

**NOTA INFORMATIVA IMPORTANTE**  
**CONCORDATA CON L'AGENZIA EUROPEA DEI MEDICINALI (EMA) E**  
**L'AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO (AIFA)**

Ottobre 2012

**Comunicazione diretta agli operatori sanitari**  
**Nuove informazioni sul rischio di epatotossicità**  
**con l'utilizzo di agomelatina (Valdoxan/Thymanax)**

Gentile Dottoressa, Egregio Dottore,

questa lettera La informa in merito alle nuove segnalazioni di epatotossicità grave associate all'uso di agomelatina (Valdoxan/Thymanax) e Le ricorda l'importanza del monitoraggio della funzionalità epatica, nei pazienti in trattamento con agomelatina.

**Riepilogo**

- **A partire dall'immissione in commercio nel febbraio 2009, sono stati riportati alcuni casi gravi di epatotossicità che includono sei casi di insufficienza epatica.**
- **Si ricorda ai medici prescrittori di effettuare i test di funzionalità epatica in tutti i pazienti in trattamento con agomelatina:**
  - **all'inizio del trattamento,**
  - **ed in seguito periodicamente ogni 3 settimane, 6 settimane (termine della fase acuta), dopo 12 e 24 settimane (fine della fase di mantenimento) e successivamente,**
  - **in caso di aumento del dosaggio di agomelatina, con la stessa frequenza prevista all'inizio del trattamento,**
  - **quando clinicamente indicato.**
- **Qualunque paziente che presenti un aumento delle transaminasi sieriche deve ripetere i test della funzionalità epatica entro 48 ore.**
- **Agomelatina deve essere immediatamente interrotta se si riscontra un aumento dei livelli di transaminasi sieriche superiore di 3 volte il limite superiore della norma, o se il paziente presenta sintomi o segni di potenziale danno epatico, tra cui: 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.**
- **È necessario informare i pazienti dei sintomi di potenziale danno epatico, ed avvisarli di interrompere immediatamente l'assunzione di agomelatina e di rivolgersi rapidamente ad un medico se compaiono questi sintomi.**
- **Occorre prestare cautela quando si prescrive agomelatina a pazienti che presentano livelli elevati di transaminasi prima del trattamento o a pazienti con fattori di rischio di danno epatico come ad esempio: obesità/sovrappeso/steatosi epatica non alcolica; notevole assunzione di alcolici o trattamenti concomitanti con medicinali associati a rischio di danno epatico; diabete.**

Le informazioni riportate in questo comunicato sono state concordate con l'Agenzia Europea dei Medicinali (EMA) e con l'Agenzia Italiana del Farmaco.

Le informazioni sul prodotto sono state modificate per riflettere questi cambiamenti.

## **Ulteriori informazioni sulla sicurezza**

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

Il rischio di innalzamento delle transaminasi nei pazienti che assumono agomelatina è noto fin dall'autorizzazione del prodotto nel febbraio 2009. Episodi di danno epatico, inclusi insufficienza epatica, innalzamenti degli enzimi epatici di 10 volte superiori al limite superiore della norma, epatite e ittero sono stati riportati in pazienti trattati con Valdoxan/Thymanax nell'esperienza post-marketing. La maggior parte di queste anomalie si è verificata nel corso dei 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.

Il CHMP (il Comitato per i Medicinali per Uso Umano dell'EMA) ha analizzato tutti i dati disponibili derivanti dalle sperimentazioni cliniche e dall'esperienza post-marketing sull'aumento delle transaminasi con l'uso di agomelatina. La rivalutazione ha evidenziato che negli studi clinici sono stati osservati innalzamenti delle transaminasi (> 3 volte il limite superiore del range di normalità) in pazienti trattati con agomelatina, in particolare al dosaggio di 50 mg (2,5 % rispetto a 1,4 % riscontrato con 25 mg). Alcuni pazienti trattati nella pratica quotidiana hanno presentato reazioni epatiche a seguito di un aumento del dosaggio.

Il CHMP ha concluso che le Informazioni sul Prodotto di agomelatina devono essere ampliate con l'inclusione di nuove avvertenze, di ulteriori controlli sui test di funzionalità epatica in caso di aumento del dosaggio e di un ulteriore promemoria relativamente alle avvertenze già esistenti sulla funzionalità epatica, come sopra descritto in dettaglio. I medici devono altresì ricordare che agomelatina è controindicata nei pazienti affetti da disfunzioni epatiche, quali cirrosi o epatopatie in atto.

### **Richiamo alla segnalazione**

I medici e gli altri operatori sanitari sono tenuti a segnalare qualsiasi sospetta reazione avversa associata a Valdoxan/Thymanax.

I medici e gli altri operatori sanitari possono trasmettere le segnalazioni di sospette reazioni avverse, tramite l'apposita scheda, tempestivamente, al Responsabile di farmacovigilanza della struttura sanitaria di appartenenza che provvederà ad inserirle nella banca dati della Rete nazionale di farmacovigilanza.

**L'AIFA coglie l'occasione per ricordare a tutti i medici e ai farmacisti 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](http://www.agenziafarmaco.it)) la cui consultazione regolare è raccomandata per la migliore informazione professionale e di servizio al cittadino.**