

# Agomelatina

(Valdoxan/Thymanax)

## per il trattamento degli episodi di depressione maggiore negli adulti

Informazioni per la classe medica sull'uso sicuro ed efficace del medicinale

### Raccomandazioni relative a:

- ✓ **Rischio di epatotossicità**
- ✓ **Monitoraggio della funzionalità epatica**
- ✓ **Interazioni con potenti inibitori del CYP1A2**

### Panoramica su agomelatina

Agomelatina è stata registrata in Europa nel febbraio del 2009 ed è disponibile in Italia dal 13 settembre 2010 per il trattamento degli episodi di depressione maggiore negli adulti.

### Agomelatina e rischio di epatotossicità

In pazienti trattati con agomelatina sono stati riportati, nell'esperienza post-marketing, casi di danno epatico, inclusi compromissione 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.

La maggior parte di essi si è verificata durante i primi mesi di trattamento. Il tipo di danno epatico è essenzialmente epatocellulare con le transaminasi sieriche che solitamente ritornano a livelli normali a seguito della sospensione di agomelatina.

### Raccomandazioni per il monitoraggio della funzionalità epatica

**Agomelatina è controindicata in pazienti con compromissione epatica (ad esempio cirrosi o epatopatia in atto) o quando le transaminasi superano di 3 volte il limite superiore della norma.**

## Prima di iniziare il trattamento

- ✓ Si deve prestare cautela prima di iniziare il trattamento con agomelatina e deve essere effettuata una stretta sorveglianza durante l'intero periodo di trattamento in tutti pazienti, in particolare:

agomelatina deve essere **prescritta solamente dopo una attenta valutazione dei benefici e dei rischi del trattamento:**

- Nei 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
- Nei pazienti che ricevono trattamenti **concomitanti** con medicinali associati al rischio di danno epatico.

## Valutazione dei test di funzionalità epatica in tutti i pazienti

- ✓ **Test di funzionalità epatica al basale devono essere effettuati in tutti i pazienti prima di iniziare il trattamento;** dopo circa 3 e 6 settimane (fine della fase acuta); dopo 12 e 24 settimane (fine della fase di mantenimento) e in seguito, quando clinicamente indicato (vedere figura 1).
- ✓ **Il trattamento non deve essere iniziato nei pazienti con valori basali di ALT e/o AST > 3 ULN;**
- ✓ Si deve usare cautela nei pazienti con elevati livelli di transaminasi prima del trattamento (> del limite superiore del range di normalità e ≤ 3 volte il limite superiore del range di normalità).

## Frequenza di prescrizione dei test delle transaminasi (ALT/AST) per tutti i pazienti

Figura 1



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

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

## *Durante il periodo di trattamento*

Il trattamento con agomelatina deve essere **immediatamente interrotto** se:

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

A seguito dell'interruzione della terapia con agomelatina, i test di funzionalità epatica devono essere ripetuti finché le transaminasi sieriche non tornano a livelli normali.

### **Informi sempre il paziente:**

- ✓ **dell'importanza del monitoraggio della funzionalità epatica**
- ✓ **di prestare attenzione ai segni/sintomi di danno epatico e di sospendere immediatamente l'assunzione di agomelatina e di rivolgersi ad un medico con urgenza, se tali sintomi compaiono.**

## *Promemoria*

Cosa fare in caso di:

Aumento di ALT e/o AST $\leq$ 3 ULN	a) Se presenti sintomi/segni di potenziale danno epatico*: → Interrompere <u>immediatamente</u> il trattamento, ripetere gli esami del sangue fino alla normalizzazione; b) Nessun sintomo/segno di danno epatico: → Ripetere i test entro 48 ore
Aumento di ALT e/o AST $>$ 3 ULN	Interrompere <u>immediatamente</u> il trattamento, ripetere gli esami del sangue fino alla normalizzazione
Segni e sintomi di danno epatico*	Interrompere <u>immediatamente</u> il trattamento, ripetere gli esami del sangue fino alla normalizzazione

\* urine scure, feci di colore chiaro, ingiallimento della pelle/occhi, dolore nella regione superiore destra dell'addome, senso di prolungata ed inspiegabile stanchezza di nuova insorgenza

## **Interazioni con potenti inibitori del CYP1A2**

- ✓ È controindicato l'uso concomitante di agomelatina con potenti inibitori del CYP1A2 (ad es. fluvoxamina<sup>1</sup>, ciprofloxacina<sup>2</sup>).
- ✓ Agomelatina viene metabolizzata principalmente dal citocromo P450 1A2 (CYP1A2) (90%) e dal CYP2C9/19 (10%). I farmaci che interagiscono con questi isoenzimi possono diminuire 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 della esposizione ad agomelatina.
- ✓ *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 ai medicinali metabolizzati dal CYP450.

**Informi sempre** il paziente **del rischio di interazioni** tra agomelatina e potenti inibitori del CYP1A2.

In allegato:

1. [Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto ultimo autorizzato](#)
2. [Programma di monitoraggio della funzionalità epatica con agomelatina](#)

<sup>1</sup> A titolo esemplificativo e non esaustivo: Dumirox - Fevarin - Maveral

<sup>2</sup> A titolo esemplificativo e non esaustivo: Ciproxin - Basemar - Battizer - Bosix - Chinocid - Ciperus - Cuspis - Eoxin - Flontalexin - Generflon - Gerbat - Ibixacin - Prociflor - Samper - Ullax - Mediflox - Ciprosol - Cexidal - Oftacilox - Unicexal

Data di approvazione da parte di AIFA: 09.12.2021