

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

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.

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 severa. Tuttavia, sono disponibili soltanto limitati dati clinici sull'uso di agomelatina in pazienti depressi con compromissione renale severa 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

Bambini dalla nascita fino ai 7 anni di età

Non c'è un uso rilevante di agomelatina nei bambini dalla nascita fino ai 7 anni di età per il trattamento degli episodi depressivi maggiori. Non ci sono dati disponibili.

Bambini e adolescenti di età compresa tra 7 e 17 anni

La sicurezza e l'efficacia di agomelatina nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra 7 e 17 anni per il trattamento degli episodi depressivi maggiori non sono state stabilite. I dati attualmente disponibili sono descritti nei paragrafi 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2, ma non è possibile formulare alcuna raccomandazione sulla posologia.

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, ciprofloxacinina) (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 hepatocellulare 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/sovrapeso/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, fuci 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.

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 agomelatina non sono state valutate. 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).

Gli eventi suicidari riportati in correlazione all'uso di agomelatina, non sono risultati sufficienti per effettuare un confronto significativo tra agomelatina e placebo. I dati provenienti dagli studi clinici con agomelatina 25 mg hanno mostrato che gli eventi suicidari si sono verificati con una frequenza maggiore negli adolescenti (3,1%) rispetto agli adulti (1,2%), vedere la sezione Suicidio/ideazione suicidaria sotto riportata e paragrafo 4.8.

Nei dati provenienti dagli studi clinici, gli eventi avversi epatici sono stati segnalati più frequentemente dagli adolescenti (6,3%) rispetto agli adulti (1,7%).

I dati sulla sicurezza a lungo termine sono limitati. Ciò include l'esperienza a lungo termine sulla crescita, sullo sviluppo puberale (vedere paragrafo 5.1) e sulla funzione cognitiva.

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. È 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 ad 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 di 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).

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

L’associazione 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 di 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 su adulti controllati con placebo e con controllo attivo condotto su adulti.

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*
	Raro	Allucinazioni*
Patologie del sistema nervoso	Molto comune	Cefalea
	Comune	Capogiro
		Sonnolenza
		Insomnia
	Non comune	Emicrania
		Parestesia
		Sindrome delle gambe senza riposo*
	Raro	Acatsia
Patologie dell'occhio	Non comune	Visione offuscata
Patologie dell'orecchio e del labirinto	Non comune	Tinnito*
Patologie gastrointestinali	Comune	Nausea
		Diarrea
		Stipsi
		Dolore addominale
		Vomito*
Patologie epatobiliari	Comune	ALT e/o AST aumentati (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)
		Gamma-glutamiltransferasi* (GGT) aumentata (>3 volte il limite superiore del range di normalità)
		Epatite
		Fosfatasi alcalina aumentata* (>3 volte il limite superiore del range di normalità)
		Insufficienza epatica*(1)
		Ittero*
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	Non comune	Iperidrosi
		Eczema
		Prurito*
		Orticaria*
	Raro	Eruzione eritematoso
		Edema facciale e angioedema*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	Comune	Dolore alla schiena
	Non comune	Mialgia*
Patologie renali e urinarie	Raro	Ritenzione urinaria*
Patologie generali e condizioni relative alla sede di somministrazione	Comune	Stanchezza
Esami diagnostici	Comune	Peso aumentato*
	Non comune	Peso diminuito*

*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

Popolazione pediatrica

Un totale di 80 bambini di età compresa tra 7 e meno di 12 anni e 319 pazienti adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni con disturbo depressivo maggiore da moderato a severo sono stati trattati con agomelatina in uno studio in doppio cieco, verso trattamento attivo (fluoxetina) e controllato con placebo.

In generale, il profilo di sicurezza di agomelatina 25 mg negli adolescenti nello studio pivotal (parte controllata in doppio cieco) è stato simile a quello osservato negli adulti, ad eccezione della nausea che si è verificata con una frequenza maggiore negli adolescenti (13,3%) rispetto agli adulti (6,3%). I dati provenienti dagli studi clinici con agomelatina hanno mostrato che gli eventi avversi e gli eventi avversi gravi (dovuti a tutte le cause) sono stati riportati con una frequenza maggiore negli adolescenti rispetto agli adulti (67,2% contro 60,4% dei pazienti che hanno riportato almeno un evento avverso e 10,4% contro 3,5% dei pazienti che hanno riportato almeno un evento avverso grave).

Gli eventi avversi epatici sono stati segnalati dal 6,3% degli adolescenti rispetto agli adulti (1,7%). Gli eventi suicidari (ad esempio comportamento suicidario, pensieri suicidari, tentativo di suicidio e autolesionismo) si sono verificati con una frequenza maggiore negli adolescenti (3,1%, 10 eventi segnalati in 6 pazienti) rispetto agli adulti (1,2%, 66 eventi segnalati in 65 pazienti) (vedere paragrafo 4.4.).

I dati sulla sicurezza a lungo termine di agomelatina 25 mg negli adolescenti sono limitati. Ciò include l'esperienza a lungo termine sulla crescita, sullo sviluppo puberale (vedere paragrafo 5.1) e sulla funzione cognitiva.

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, stanchezza, 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 monoammime 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 negli adulti

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 severa (punteggio iniziale HAM-D ≥ 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* (SEXFX). 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.

È 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'efficacia e la sicurezza di due dosi (10 mg e 25 mg) di agomelatina per il trattamento di episodi depressivi maggiori da moderati a severi, se la depressione non risponde alla sola terapia psicologica, sono state valutate in uno studio di 12 settimane, randomizzato, in doppio cieco e controllato con placebo, a gruppi paralleli (vedere paragrafo 4.2). Per garantire la sensibilità del test è stata aggiunta fluoxetina (10 mg/die con potenziale adeguamento a 20 mg/die).

I pazienti (N=400; di cui 80 bambini da 7 fino a meno di 12 anni di età e 320 adolescenti da 12 a 17 anni di età) con depressione da moderata a severa secondo il DSM IV sono stati randomizzati per ricevere agomelatina 10 mg (N=102 di cui 81 adolescenti), agomelatina 25 mg (N= 95 di cui 76 adolescenti), placebo (N= 103 di cui 82 adolescenti) e fluoxetina (N= 100 di cui 81 adolescenti). I pazienti dovevano essere non rispondenti alla terapia psicosociale prima dell'inclusione. Durante il periodo in doppio cieco, la consulenza psicosociale è stata fornita una volta al mese (settimana 4, 8 e 12).

L'endpoint primario era la differenza corretta alla settimana 12 rispetto al basale nel punteggio totale della Children's Depression Rating Scale - Revised (CDRS-R), utilizzando un'analisi di covarianza (ANCOVA) a 3 vie. Un punteggio totale ≥ 45 era un prerequisito per l'arruolamento. La CDRS-R è stata eseguita alla visita di selezione, all'inclusione (Settimana 0) e successivamente a ogni visita (cioè, nel periodo in doppio cieco: Settimana 1, Settimana 2, Settimana 4, Settimana 8 e Settimana 12).

I principali endpoint secondari di efficacia erano le scale Clinical Global Impression - Severity of Illness (CGI-S), Improvement (CGI-I) e il punteggio totale della Adolescent Depression Rating Scale (ADRS).

La maggior parte dei pazienti nella popolazione complessiva era di sesso femminile (62,5%) con un'età mediana di 14,0 anni (compresa tra 7- 17). La maggior parte dei pazienti ha avuto il primo episodio di depressione (71,5%). Secondo i criteri del DSM-IV-TR, l'episodio è stato diagnosticato come moderato per il 61,8% e severo (senza caratteristiche psicotiche) per il 38,3%. La durata media dell'episodio è stata di $143,4 \pm 153,2$ giorni con una mediana di 96,0 giorni (range da 29 a 1 463 giorni).

Per quanto riguarda le comorbidità, circa il 6% dei pazienti nella popolazione complessiva presentava un disturbo d'ansia generalizzato, il 7% un disturbo d'ansia sociale e il 2% un disturbo d'ansia da separazione.

I risultati per l'endpoint primario, il punteggio totale CDRS-R, espresso in termini di variazione dal valore basale all'ultimo valore post-basale per la popolazione complessiva, hanno mostrato per agomelatina 25 mg rispetto al placebo una differenza tra i gruppi di 4,22; 95%CI [0,63 ; 7,82]. Per il sottogruppo degli adolescenti, la differenza stimata tra i gruppi è stata di 5,22 (95%CI [1,03; 9,40]) per agomelatina 25 mg rispetto al placebo.

Per gli endpoint secondari Clinical Global Impression - Severity of Illness (CGI-S) e Improvement (CGI-I) non sono state osservate differenze statisticamente significative tra i bracci. La differenza tra il gruppo agomelatina 25 mg e il gruppo placebo nel punteggio ADRS è stata di 4,07, 95% CI [0,68; 7,46].

Dopo il periodo in doppio cieco di 12 settimane, i pazienti potevano proseguire in un periodo di estensione opzionale in aperto di 21 mesi alla dose di agomelatina 10 o 25 mg. Tuttavia, questo periodo non è stato concepito come uno studio di prevenzione delle ricadute e tutti i pazienti hanno ricevuto dosi flessibili di agomelatina. I dati utili sull'efficacia e la sicurezza oltre le 12 settimane sono quindi limitati.

Lo stato puberale è stato valutato in base alla scala di Tanner. Sebbene i dati siano limitati, non suggeriscono un impatto di agomelatina sullo sviluppo secondo la scala di Tanner (vedere paragrafo 4.8).

Per ulteriori informazioni sulla sicurezza, consultare i paragrafi 4.4 e 4.8.

I dati sulla sicurezza e sull'efficacia nel sottogruppo dei bambini (età compresa tra 7 e 11 anni; in totale 80 pazienti) sono limitati a causa del numero molto limitato di pazienti (vedere paragrafo 4.2). Nei bambini, la variazione del punteggio totale medio CDRS-R alla fine della fase a breve termine è stata inferiore in valore assoluto nel gruppo agomelatina 25 mg ($-17,1 \pm 13,3$) rispetto al gruppo placebo ($-19,0 \pm 18,3$).

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 severa ($n=8$, dose singola di 25 mg), ma occorre prestare cautela in pazienti con compromissione renale severa 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 Cmax 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.

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica di agomelatina è stata studiata in 60 bambini e 166 adolescenti che hanno ricevuto dosi giornaliere comprese tra 1 e 25 mg. La maggior parte dei dati deriva da misurazioni della concentrazione salivare, l'esposizione plasmatica di agomelatina nella popolazione pediatrica è in gran parte non caratterizzata. Come negli adulti, la variabilità inter-individuale della farmacocinetica di agomelatina è sostanziale. I dati pediatrici disponibili suggeriscono una notevole sovrapposizione con l'intervallo di esposizione osservato negli adulti dopo una dose di agomelatina di 25 mg.

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 di agomelatina sulla fertilità, sullo sviluppo embrio/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 di 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 di 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)

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.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

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: 12 dicembre 2018

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

MM/AAAA

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea per i medicinali <https://www.ema.europa.eu>.

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
Przedsiebiorstwo 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 (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione Europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea per i medicinali.

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 le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato 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 a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO**Astuccio****1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE**

Valdoxan 25 mg compresse rivestite con film
agomelatina

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di agomelatina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

- | | |
|-----|------------------------------|
| 14 | compresse rivestite con film |
| 28 | compresse rivestite con film |
| 56 | compresse rivestite con film |
| 84 | compresse rivestite con film |
| 98 | compresse rivestite con film |
| 100 | compresse rivestite con film |

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Leggere il foglio illustrativo prima dell'uso.
Uso orale.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO**8. DATA DI SCADENZA**

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

[EU/1/08/499/002] 14 compresse rivestite con film
[EU/1/08/499/003] 28 compresse rivestite con film
[EU/1/08/499/005] 56 compresse rivestite con film
[EU/1/08/499/006] 84 compresse rivestite con film
[EU/1/08/499/007] 98 compresse rivestite con film
[EU/1/08/499/008] 100 compresse rivestite con film

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Valdoxan 25 mg

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC
SN
NN

INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SU BLISTER O STRIP

BLISTER

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

Valdoxan 25 mg compresse
agomelatina

2. NOME DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier

3. DATA DI SCADENZA

EXP.

4. NUMERO DI LOTTO

LOT

5. ALTRO

lun.
mar.
mer.
gio.
ven.
sab.
dom.

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Valdoxan 25 mg compresse rivestite con film agomelatina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale perché contiene informazioni importanti per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico o al farmacista.
- Questo medicinale è stato prescritto soltanto per lei. Non lo dia ad altre persone, anche se i sintomi della malattia sono uguali ai suoi, perché potrebbe essere pericoloso.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Valdoxan e a cosa serve
2. Cosa deve sapere prima di prendere Valdoxan
3. Come prendere Valdoxan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Valdoxan
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Che cos'è Valdoxan e a cosa serve

Valdoxan contiene il principio attivo agomelatina. Appartiene ad un gruppo di medicinali chiamati antidepressivi. Valdoxan le è stato prescritto per trattare la depressione.

Valdoxan è usato negli adulti.

La depressione è un persistente disturbo dell'umore che interferisce con la vita di tutti i giorni. I sintomi della depressione variano da una persona all'altra, ma spesso includono una profonda tristezza, sentimenti di autosvalutazione, perdita di interesse nelle attività preferite, disturbi del sonno, una sensazione di rallentamento, sensazione di ansia, variazioni di peso.

I benefici attesi da Valdoxan sono la riduzione e l'eliminazione graduale dei sintomi legati alla sua depressione.

2. Cosa deve sapere prima di prendere Valdoxan

Non prenda Valdoxan

- se è allergico ad agomelatina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6),
- **se il fegato non lavora correttamente (compromissione epatica),**
- se sta prendendo fluvoxamina (un altro medicinale usato nel trattamento della depressione) o ciprofloxacina (un antibiotico).

Avvertenze e precauzioni

Può darsi che Valdoxan non sia adatto a lei per qualche motivo

- Se sta assumendo medicinali che influiscono sulla funzionalità del fegato. Chieda consiglio al medico su quali medicinali siano.
- Se è obeso o in sovrappeso, chieda consiglio al medico.
- Se è diabetico, chieda consiglio al medico.
- Se presenta un aumento dei livelli degli enzimi del fegato prima del trattamento, il medico deciderà se Valdoxan è adatto a lei.
- Se soffre di disturbo bipolare, se ha avuto o se sopraggiungono sintomi maniacali (un periodo di eccitazione ed emozioni anormalmente intense), ne parli con il medico prima di iniziare a

prendere il medicinale o prima di continuare con l'assunzione (vedere anche “*Possibili effetti indesiderati*” al paragrafo 4).

- Se soffre di demenza, il medico effettuerà una valutazione soggettiva per stabilire se l'assunzione di Valdoxan è per lei sicura.

Durante il trattamento con Valdoxan:

Cosa fare per evitare l'insorgenza di potenziali gravi problemi al fegato:

- Il medico deve accertarsi che il suo fegato lavori in maniera adeguata **prima di iniziare il trattamento**. Alcuni pazienti possono avere un aumento dei livelli degli enzimi del fegato nel sangue durante il trattamento con Valdoxan. Pertanto, deve essere eseguito un monitoraggio costante secondo la seguente tempistica:

	Prima dell'inizio o in caso di aumento della dose	Circa 3 settimane	Circa 6 settimane	Circa 12 settimane	Circa 24 settimane
Esami del sangue	✓	✓	✓	✓	✓

Sulla base della valutazione di questi test, il medico deciderà se può assumere o continuare ad usare Valdoxan (vedere anche “*Come prendere Valdoxan*” al paragrafo 3).

Stia attento ai segni e sintomi che possano indicare che il suo fegato non sta lavorando in maniera adeguata

- **Se osserva** uno qualsiasi di questi segni e sintomi di problemi al fegato: **anomala colorazione scura delle urine, fuci di colore chiaro, ingiallimento della pelle/occhi, dolore al ventre in alto a destra, insolita stanchezza (soprattutto associata agli altri sintomi elencati sopra), contatti con urgenza un medico che potrà consigliarle di interrompere il trattamento con Valdoxan.**

L'effetto di Valdoxan non è documentato in pazienti di età uguale o superiore a 75 anni. Pertanto, Valdoxan non deve essere utilizzato in questi pazienti.

Pensieri di suicidio e peggioramento della depressione

Se è depresso può qualche volta avere pensieri di farsi del male o di uccidersi. Questi pensieri possono risultare aumentati quando per la prima volta comincia il trattamento con antidepressivi, poiché questi medicinali richiedono un periodo di tempo per essere efficaci, solitamente circa due settimane, ma qualche volta anche tempi più lunghi.

Può essere più probabile che abbia questi pensieri:

- se ha avuto in passato pensieri di uccidersi o farsi del male,
- se è un giovane adulto. Dati da studi clinici hanno mostrato un aumentato rischio di comportamento suicidario nei giovani adulti (di età inferiore ai 25 anni) con disturbi psichiatrici che sono stati trattati con un antidepressivo.

In qualsiasi momento lei abbia pensieri di farsi del male o di uccidersi, contatti il medico o si rechi immediatamente in ospedale.

Può esserle utile raccontare a un parente o a un amico intimo che è depresso e chiedere loro di leggere questo foglio. Potrebbe chiedere loro di dirle se essi ritengono che la sua depressione stia peggiorando o se sono preoccupati per variazioni del suo comportamento.

Bambini e adolescenti

Valdoxan non è raccomandato nei bambini di età inferiore ai 7 anni a causa della mancanza di informazioni. Non vi sono dati disponibili.

Valdoxan non deve essere utilizzato nei bambini e negli adolescenti di età compresa tra i 7 e i 17 anni perché la sicurezza e l'efficacia non sono state stabilite.

Altri medicinali e Valdoxan

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo, ha recentemente assunto o potrebbe assumere qualsiasi altro medicinale.

Non deve prendere Valdoxan insieme a determinati medicinali (vedere anche “*Non prenda Valdoxan*” nel paragrafo 2): fluvoxamina (un altro medicinale utilizzato nel trattamento della depressione) ciprofloxacina (un antibiotico) possono modificare la dose attesa di agomelatina nel sangue.

Informi il medico se sta assumendo uno dei seguenti medicinali: propranololo (un beta-bloccante usato per il trattamento dell’ipertensione, ossia pressione del sangue alta), enoxacina (un antibiotico).

Si assicuri di informare il medico se fuma più di 15 sigarette al giorno.

Valdoxan con alcol

Non è consigliabile bere alcol mentre è in trattamento con Valdoxan.

Gravidanza e allattamento

Se è in corso una gravidanza, se sospetta o sta pianificando una gravidanza, o se sta allattando con latte materno chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere questo medicinale.

L’allattamento con latte materno deve essere interrotto se prende Valdoxan.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Può provare capogiri o sonnolenza che possono influenzare la capacità di guidare o di utilizzare macchinari. Si assicuri che le sue reazioni siano normali prima di guidare o utilizzare macchinari.

Valdoxan contiene lattosio.

Se il medico le ha diagnosticato una intolleranza ad alcuni zuccheri, lo contatti prima di prendere questo medicinale.

Valdoxan contiene sodio

Valdoxan contiene meno di 1 mmol di sodio (23 mg) per compressa, cioè essenzialmente “senza sodio”.

3. Come prendere Valdoxan

Prenda questo medicinale seguendo sempre esattamente le istruzioni del medico o del farmacista. Se ha dubbi, consulti il medico o il farmacista.

La dose raccomandata di Valdoxan è una compressa (25 mg) prima di coricarsi. In alcuni casi, il medico potrà prescriverle una dose maggiore (50 mg), ovvero due compresse da assumere insieme prima di coricarsi.

Modo di somministrazione

Valdoxan è per uso orale. Deve ingoiare la compressa con un sorso di acqua. Valdoxan può essere assunto con o senza cibo.

Durata del trattamento

Nella maggior parte dei soggetti depressi, Valdoxan inizia ad agire sui sintomi della depressione entro due settimane dall’inizio del trattamento.

La depressione deve essere trattata per un periodo sufficiente di almeno 6 mesi per assicurarle di liberarsi dai sintomi.

Il medico può continuare a prescriverle Valdoxan quando si sente meglio per evitare che la depressione ritorni.

Se soffre di disturbi renali, il medico effettuerà una valutazione individuale per stabilire se l’assunzione di Valdoxan è sicura per lei.

Sorveglianza della funzionalità epatica (vedere anche paragrafo 2):

Il medico potrà prescriverle degli esami di laboratorio per verificare la corretta funzionalità del fegato prima dell'inizio del trattamento e poi periodicamente durante il trattamento, generalmente dopo 3 settimane, 6 settimane, 12 settimane e 24 settimane.

Se il medico aumenta la dose che sta assumendo fino a 50 mg, i test di laboratorio devono essere eseguiti al momento dell'inizio del nuovo dosaggio e poi periodicamente durante il trattamento, solitamente dopo 3 settimane, 6 settimane, 12 settimane e 24 settimane. In seguito i test saranno effettuati se il medico lo riterrà necessario.

Se il fegato non funziona correttamente, non deve utilizzare Valdoxan.

Come passare da un medicinale antidepressivo (SSRI/SNRI) a Valdoxan?

Se il suo medico cambia la sua precedente terapia antidepressiva con un SSRI o SNRI e le prescrive Valdoxan, le consiglierà come interrompere il trattamento precedente quando inizia la terapia con Valdoxan.

Anche se la dose del precedente medicinale antidepressivo è ridotta gradualmente, può provare per alcune settimane sintomi da sospensione legati all'interruzione del precedente medicinale.

I sintomi da sospensione includono: capogiri, intorpidimento, disturbi del sonno, agitazione o ansia, mal di testa, nausea, malessere e tremore. Questi effetti sono generalmente da lievi a moderati e scompaiono spontaneamente entro pochi giorni.

Se inizia ad assumere Valdoxan mentre sta riducendo il dosaggio del precedente medicinale, i possibili sintomi da sospensione non devono essere confusi con una mancanza dei benefici precoci di Valdoxan.

Quando inizia Valdoxan, deve discutere con il medico il modo migliore per interrompere la sua precedente terapia antidepressiva.

Se prende più Valdoxan di quanto deve

Se ha preso un quantitativo di Valdoxan maggiore di quello prescritto, o se ad esempio un bambino ha assunto il medicinale per errore, contatti il medico immediatamente.

L'esperienza di sovradosaggio con Valdoxan è limitata, ma i sintomi riportati includono dolore nella parte alta dello stomaco, sonnolenza, stanchezza, agitazione, ansia, tensione, vertigini, cianosi o malessere.

Se dimentica di prendere Valdoxan

Non prenda una dose doppia per compensare la dimenticanza della dose. Prenda la dose successiva alla solita ora.

Il calendario stampato sul blister contenente le compresse la aiuterà a ricordare quando ha preso l'ultima compressa di Valdoxan.

Se interrompe il trattamento con Valdoxan

Non smetta di assumere il medicinale senza il parere del medico, anche se si sente meglio.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o al farmacista.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati, sebbene non tutte le persone li manifestino.

La maggior parte degli effetti indesiderati sono lievi o moderati. Si manifestano di solito entro le prime due settimane di trattamento e sono generalmente transitori.

Gli effetti indesiderati includono:

- Effetti indesiderati molto comuni (possono interessare più di 1 persona su 10): mal di testa
- Effetti indesiderati comuni (possono interessare fino a 1 persona su 10): capogiri, sonnolenza, difficoltà a dormire (insonnia), nausea, diarrea, stitichezza, dolore addominale, dolore alla

schiena, stanchezza, ansia, sogni anormali, aumento dei livelli degli enzimi del fegato nel sangue, vomito, aumento di peso.

- Effetti indesiderati non comuni (possono interessare fino a 1 persona su 100): emicrania, formicolio alle dita delle mani e dei piedi (parestesia), visione offuscata, sindrome delle gambe senza riposo (un disturbo caratterizzato da un bisogno incontrollato di muovere le gambe), tintinnio nelle orecchie, sudorazione eccessiva (iperidrosi), eczema, prurito, orticaria, agitazione, irritabilità, irrequietezza, comportamento aggressivo, incubi, mania/ipomania (vedere anche "Avvertenze e precauzioni" al paragrafo 2), pensieri o comportamenti suicidari, confusione, diminuzione di peso, dolore muscolare.
- Effetti indesiderati rari (possono interessare fino a 1 persona su 1 000): gravi eruzioni cutanee (eruzione eritematosa), edema facciale (gonfiore) e angioedema (gonfiore al volto, alle labbra, alla lingua e/o alla gola che può causare difficoltà a respirare o a deglutire), epatite, colorazione gialla della pelle o della parte bianca degli occhi (ittero), insufficienza epatica*, allucinazioni, incapacità di restare immobile (a causa di agitazione fisica e mentale), incapacità di svuotare completamente la vescica.

* Sono stati riportati alcuni casi conclusisi con trapianto di fegato o con esito fatale

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico o al farmacista. Può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

Segnalando gli effetti indesiderati può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Valdoxan

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'astuccio e sul blister. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno del mese.

Questo medicinale non richiede alcuna condizione particolare di conservazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Chieda al farmacista come eliminare i medicinali che non utilizza più. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Valdoxan

- Il principio attivo è agomelatina. Ogni compressa rivestita con film contiene 25 mg di agomelatina.
- Gli altri componenti sono:
 - lattosio monoidrato, amido di mais, povidone (K30), amido sodico glicolato tipo A, acido stearico, magnesio stearato, silice colloidale anidra, ipromellosa, glicerolo, macrogol (6000), ossido di ferro giallo (E172) e diossido di titanio (E171).

Descrizione dell'aspetto di Valdoxan e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film (compressa) di Valdoxan 25 mg sono oblunghe, giallo-arancio.

Le compresse di Valdoxan 25 mg sono disponibili in blister con calendario. Le confezioni contengono 14, 28, 56, 84 o 98 compresse. Sono inoltre disponibili confezioni da 100 compresse rivestite con film per uso ospedaliero.

È possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

Produttore

Les Laboratoires Servier Industrie
905, route de Saran
45520 Gidy
Francia

Servier (Ireland) Industries Ltd
Gorey road
Arklow – Co. Wicklow – Irlanda

Anpharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.
03-236 Warszawa
ul. Annopol 6B
Polonia

Laboratorios Servier, S.L.
Avda de los Madroños, 33
28043 Madrid
Spagna

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio.

België/Belgique/Belgien

S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

България

Сервие Медикал ЕООД
Тел.: +359 2 921 57 00

Česká republika

Servier s.r.o.
Tel: +420 222 118 111

Danmark

Servier Danmark A/S
Tlf.: +45 36 44 22 60

Deutschland

Servier Deutschland GmbH
Tel: +49 (0)89 57095 01

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

Lietuva

UAB "SERVIER PHARMA"
Tel: +370 (5) 2 63 86 28

Luxembourg/Luxemburg

S.A. Servier Benelux N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 529 43 11

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel.: +36 1 238 7799

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd
Tel: + 356 21 22 01 74

Nederland

Servier Nederland Farma B.V.
Tel: +31 (0)71 5246700

Norge

Servier Danmark A/S
Tlf: +45 36 44 22 60

Österreich

Servier Austria GmbH
Tel: +43 (1) 524 39 99

España
Laboratorios Servier S.L.
Tel: +34 91 748 96 30

France
Les Laboratoires Servier
Tél: +33 (0)1 55 72 60 00

Hrvatska
Servier Pharma, d. o. o.
Tel: +385 (0)1 3016 222

Ireland
Servier Laboratories (Ireland) Ltd.
Tel: +353 (0)1 663 8110

Ísland
Servier Laboratories
c/o Icepharma hf
Sími: +354 540 8000

Italia
Servier Italia S.p.A.
Tel: +39 06 669081

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd.
Τηλ: +357 22741741

Latvija
SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Polska
Servier Polska Sp. z o.o.
Tel.: +48 (0) 22 594 90 00

Portugal
Servier Portugal, Lda
Tel.: +351 21 312 20 00

România
Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija
Servier Pharma d. o. o.
Tel: +386 (0)1 563 48 11

Slovenská republika
Servier Slovensko spol. s r.o.
Tel: +421 (0) 2 5920 41 11

Suomi/Finland
Servier Finland Oy
Puh /Tel: +358 (0)9 279 80 80

Sverige
Servier Sverige AB
Tel: +46 (0)8 522 508 00

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il:

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell’Agenzia europea per i medicinali: <https://www.ema.europa.eu>