



EUROPEAN MEDICINES AGENCY  
SCIENCE MEDICINES HEALTH

26 Settembre 2014  
EMA/577812/2014

## EMA ha confermato il rapporto rischio-beneficio positivo per l'antidepressivo Valdoxan/Thymanax (agomelatina)

Sono state introdotte alcune misure per migliorare il monitoraggio della funzione epatica durante il trattamento.

L'Agenzia Europea del Farmaco (European Medicines Agency, EMA) ha completato la revisione del farmaco antidepressivo Valdoxan/Thymanax e ha concluso che i suoi benefici continuano a superare i rischi. Comunque, l'Agenzia ha raccomandato che debbano essere introdotte ulteriori misure per minimizzare i rischi di tossicità epatica. Valdoxan e Thymanax sono due farmaci identici utilizzati per trattare la depressione maggiore negli adulti.

Un libretto informativo per il paziente sarà distribuito a tutti i pazienti che assumono Valdoxan/Thymanax in maniera tale da informarli dei rischi per il fegato e di come fare attenzione ai segni di problemi epatici. Questo libretto include anche informazioni sull'importanza di monitorare la funzione epatica.

Le avvertenze nelle informazioni sul prodotto saranno inoltre rafforzate allo scopo di enfatizzare l'opportunità di eseguire i test per la funzione epatica nei pazienti prima di iniziare il farmaco e regolarmente durante il trattamento. Se i test suggeriscono un danno epatico (per esempio, un aumento del livello di alcuni enzimi epatici chiamati transaminasi nel sangue di più di 3 volte il limite superiore della norma), i medici non dovrebbero iniziare la terapia con Valdoxan/Thymanax nei loro pazienti o dovrebbero interrompere il trattamento in quelli che lo stanno già assumendo.

Valdoxan/Thymanax sono stati approvati inizialmente nel 2009 sulla base di studi che hanno mostrato come il farmaco abbia effetti comparabili a quelli di altri antidepressivi. Poiché il farmaco ha un diverso meccanismo d'azione e un differente profilo di sicurezza rispetto agli antidepressivi esistenti, si è giunti alla conclusione che Valdoxan possa rappresentare un trattamento valido per alcuni pazienti, a patto che la loro funzione epatica venga monitorata regolarmente. Ciononostante, continuavano ad essere riportati effetti avversi epatici e uno studio osservazionale ha osservato un notevole livello di non aderenza al programma raccomandato di monitoraggio della funzione epatica. Di conseguenza, l'Agenzia ha concluso che ci fosse la necessità di ribadire l'importanza del monitoraggio epatico che è fondamentale per un utilizzo sicuro del prodotto.

Le nuove raccomandazioni seguono la più recente valutazione del rapporto rischio-beneficio di Valdoxan/Thymanax da parte del Comitato di Valutazione del Rischio per la Farmacovigilanza



(Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC) dell'Agenzia. Nel contesto delle sue raccomandazioni, il PRAC ha inoltre considerato che l'uso di Valdoxan/Thymanax dovrebbe essere controindicato in pazienti di età uguale o superiore ai 75 anni, poiché potrebbero essere a maggior rischio di effetti avversi epatici gravi e per i quali gli effetti benefici non sono stati documentati. Le attuali informazioni sul prodotto Valdoxan/Thymanax includono un'avvertenza che il farmaco non deve essere utilizzato nei pazienti di età uguale o superiore a 75 anni. Il CHMP ha considerato non giustificabile sulla base dei dati disponibili la conversione di questa avvertenza in controindicazione.

L'opinione del Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP) verrà inviata alla Commissione Europea che adotterà una decisione giuridicamente vincolante a livello dell'UE.

### **Informazioni per i pazienti**

Sono stati riportati problemi epatici nei pazienti che assumono Valdoxan/Thymanax (agomelatine) per il trattamento della depressione maggiore. Per minimizzare il rischio di danno epatico, i pazienti devono essere informati come segue:

- Prima di iniziare, e regolarmente durante il trattamento con Valdoxan/Thymanax, il tuo medico deve accertarsi che il tuo fegato funzioni in maniera adeguata. Se vengono riscontrati problemi epatici, il tuo dottore sospenderà immediatamente il trattamento.
- È importante che tu sia informato dei segni e dei sintomi di danno epatico che includono urine scure, feci di colore chiaro, occhi e cute gialli, dolore nella porzione superiore destra dell'addome e stanchezza prolungata e inspiegabile. Se questi sintomi compaiono, dovresti smettere immediatamente di prendere il farmaco e chiedere con urgenza consiglio ad un medico.
- Un libretto informativo per il paziente con maggiori informazioni sul rischio di effetti collaterali a livello del fegato verrà distribuito a tutti i pazienti che assumono Valdoxan/Thymanax. Se hai qualche domanda o qualche preoccupazione, chiedi al tuo medico o al tuo farmacista.

### **Informazioni per gli operatori sanitari**

Gli operatori sanitari dovrebbero seguire le seguenti raccomandazioni:

- Ogni paziente dovrebbe effettuare test basali della funzione epatica ed il trattamento non dovrebbe essere iniziato in pazienti con valori di transaminasi che eccedono di 3 volte il limite superiore della norma.
- La funzione epatica dovrebbe essere monitorata regolarmente durante il trattamento a 3, 6, 12 e 24 settimane e successivamente in maniera regolare quando clinicamente indicato.
- Il trattamento dovrebbe essere immediatamente sospeso se l'aumento dei valori sierici di transaminasi eccede di 3 volte il valore superiore della norma o se il paziente presenta segni e sintomi di possibile danno epatico.
- I pazienti devono essere informati dei sintomi di un possibile danno epatico e dell'importanza di monitorare la funzione epatica e devono essere avvisati di sospendere immediatamente l'assunzione di Valdoxan/Thymanax e di chiedere con urgenza consiglio a un medico se questi sintomi compaiono.

## **Maggiori informazioni sul medicinale**

Valdoxan e Thymanax (agomelatina) sono due farmaci identici utilizzati per il trattamento della depressione maggiore negli adulti. Valdoxan/Thymanax sono stati autorizzati la prima volta in Europa nel febbraio 2009. Attualmente sono commercializzati in tutti i paesi dell'UE e in Islanda.

La sostanza attiva di Valdoxan/Thymanax, l'agomelatina, è un antidepressivo che agisce attraverso due meccanismi, stimolando i recettori MT1 e MT2 che normalmente sono attivati dalla melatonina e bloccando i recettori 5-HT<sub>2C</sub> che normalmente sono attivati dal neurotrasmettitore 5-idrossitriptamina (anche detta serotonina). Si pensa che questo determini un incremento della dopamina e della noradrenalina a livello delle cellule nervose presenti nelle aree cerebrali che sono coinvolte nel controllo dell'umore. Si crede che ciò possa aiutare ad attenuare i sintomi della depressione. Valdoxan/Thymanax dovrebbero inoltre aiutare a normalizzare il sonno dei pazienti.

## **Maggiori informazioni sul procedimento**

La revisione di Valdoxan/Thymanax è stata una valutazione di routine del rapporto rischio-beneficio nota come rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza o PSUR. Gli PSUR sono rapporti periodici sul rapporto rischio-beneficio di un farmaco inviati dalle aziende a scadenza definita dopo l'autorizzazione di un farmaco. Durante le valutazioni dello PSUR, l'Agenzia valuta ogni nuovo rischio identificato di un farmaco in maniera tale da determinare se il rapporto rischio-beneficio di un medicinale è cambiato per fare immediate proposte in relazione a questi rischi.

La valutazione è stata inizialmente condotta dal Comitato di Valutazione del Rischio per la Farmacovigilanza (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee, PRAC). Le raccomandazioni del PRAC sono state inviate al Comitato per i Prodotti Medicinali per Uso Umano (Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP), responsabile delle problematiche riguardanti i farmaci per uso umano che ha adottato l'opinione finale dell'Agenzia. L'opinione del CHMP sarà inviata alla Commissione Europea, per l'adozione di una decisione finale a tempo debito.

## **Per contatti con il nostro Ufficio Stampa**

---

Monika Benstetter o Martin Harvey

Tel. +44 (0)20 3660 8427

E-mail: [press@ema.europa.eu](mailto:press@ema.europa.eu)