incluso uno schema di monitoraggio epatico.

La Guida del medico alla prescrizione deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Necessità di informare il paziente sul potenziale rischio di aumento delle transaminasi, di rischio di danno epatico e di interazioni con potenti inibitori del CYP1A2 (ad esempio, fluvoxamina, ciprofloxacina);
- Necessità di effettuare test della funzionalità epatica in tutti i pazienti prima dell'inizio del trattamento e poi periodicamente dopo circa tre settimane, sei settimane (fine della fase acuta), dodici settimane e ventiquattro settimane (fine della fase di mantenimento) e, in seguito, quando clinicamente indicato;
- Necessità di effettuare test della funzionalità epatica in caso di aumento del dosaggio: i test sulla funzionalità epatica devono essere nuovamente eseguiti con la stessa frequenza dell'inizio del trattamento;
- Una guida in caso di sintomi clinici di disfunzione epatica;
- Una guida in caso di anomalie nei test della funzionalità epatica;
- Occorre prestare cautela quando la terapia è somministrata a pazienti che prima del trattamento presentano elevati livelli di transaminasi ($>$ del limite superiore del range di normalità e ≤ 3 volte il limite superiore del range di normalità);
- Occorre prestare cautela quando la terapia è prescritta a pazienti con fattori di rischio di danno epatico ad esempio obesità/sovrappeso/steatosi epatica non alcolica, diabete, disturbo da consumo di alcol e/o notevole assunzione di alcolici o trattamenti concomitanti con medicinali associati al rischio di danno epatico;
- Controindicazione per i pazienti con compromissione epatica (ad esempio, cirrosi o epatopatia in atto);
- Controindicazione in pazienti con livelli di transaminasi che superano di 3 volte il limite superiore della norma;
- Controindicazione per i pazienti in trattamento contemporaneo con potenti inibitori del CYP1A2.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà concordare il formato ed il contenuto del fascicolo informativo per il paziente con l'Autorità Nazionale Competente dello Stato Membro.

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio dovrà assicurare che tutti i medici che possono prescrivere o utilizzare Valdoxan siano in possesso del fascicolo informativo per il paziente da distribuire ai pazienti a cui viene prescritto questo medicinale.

Il fascicolo informativo per il paziente deve contenere i seguenti messaggi chiave:

- Informazioni sul rischio di reazioni epatiche e segni clinici di problemi epatici
- Una guida sullo schema di monitoraggio epatico
- Un promemoria degli appuntamenti per le analisi del sangue.