

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: lattosio monoidrato 61,84 mg

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, con il logo dell'azienda impresso in blu su di un lato.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

Trattamento degli episodi di depressione maggiore negli adulti.

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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.

I test della funzionalità epatica devono essere effettuati in tutti i pazienti: all'inizio del trattamento, poi periodicamente dopo circa 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). I pazienti depressi devono essere trattati per un periodo sufficiente di almeno 6 mesi per assicurarsi che non presentino più sintomi.

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

Bambini e adolescenti

L'uso di Valdoxan non è raccomandato nei bambini e negli adolescenti al di sotto di 18 anni a causa della mancanza di dati sulla sicurezza e efficacia (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti anziani

L'efficacia nei pazienti anziani (≥ 65 anni) non è stata chiaramente dimostrata. Sono disponibili soltanto limitati dati clinici sull'uso di Valdoxan in pazienti anziani ≥ 65 anni con episodi di depressione maggiore. Pertanto, Valdoxan deve essere prescritto con cautela a questi pazienti (vedere paragrafo 4.4).

Pazienti con insufficienza renale

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

Pazienti con insufficienza epatica

Valdoxan è controindicato nei pazienti con insufficienza epatica (vedere paragrafi 4.3, 4.4 e 5.2).

Interruzione del trattamento

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

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti.

Insufficienza epatica (ad esempio, cirrosi o epatopatia in atto) (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

Uso nei bambini e negli adolescenti

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).

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.

Mania/Ipomania

Valdoxan deve essere utilizzato con cautela in pazienti con una anamnesi di mania o ipomania e deve essere interrotto se un paziente sviluppa sintomi maniacali.

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 farmaci 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)

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

Aumento delle transaminasi seriche

Negli studi clinici, sono stati osservati aumenti delle transaminasi seriche (oltre 3 volte il limite superiore del range di normalità) nei pazienti trattati con Valdoxan, in particolare alla dose di 50 mg (vedere paragrafo 4.8). Quando la somministrazione di Valdoxan in questi pazienti è stata interrotta, le transaminasi seriche solitamente sono ritornate a livelli normali. I test della funzionalità epatica devono essere effettuati in tutti i pazienti: all'inizio del trattamento, poi periodicamente dopo circa sei settimane (fine della fase acuta), dopo circa dodici e ventiquattro settimane (fine della fase di mantenimento) e, in seguito, quando clinicamente indicato. Il paziente che ha sviluppato un aumento delle transaminasi seriche deve ripetere i test di funzionalità epatica entro 48 ore. La terapia deve essere interrotta se l'aumento delle transaminasi seriche supera di 3 volte il limite superiore della norma e i test di funzionalità epatica devono essere effettuati regolarmente finché le transaminasi seriche non tornano a livelli normali.

Se il paziente sviluppa sintomi che suggeriscono una disfunzione epatica, devono essere effettuati i test di funzionalità epatica. La decisione di proseguire il trattamento del paziente con Valdoxan deve essere guidata dal giudizio clinico in attesa delle valutazioni di laboratorio. In caso di ittero, la terapia deve essere interrotta.

Occorre prestare particolare cautela quando Valdoxan è somministrato a pazienti che consumano notevoli quantità di alcolici o che sono trattati con medicinali associati a rischio di danno epatico.

Intolleranza al lattosio

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Potenziati interazioni con agomelatina

Agomelatina viene metabolizzata principalmente dal citocromo P450 1A2 (CYP1A2) (90%) e dal CYP2C9/19 (10%). Farmaci 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, grepafloxacina, enoxacina) fino a che non sarà acquisita una maggiore esperienza (vedere paragrafo 4.4).

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 farmaci metabolizzati dal CYP450.

Medicinali fortemente legati a proteine plasmatiche

Agomelatina non modifica la concentrazione libera di farmaci fortemente legati a proteine plasmatiche o vice versa.

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.

Alcool

La combinazione di Valdoxan con alcool 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 un concomitante trattamento con ECT e agomelatina.

4.6 Gravidanza e allattamento

Non sono disponibili per agomelatina dati clinici relativi a 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). Occorre prestare cautela nel prescrivere il medicinale a donne in stato di gravidanza.

Non è noto se agomelatina sia escreta nel latte materno. Agomelatina o i suoi metaboliti sono escreti nel latte di ratti durante l'allattamento. I potenziali effetti dell'agomelatina sui neonati allattati al seno non sono stati stabiliti. Se il trattamento con Valdoxan è considerato necessario, l'allattamento deve essere interrotto.

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

Non sono stati effettuati studi sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari. Comunque, 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

Negli studi clinici, oltre 3900 pazienti depressi hanno ricevuto Valdoxan.

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 nausea e capogiri. Queste reazioni avverse sono state solitamente transitorie e generalmente non hanno portato all'interruzione della terapia.

I pazienti depressi mostrano un certo numero di sintomi associati alla malattia stessa. È pertanto difficile, talvolta, stabilire quali sintomi siano il risultato della malattia stessa e quali siano il risultato del trattamento con Valdoxan.

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.

Patologie del sistema nervoso

Comune: mal di testa, capogiri, sonnolenza, insonnia, emicrania

Non comune: parestesia

Patologie dell'occhio

Non comune: visione offuscata

Patologie gastrointestinali

Comune: nausea, diarrea, costipazione, dolore nella parte alta dell'addome

Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo

Comune: iperidrosi

Non comune: eczema

Raro: rash eritematoso

Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo

Comune: dolore alla schiena

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione

Comune: affaticamento

Patologie epatobiliari

Comune: aumento (>3 volte il limite superiore del range di normalità) di ALAT e/o ASAT (i.e. 1,1% per agomelatina 25/50 mg versus 0,7% per il placebo)

Raro: epatite

Disturbi psichiatrici

Comune: ansia

Frequenza non nota: pensieri o comportamenti suicidari (vedere paragrafo 4.4).

4.9 Sovradosaggio

L'esperienza relativa al sovradosaggio di agomelatina è limitata. Durante lo sviluppo clinico sono stati riportati pochi casi di sovradosaggio da agomelatina, assunta da sola (fino a 450 mg) o in combinazione (fino a 525 mg) con altre sostanze psicotrope. I segni e i sintomi di overdose sono stati limitati e hanno incluso sonnolenza e epigastralgia.

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: Altri antidepressivi, codice ATC: N06AX22

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.

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, Valdoxan 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.

L'efficacia e la sicurezza di Valdoxan negli episodi di depressione maggiore sono state studiate in un programma clinico comprendente 5.800 pazienti, di cui 3.900 trattati con Valdoxan.

Sono stati effettuati sei studi controllati verso placebo per studiare l'efficacia a breve termine di Valdoxan nel disturbo di depressione maggiore: due studi a dose flessibile e quattro studi a dose fissa. Al termine del trattamento (oltre 6 o 8 settimane) è stata dimostrata un'efficacia significativa di agomelatina 25-50 mg in tre su sei degli studi a breve termine condotti in doppio cieco controllati verso placebo. Agomelatina non si è differenziata dal placebo in uno studio in cui fluoxetina, controllo attivo, ha mostrato sensibilità al test. In altri due studi non è stato possibile ricavare alcuna conclusione in quanto i due controlli attivi, paroxetina e fluoxetina, non si sono differenziati dal placebo.

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 Valdoxan rispetto al placebo.

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 Valdoxan una volta al giorno sono stati randomizzati a 25-50 mg di Valdoxan una volta al giorno oppure al placebo per ulteriori 6 mesi. La somministrazione di Valdoxan 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 Valdoxan e del 47% per il placebo.

Nei volontari sani Valdoxan non altera la vigilanza diurna e la memoria. Nei pazienti depressi, il trattamento con Valdoxan 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. Valdoxan 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 Valdoxan 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 Valdoxan non è associato a disfunzione sessuale. In volontari sani, Valdoxan mantiene inalterata la funzione sessuale rispetto a paroxetina.

Negli studi clinici Valdoxan non ha mostrato alcun effetto sul peso corporeo, sulla frequenza cardiaca e sulla pressione arteriosa.

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

Valdoxan 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.

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 insufficienza 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.

Insufficienza renale

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

Insufficienza epatica

In uno studio specifico condotto su pazienti cirrotici con insufficienza 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 insufficienza epatica (vedere paragrafo 4.2, 4.3 e 4.4).

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 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 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.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Nucleo della compressa:

- Lattosio monoidrato

- Amido di mais
- Povidone
- Amido sodico glicolato tipo A
- Acido stearico
- Magnesio stearato
- Silice colloidale anidra.

Film di rivestimento:

- Ipromellosa
- Ossido di ferro giallo (E172)
- Glicerolo
- Macrogol
- Magnesio stearato
- Titanio biossido (E171).

Inchiostro a stampa contenente gommalacca, glicole propilenico e lacca alluminica di indigotina (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 particolare condizione di conservazione.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Blister in alluminio/PVC confezionati in scatole di cartone (calendario).
 Confezioni contenenti 7, 14, 28, 42, 56, 84 e 98 compresse rivestite con film.
 Confezioni 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.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Les Laboratoires Servier
 22, rue Garnier
 F-92200 Neuilly-sur-Seine
 Francia

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE / RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE
RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

- B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN
COMMERCIO**

A. TITOLARE(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALLA PRODUZIONE RESPONSABILE(I) DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome ed 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

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

B. CONDIZIONI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZAZIONE IMPOSTE AL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

• CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

Il titolare dell'Autorizzazione all'Immissione in Commercio dovrà garantire che, al lancio del prodotto, sia fornito a tutti gli operatori sanitari qualificati per la prescrizione/l'utilizzo di Valdoxan del materiale educativo contenente quanto segue:

Come descritto nel Piano di gestione del rischio, saranno previste per i medici delle ulteriori attività di minimizzazione del rischio, compresa la fornitura di materiale educativo.

Obiettivi del Piano educativo su agomelatina:

Il materiale educativo per il medico su Valdoxan/Thymanax sarà focalizzato su:

- I potenziali rischi di agomelatina
 - Aumento delle transaminasi
 - Interazioni con potenti inibitori del CYP 1A2 (ad esempio, fluvoxamina, ciprofloxacina).
- Una guida per lo screening della funzionalità epatica (necessità di effettuare test della funzionalità epatica in tutti i pazienti: all'inizio del trattamento, e poi periodicamente dopo circa sei settimane (fine della fase acuta), dodici settimane e ventiquattro settimane (fine della fase di mantenimento) e, in seguito, quando clinicamente indicato);
- Una guida in caso di sintomi clinici o di anomalie nei test della funzionalità epatica;
- Occorre prestare cautela quando si prescrive la terapia a pazienti che assumono importanti quantità di alcool o che sono in trattamento con farmaci associati ad un rischio di danno epatico;
- Controindicazione per i pazienti con insufficienza epatica (ad esempio, cirrosi o epatopatia in atto);
- Controindicazione per i pazienti in trattamento contemporaneo con potenti inibitori del CYP1A2.

• ALTRE CONDIZIONI

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza, come descritto nella versione 4.0 presentata nel Modulo 1.8.1 della domanda di Autorizzazione all’Immissione in Commercio, esista e sia operativo sia prima che durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di Gestione del Rischio (Risk Management Plan, RMP)

Il titolare dell’Autorizzazione all’Immissione in Commercio si impegna ad effettuare gli studi e le ulteriori attività di farmacovigilanza descritte nel Piano di farmacovigilanza, come concordato nella versione 4.0 del RMP incluso nel modulo 1.8.2 della domanda di Autorizzazione all’Immissione in Commercio e successivo aggiornamento del RMP approvato dal Comitato per i Medicinali per Uso Umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*)..

In accordo con la linea guida del CHMP sui “Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano”, il RMP aggiornato deve essere presentato contemporaneamente alla presentazione del successivo Rapporto Periodico di Aggiornamento sulla Sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell’EMA

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 contiene 25 mg di agomelatina.

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Contiene lattosio.
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni.

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

7	compresse rivestite con film
14	compresse rivestite con film
28	compresse rivestite con film
42	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 PORTATA E DALLA VISTA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla portata e dalla vista 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
22, rue Garnier
F-92200 Neuilly-sur-Seine
Francia

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

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Valdoxan 25 mg

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. {MM/AAAA}

4. NUMERO DI LOTTO

LOT {numero}

5. ALTRO

LUN
MAR
MER
GIO
VEN
SAB
DOM

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

FOGLIO ILLUSTRATIVO: INFORMAZIONI PER L'UTILIZZATORE

Valdoxan 25 mg compresse rivestite con film agomelatina

Legga attentamente questo foglio prima di prendere questo medicinale.

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 per lei personalmente. Non lo dia mai ad altri. Infatti, per altri individui questo medicinale potrebbe essere pericoloso, anche se i loro sintomi sono uguali ai suoi. Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio, informi il medico o il farmacista.

Contenuto di questo foglio:

1. Che cos'è Valdoxan e a che cosa serve
2. Prima di prendere Valdoxan
3. Come prendere Valdoxan
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Valdoxan
6. Altre informazioni

1. CHE COS'È VALDOXAN E A CHE COSA SERVE

Valdoxan appartiene ad un gruppo di farmaci chiamati antidepressivi e Valdoxan le è stato prescritto per trattare la sua depressione.

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.

2. PRIMA DI PRENDERE VALDOXAN

Non prenda Valdoxan

- se è allergico (ipersensibile) ad agomelatina o ad uno qualsiasi degli eccipienti di Valdoxan (vedere "*Cosa contiene Valdoxan*" nel paragrafo 6),
- se sta prendendo fluvoxamina (un altro farmaco usato nel trattamento della depressione) o ciprofloxacina (un antibiotico),
- se il suo fegato non lavora correttamente (insufficienza epatica).

Faccia particolare attenzione con Valdoxan

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

- Se ha avuto in precedenza o se sopraggiungono sintomi maniacali (un periodo di eccitazione ed emozioni anormalmente intense), ne parli con il suo medico prima di iniziare a prendere il farmaco o di continuare con la sua assunzione.
- Se sta assumendo farmaci che influiscono sulla funzionalità epatica. Chieda consiglio al suo medico su quali farmaci siano.

Durante il trattamento con Valdoxan alcuni pazienti possono avere un aumento dei livelli degli enzimi epatici nel sangue. Il suo medico potrà prescriverle degli esami di laboratorio per verificare la corretta funzionalità del suo fegato all'inizio del trattamento e poi periodicamente durante il trattamento. Sulla base della valutazione di questi test, il medico deciderà se deve continuare ad assumere Valdoxan o no (vedere anche "*Come prendere Valdoxan*" nel paragrafo 3).

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

L'uso di Valdoxan non è previsto nei bambini e negli adolescenti (al di sotto dei 18 anni).

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 pensare in questo modo:

- 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 lei 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.

Assunzione di Valdoxan con altri medicinali

Informi il medico o il farmacista se sta assumendo o ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, compresi quelli senza prescrizione medica.

Non deve prendere Valdoxan insieme a determinati farmaci (vedere anche “*Non prenda Valdoxan*” nel paragrafo 2): fluvoxamina (un altro farmaco utilizzato nel trattamento della depressione) ciprofloxacina (un antibiotico).

Assunzione di Valdoxan con cibi e bevande

Valdoxan può essere assunto con o senza cibo.

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

Gravidanza

Dica al suo medico se è in gravidanza (o ha intenzione di avere una gravidanza) mentre sta prendendo Valdoxan.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Allattamento

Dica al suo medico se sta allattando o intende allattare, dato che l'allattamento deve essere interrotto se prende Valdoxan.

Chieda consiglio al medico o al farmacista prima di prendere qualsiasi medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Informazioni importanti su alcuni eccipienti di Valdoxan

Questo farmaco contiene lattosio. Se il medico le ha detto che lei ha una intolleranza ad alcuni zuccheri, ne parli con lui prima di prendere Valdoxan.

3. COME PRENDERE VALDOXAN

Prenda sempre Valdoxan seguendo esattamente le istruzioni del medico. 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 suo medico potrà prescriverle una dose maggiore (50 mg), ovvero due compresse da assumere insieme prima di coricarsi.

Nella maggior parte dei soggetti depressi, Valdoxan inizia ad agire sui sintomi della depressione entro due settimane dall'inizio del trattamento. Il suo medico può continuare a prescriverle Valdoxan quando si sente meglio per evitare che la depressione ritorni.

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

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

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

In seguito i test saranno effettuati se il suo medico lo riterrà necessario.

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

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

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 farmaco per sbaglio, contatti il medico immediatamente.

L'esperienza di sovradosaggio con Valdoxan è limitata, ma i sintomi riportati includono dolore nella parte alta dello stomaco e sonnolenza.

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

4. POSSIBILI EFFETTI INDESIDERATI

Come tutti i medicinali, Valdoxan 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.

La frequenza delle possibili reazioni avverse elencate di seguito è descritta usando la seguente convenzione:

- molto comune (si verificano in più di 1 paziente su 10)
- comune (si verificano da 1 a 10 pazienti su 100)
- non comune (si verificano da 1 a 10 pazienti su 1.000)
- raro (si verificano da 1 a 10 pazienti su 10.000)
- molto raro (si verificano in meno di 1 paziente su 10.000)
- non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Gli effetti indesiderati includono:

effetti indesiderati comuni: capogiri, sonnolenza, difficoltà a dormire (insonnia), emicrania, mal di testa, sensazione di vomito (nausea), diarrea, stitichezza, dolore nella parte alta dell'addome,

sudorazione eccessiva (iperidrosi), dolore alla schiena, stanchezza, ansia, aumento dei livelli degli enzimi epatici nel sangue,

- effetti indesiderati non comuni: formicolio alle dita delle mani e dei piedi (parestesia), visione offuscata ed eczema,
- effetti indesiderati rari: gravi eruzioni cutanee (rash eritematoso), epatite,
- altri possibili effetti indesiderati: pensieri o comportamenti suicidari (frequenza non nota).

Se uno qualsiasi degli effetti indesiderati peggiora, o se nota la comparsa di un qualsiasi effetto indesiderato non elencato in questo foglio illustrativo, informi il medico o il farmacista.

5. COME CONSERVARE VALDOXAN

Tenere Valdoxan fuori dalla portata e dalla vista dei bambini.

Non usi Valdoxan 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 speciale condizione di conservazione.


I medicinali non devono essere gettati 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. ALTRE INFORMAZIONI

Cosa contiene Valdoxan

- Il principio attivo è agomelatina. Ogni compressa contiene 25 mg di agomelatina.
- Gli eccipienti sono:
 - nucleo della compressa: lattosio monoidrato, amido di mais, povidone, amido sodico glicolato tipo A, acido stearico, magnesio stearato, silice colloidale anidra.
 - rivestimento della compressa: ipromellosa, glicerolo, macrogol, magnesio stearato, ossido di ferro giallo (E172) e biossido di titanio (E171).
 - inchiostro di stampa: gommalacca, glicole propilenico e lacca alluminica di indigotina (E132).

Descrizione dell'aspetto di Valdoxan e contenuto della confezione

Le compresse rivestite con film di Valdoxan 25 mg sono oblunghe, giallo-arancio, con il logo dell'azienda  impresso in blu su di un lato.

Le compresse di Valdoxan 25 mg sono disponibili in blister con calendario. Le confezioni contengono 7, 14, 28, 42, 56, 84 o 98 compresse. Sono inoltre disponibili confezioni da 100 compresse rivestite con film per uso ospedaliero.

E' possibile che non tutte le confezioni siano commercializzate.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio e Produttore

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Les Laboratoires Servier
22, rue Garnier
92200 Neuilly-sur-Seine - Francia

Produttore

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

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

e

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

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.
Tel: +32 (0)2 529 43 11

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

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

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

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

Malta
GALEPHARMA Ltd
Tel: +(356) 21 247 082

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

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

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

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

Eesti
CentralPharmaCommunications OÜ
Tel:+ 372 640 0007

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

Ελλάδα
ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

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

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

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

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

România
Servier Pharma SRL
Tel: +40 21 402 09 11

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

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

Ísland

Slovenská republika

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

Italia

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

Κύπρος

X.A.Παπαέλληνας & Σία Λτδ
Τηλ: +357 22741741

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Lietuva

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

Servier Sverige AB
Tel : +46 (8)5 225 08 00

United Kingdom

Servier Laboratories Ltd
Tel: +44 (0)1 753 666409

Questo foglio illustrativo è stato approvato l'ultima volta il: {data}

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