

## PROYECTO DE PROSPECTO

**VALDOXAN®**

**AGOMELATINA 25 mg**

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Francesa

### COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Agomelatina 25 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona (K 30), glicolato sódico de almidón tipo A, ácido esteárico, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, hipromelosa, óxido de hierro amarillo (E 172), glicerol, macrogol 6000, dióxido de titanio (E 171).

### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo.

### INDICACIONES

Tratamiento del trastorno depresivo mayor en adultos (según DSM IV).

### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Grupo fármaco terapéutico: Antidepresivo.

Código ATC: N06AX22.

#### *Mecanismo de acción*

La Agomelatina es un agonista melatoninérgico (receptores MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub>) y un antagonista de 5-HT<sub>2c</sub>. En los estudios de unión se señala que la Agomelatina carece de efectos sobre la captación de monoaminas y no posee afinidad por los receptores adrenérgicos  $\alpha$  o  $\beta$ , histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos y benzodiazepínicos.

La Agomelatina resincroniza los ritmos circadianos en modelos animales de alteración del ritmo circadiano.

La Agomelatina aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina, específicamente en la corteza frontal, y no tiene influencia en los niveles extracelulares de serotonina.

#### *Efectos farmacodinámicos*

La Agomelatina ha demostrado ejercer un efecto antidepresivo en modelos animales de depresión (prueba de la indefensión aprendida, prueba de desesperanza, estrés crónico leve) así como en modelos con desincronización del ritmo circadiano o relacionados con el estrés y la ansiedad.

En humanos, Valdoxan tiene efectos positivos sobre el cambio de fase; induce un adelanto de la fase del sueño, una disminución de la temperatura corporal y liberación de melatonina.

### *Eficacia clínica y seguridad*

La eficacia y la seguridad en los episodios de depresión mayor se han estudiado en un programa clínico en el que se incluyeron 7.900 pacientes tratados con Valdoxan.

Se han realizado diez ensayos clínicos controlados con placebo para evaluar la eficacia a corto plazo de Valdoxan en el trastorno depresivo mayor en adultos, con dosis fijas y/o ajuste ascendente de la dosis. Al final del tratamiento (más de 6 u 8 semanas), se observó una eficacia significativa de 25-50 mg de Agomelatina en 6 de los 10 estudios a corto plazo, doble ciego y controlados con placebo. La variable principal fue el cambio en la puntuación de la escala HAMD-17 en relación al valor basal. La Agomelatina no se diferenció del placebo en dos estudios en los que el control activo paroxetina o fluoxetina mostraron sensibilidad en el ensayo. Agomelatina no fue comparada directamente con paroxetina y fluoxetina ya que estos comparadores fueron añadidos para asegurar la sensibilidad de los estudios. En otros dos estudios, no fue posible extraer ninguna conclusión ya que los controles activos, paroxetina o fluoxetina, no se diferenciaron del placebo.

Sin embargo, en estos estudios no estaba permitido aumentar la dosis inicial de agomelatina, paroxetina o fluoxetina incluso si la respuesta no era adecuada.

Se observó también eficacia en pacientes con depresión más severa (HAM-D basal  $\geq 25$ ) en todos los estudios positivos controlados con placebo.

Estadísticamente, las tasas de respuesta resultaron significativamente mayores con Valdoxan en comparación con placebo.

Se ha demostrado superioridad (2 estudios) y no-inferioridad (4 estudios) en seis de siete ensayos de eficacia en poblaciones heterogéneas de pacientes adultos deprimidos versus ISRS/IRSN (sertralina, escitalopram, fluoxetina, venlafaxina o duloxetina). La eficacia antidepresiva se evaluó como variable principal o secundaria utilizando la escala HAMD-17.

El mantenimiento de la eficacia antidepresiva se demostró en un estudio de prevención de recaídas. Los pacientes que respondían a un tratamiento agudo de 8/10 semanas con 25-50 mg de Valdoxan una vez al día fueron aleatorizados en abierto para recibir bien 25-50 mg de Valdoxan una vez al día o placebo durante otros 6 meses. La pauta de 25-50 mg de Valdoxan una vez al día demostró una superioridad estadísticamente significativa en comparación con el placebo ( $p=0,0001$ ), para la variable principal, la prevención de recaídas de la depresión, medida como tiempo hasta la recaída. La incidencia de recaídas durante el periodo de seguimiento doble ciego de 6 meses de duración fue del 22% y 47% para Valdoxan y placebo, respectivamente.

Valdoxan no altera la atención diurna ni la memoria en voluntarios sanos. En pacientes con depresión, el tratamiento con 25 mg de Agomelatina aumentó la fase lenta del sueño sin modificar la cantidad ni la latencia del sueño REM (movimiento rápido de los ojos). También indujo una mejora del tiempo hasta la conciliación del sueño y un adelanto en la observación de la frecuencia cardíaca mínima. Desde la primera semana del tratamiento, la conciliación y

la calidad del sueño mejoraron significativamente sin embotamiento diurno según evaluaron los propios pacientes.

En un estudio comparativo y específico sobre disfunción sexual con pacientes con depresión que habían remitido, hubo una tendencia numérica (no estadísticamente significativa) hacia una menor aparición de síntomas de disfunción sexual con Valdoxan que con venlafaxina en la escala "Sex Effects" (SEAFX) para las puntuaciones del deseo y el orgasmo.

El análisis conjunto de estudios utilizando la Escala de Experiencia Sexual de Arizona (ASEX) mostró que Valdoxan no estaba asociado con disfunción sexual. En voluntarios sanos, Valdoxan mantuvo inalterada la función sexual en comparación con paroxetina.

Valdoxan no presentó efectos sobre la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea en los ensayos clínicos.

En un estudio en pacientes con depresión en remisión diseñado para evaluar los síntomas de discontinuación a través del cuestionario DESS (Signos y Síntomas Emergentes por Discontinuación), Agomelatina no indujo ningún síndrome de discontinuación después de la interrupción abrupta del tratamiento.

Valdoxan no tiene potencial de adicción según se ha medido en estudios con voluntarios sanos en una escala analógica visual específica o por la lista de comprobación de 49 puntos del Inventario Central de Investigación de Adicciones (ARCI).

Un estudio controlado con placebo de 8 semanas con agomelatina 25-50 mg/día en pacientes deprimidos de edad avanzada ( $\geq 65$  años, N=222, de los cuales 151 fueron tratados con agomelatina) demostró una diferencia estadísticamente significativa de 2.67 puntos en la puntuación total de la escala HAM-D, la variable principal. El análisis de los resultados mostró que la tasa de respondedores fue favorable a agomelatina. No se observó mejoría en pacientes de edad muy avanzada ( $\geq 75$  años, N=69, de los cuales 48 fueron tratados con agomelatina). La tolerancia a agomelatina en pacientes de edad avanzada fue comparable a la observada en los adultos más jóvenes.

Se ha realizado un estudio específico, controlado, de 3 semanas de duración en pacientes con episodios de depresión mayor y que no habían mejorado suficientemente tras el tratamiento con paroxetina (un ISRS) o venlafaxina (un IRSN). Cuando se cambió el tratamiento de estos antidepresivos a agomelatina, aparecieron síntomas de retirada tras la interrupción del tratamiento del ISRS o IRSN, indistintamente tras una interrupción brusca o gradual del tratamiento previo. Estos síntomas de retirada se pueden confundir con una falta de eficacia de agomelatina al inicio del tratamiento.

El porcentaje de pacientes con al menos un síntoma de retirada una semana después de la interrupción del tratamiento con ISRS / IRSN, fue menor en el grupo de disminución progresiva a largo plazo (retirada gradual de los ISRS / IRSN previos en 2 semanas) que en el grupo de disminución progresiva a corto plazo (retirada gradual de los ISRS / IRSN previos en 1 semana) y que en el grupo de sustitución brusca (retirada brusca): 56,1 %, 62,6% y 79,8% respectivamente.

## Farmacocinética

### *Absorción y biodisponibilidad:*

La Agomelatina se absorbe bien y rápidamente ( $\geq 80\%$ ) luego de su administración oral. La biodisponibilidad absoluta es baja ( $< 5\%$  para la dosis terapéutica por vía oral) y la variabilidad interindividual es sustancial.

La biodisponibilidad aumenta en mujeres en comparación con los hombres. La biodisponibilidad aumenta por la coadministración de anticonceptivos orales y disminuye por el tabaco.

El pico de concentración plasmática se alcanza entre 1 y 2 horas tras su administración.

En el intervalo posológico terapéutico, la exposición sistémica a la Agomelatina aumenta de manera proporcional a la dosis. Con las dosis superiores, se observa una saturación del efecto de primer paso.

La ingesta de alimentos (comida normal o rica en grasas) no modifica la biodisponibilidad ni la velocidad de absorción. La variabilidad aumenta con comidas ricas en grasas.

### *Distribución:*

El volumen de distribución en equilibrio es de aproximadamente 35 l y la unión a las proteínas plasmáticas es del 95%, independientemente de la concentración, y no se modifica con la edad ni en pacientes con insuficiencia renal, pero la fracción libre es el doble en pacientes con insuficiencia hepática.

### *Biotransformación:*

La Agomelatina se metaboliza rápidamente, después de su administración oral, principalmente mediante la isoenzima hepática CYP 1A2; las isoenzimas CYP2C9 y CYP2C19 también están implicadas pero con una menor contribución.

Los principales metabolitos, la Agomelatina hidroxilada y desmetilada, carecen de actividad, se conjugan enseguida y se eliminan por la orina.

### *Eliminación:*

La eliminación es rápida, la semivida media plasmática varía entre 1 y 2 horas y el aclaramiento es alto (aprox. 1.100 ml/min) y esencialmente metabólico.

La excreción es principalmente urinaria (80%) en forma de metabolitos, mientras la excreción en orina del compuesto inalterado es insignificante.

La cinética no se modifica después de la administración repetida.

## Poblaciones de riesgo:

*Insuficiencia renal:* No se ha observado una modificación relevante de los parámetros farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal grave (n=8, dosis única de 25 mg), pero debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave ya que sólo se dispone de datos clínicos limitados en estos pacientes (ver "Advertencias y precauciones de empleo").

*Insuficiencia hepática:* En un estudio específico que incluía pacientes cirróticos con insuficiencia hepática crónica leve (tipo A de Child-Pugh) o moderada (tipo B de Child-Pugh), la exposición a 25 mg de Agomelatina aumentó de forma sustancial (70 veces y 140 veces, respectivamente), en comparación

con los voluntarios agrupados (por edad, peso y tabaquismo) sin insuficiencia hepática (ver "Contraindicaciones y Advertencias y precauciones de empleo"). Pacientes de edad avanzada: En un estudio farmacocinético en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años), se mostró que a una dosis de 25 mg la AUC media y la Cmax media fueron aproximadamente 4 veces y 13 veces más altas en pacientes  $\geq 75$  años en comparación con pacientes  $< 75$  años. El número total de pacientes que recibió 50 mg fue demasiado bajo para llegar a alguna conclusión. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

*Grupos étnicos:* No hay datos sobre la influencia de la raza en la farmacocinética de Agomelatina.

### POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Posología: según indicación médica.

Posología orientativa:

La dosis diaria recomendada es de un comprimido de 25 mg por vía oral antes de acostarse. Luego de dos semanas de tratamiento, si se requiere una mejoría clínica, la dosis puede incrementarse hasta su dosis máxima de 50 mg en una toma única, antes de acostarse.

La decisión de aumentar la dosis debe valorarse teniendo en cuenta un mayor riesgo de elevación de transaminasas. Cualquier aumento de dosis a 50 mg debe realizarse tras una evaluación individual del beneficio/riesgo para cada paciente y con un estricto seguimiento de las pruebas de función hepática.

Se deben realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. El tratamiento no se debe iniciar si los valores de transaminasas superan en 3 veces el límite superior de la normalidad (ver "Contraindicaciones" y "Advertencias y Precauciones"). Durante el tratamiento se deben monitorizar las transaminasas periódicamente tras aproximadamente tres semanas, seis semanas (final de la fase aguda), doce semanas y veinticuatro semanas (final de la fase de mantenimiento) y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado. El tratamiento se debe interrumpir si los valores de transaminasas superan en 3 veces el límite superior de la normalidad.

Cuando se aumente la dosis, se deben realizar otra vez pruebas de función hepática con la misma periodicidad que al inicio del tratamiento.

Duración del tratamiento:

La medicación antidepresiva debería ser continuada por al menos 6 meses para asegurar la remisión total de los síntomas. La continuación del tratamiento con Agomelatina queda a criterio del profesional médico tratante.

Cambio de tratamiento de antidepresivos ISRS / IRSN a agomelatina:

Los pacientes pueden experimentar síntomas de retirada tras la interrupción de un antidepresivo ISRS / IRSN.

Se debe consultar el prospecto del ISRS / IRSN para saber cómo retirar el tratamiento y evitar estos síntomas. El tratamiento con Agomelatina puede iniciarse inmediatamente mientras se reduce paulatinamente la dosis de un ISRS / IRSN (ver "Efectos farmacodinámicos").

#### *Interrupción del tratamiento*

No es necesaria una disminución gradual de la dosis cuando se interrumpe el tratamiento.

Forma de administración: Los comprimidos pueden tomarse con las comidas o alejados de las mismas.

#### Poblaciones especiales:

Pacientes de edad avanzada: Se ha demostrado la eficacia y seguridad de agomelatina (25 a 50 mg/día) en pacientes deprimidos de edad avanzada (<75 años). No se han documentado efectos en pacientes  $\geq 75$  años. Por lo tanto, Agomelatina no debe utilizarse en pacientes de este grupo de edad. No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad.

#### Pacientes con insuficiencia renal:

No se ha observado una modificación relevante en los parámetros farmacocinéticos de agomelatina en pacientes con insuficiencia renal grave. Sin embargo, sólo se dispone de datos clínicos limitados sobre el uso de Valdoxan en pacientes con depresión con insuficiencia renal grave o moderada que presentan episodios de depresión mayor. Por tanto, debe tenerse precaución cuando se prescriba Valdoxan a estos pacientes (ver "Advertencias y precauciones de empleo").

#### Insuficiencia hepática:

Valdoxan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Población pediátrica (Ver "Advertencias y Precauciones de empleo"):

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Valdoxan en niños desde 2 años en adelante para el tratamiento de episodios de depresión mayor. No se dispone de datos. No existe una recomendación de uso específica para Valdoxan en niños desde el nacimiento hasta los 2 años para el tratamiento de episodios de depresión mayor.

#### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a sus excipientes.

Insuficiencia hepática (cirrosis o enfermedad hepática activa) o valores de transaminasas que sobrepasen 3 veces el límite superior del rango normal.

Uso concomitante de potentes inhibidores de la isoenzima CYP 1A2 (por ejemplo: fluvoxamina, ciprofloxacina) (ver "Advertencias y precauciones de empleo").

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

##### Control de la función hepática

Se han notificado casos de daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática (se notificaron, excepcionalmente, en pacientes con factores de riesgo hepático, un número reducido de casos con desenlace fatal o trasplante de hígado), aumentos de las enzimas hepáticas que sobrepasaban en 10 veces el rango superior normal, hepatitis e ictericia en pacientes tratados con Valdoxan en el periodo post-comercialización. La mayoría de ellos aparecieron durante los primeros meses de tratamiento. El patrón de afectación del hígado es predominantemente hepatocelular con valores de transaminasas séricas que generalmente vuelven a los valores normales cuando se interrumpe el tratamiento con Valdoxan.

**Se debe tener precaución antes de iniciar el tratamiento y se debe realizar un estrecho seguimiento durante el periodo de tratamiento en todos los pacientes, especialmente si hay factores de riesgo de daño hepático o uso concomitante de medicamentos asociados con riesgo de daño hepático.**

- *Antes de iniciar el tratamiento*

El tratamiento con Valdoxan se debe prescribir únicamente tras una evaluación minuciosa del balance beneficio / riesgo en pacientes con factores de riesgo de daño hepático, por ejemplo, obesidad, sobrepeso, esteatosis hepática no alcohólica, diabetes, trastornos con el consumo de alcohol y/o consumo considerable de alcohol y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes asociados con riesgo de daño hepático.

La analítica de función hepática basal debe realizarse en todos los pacientes y el tratamiento no debe iniciarse en pacientes con valores basales de ALT y/o AST > 3 veces el límite superior de la normalidad (ver "Contraindicaciones"). Se debe tener precaución cuando se administre Valdoxan a pacientes con las transaminasas elevadas antes del tratamiento (> al límite superior del rango normal y ≤ 3 veces el límite superior del rango normal).

- *Frecuencia de las pruebas de función hepática*

- antes de iniciar el tratamiento

- y después:

- tras aproximadamente 3 semanas,

- tras aproximadamente 6 semanas (final de la fase aguda),

- tras aproximadamente 12 y 24 semanas (final de la fase de mantenimiento)

- y posteriormente cuando esté clínicamente indicado.

- Cuando se aumente la dosis, se deben realizar otra vez pruebas de función hepática con la misma periodicidad que al inicio del tratamiento.

Cualquier paciente que presente un aumento de las transaminasas séricas debe repetir las pruebas de la función hepática en las siguientes 48 horas.

- *Durante el periodo de tratamiento*

El tratamiento con Valdoxan se debe interrumpir inmediatamente si:

- el paciente desarrolla signos o síntomas de un posible daño hepático (tales como orina oscura, heces de color claro, piel/ojos amarillos, dolor en la parte superior derecha del vientre, fatiga repentina inexplicable y prolongada).
- el aumento de las transaminasas séricas supera en 3 veces el límite superior de la normalidad.

Tras la interrupción del tratamiento con Valdoxan las pruebas de la función hepática se deben repetir hasta que las transaminasas séricas vuelvan al valor normal.

#### Uso en población pediátrica

Valdoxan no está recomendado en el tratamiento de la depresión en pacientes menores de 18 años de edad debido a que en este grupo etario no se ha establecido la seguridad y eficacia de Valdoxan. En ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con otros antidepresivos, se han observado con mayor frecuencia comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamientos oposicionistas e ira) en comparación con aquellos tratados con placebo.

#### Pacientes de edad avanzada

No se han documentado efectos de agomelatina en pacientes  $\geq 75$  años, por tanto agomelatina no debe ser utilizada por pacientes de este grupo etario.

#### Uso en pacientes de edad avanzada con demencia:

Agomelatina no debe utilizarse para el tratamiento de episodios depresivos mayores en pacientes de edad avanzada con demencia, debido a que aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de la Agomelatina en esos pacientes.

#### Trastorno Bipolar / Manía / Hipomanía:

La Agomelatina se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, manía o hipomanía y se suspenderá el tratamiento si el paciente desarrolla síntomas maníacos (ver "Reacciones adversas").

#### Riesgo de suicidio:

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con Trastorno Depresivo Mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

- a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
  - b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
  - c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.
- Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el



Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descritos como de la aparición de ideación suicida y reportarlos inmediatamente a los profesionales tratantes.

Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento, la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de episodios relacionados con suicidio o aquellos que presentan un grado significativo de pensamientos suicidas antes del comienzo del tratamiento, tienen mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben ser cuidadosamente vigilados durante el tratamiento.

Un metaanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un aumento del riesgo del comportamiento suicida cuando se administraban antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

Se debe realizar una cuidadosa supervisión de los pacientes y en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Se debe informar a los pacientes (y cuidadores de los pacientes) sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales del comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si aparecen estos síntomas.

#### Pacientes con insuficiencia renal:

No se ha observado una modificación relevante en los parámetros farmacocinéticos de Agomelatina en pacientes con insuficiencia renal grave.

Al disponer sólo de datos clínicos limitados sobre su uso en pacientes con insuficiencia renal grave o moderada, que presentan episodios de depresión mayor, Valdoxan debe ser utilizado con precaución en estos pacientes.

#### Pacientes con insuficiencia hepática:

No debe ser utilizado en pacientes con insuficiencia hepática.

#### Asociación con inhibidores del CYP 1A2 (ver "Interacciones medicamentosas y otras"):

Debe tenerse precaución al prescribir Valdoxan con inhibidores moderados del CYP 1A2 (ej. propranolol, enoxacino), ya que puede producirse un aumento de la exposición a Agomelatina.

#### Intolerancia a la lactosa:

Los comprimidos de Agomelatina contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia a la galactosa, por deficiencia de Lapp lactasa o mala absorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este medicamento.

#### EMBARAZO

No hay datos o éstos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de agomelatina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario / fetal, parto o desarrollo post natal. Como medida de precaución, no utilizar en mujeres embarazadas.

#### LACTANCIA

Se desconoce si agomelatina y sus metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que agomelatina y sus metabolitos se excretan en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Valdoxan tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

#### FERTILIDAD

En los estudios sobre la función reproductora en la rata y en el conejo no se mostraron efectos de la agomelatina sobre la fertilidad.

#### EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Considerando que el mareo y la somnolencia son reacciones adversas frecuentes, los pacientes deben ser advertidos sobre su capacidad para conducir vehículos o manejar maquinaria.

#### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS

##### Interacciones potenciales que afectan a la Agomelatina:

La Agomelatina es metabolizada principalmente por el citocromo P450 1A2 (CYP 1A2) (90%) y por el CYP 2C9/19 (10%). Los medicamentos que interactúan con estas isoenzimas pueden disminuir o pueden aumentar la biodisponibilidad de la Agomelatina.

La Fluvoxamina, un inhibidor potente de CYP 1A2 y moderado del CYP 2C9, inhibe notablemente el metabolismo de la Agomelatina, dando como resultado un gran incremento de la concentración de la misma. En consecuencia está contraindicada la administración de Agomelatina con inhibidores potentes del citocromo P1A2 (por ejemplo fluvoxamina, ciprofloxacina).

La asociación de Agomelatina con estrógenos (inhibidores moderados del CYP 1A2) produce que aumente varias veces la exposición a Agomelatina. Aunque no se observó en los 800 pacientes tratados ningún indicio de falta de seguridad, debe tenerse precaución al prescribir Agomelatina junto con otros inhibidores moderados del CYP 1A2 (ej. propranolol, enoxacino) hasta que se adquiera más experiencia.

La rifampicina, un inductor de los tres citocromos implicados en el metabolismo de la agomelatina, puede disminuir la biodisponibilidad de la agomelatina.

Fumar induce al CYP 1A2 y se ha demostrado que disminuye la biodisponibilidad de la agomelatina, especialmente en fumadores severos (>15 cigarrillos / día).

#### Posibilidad de que la Agomelatina afecte a otros medicamentos:

La Agomelatina no induce ni inhibe las isoenzimas del CYP 450. Por consiguiente, no modifica la exposición a los medicamentos metabolizados por el CYP 450.

#### Medicamentos con alta unión a proteínas plasmáticas:

En drogas con alta unión a proteínas plasmáticas, la Agomelatina no modifica las concentraciones de droga libre ni viceversa.

#### Otros medicamentos:

En estudios clínicos de fase I no se encontró evidencia de interacción farmacocinética o farmacodinámica con medicamentos que podrían ser prescritos de forma concomitante con Agomelatina, como benzodiazepinas, litio, paroxetina, fluconazol, teofilina.

#### Alcohol

No se aconseja la combinación de Agomelatina con alcohol.

#### Terapia Electroconvulsiva (TEC):

No hay experiencia sobre la utilización conjunta de Agomelatina y terapia electroconvulsiva. Los estudios en animales no muestran propiedades proconvulsivas (ver Datos Preclínicos de Seguridad), por lo que parece poco probable que se deriven secuelas clínicas de la utilización de esta terapia durante la administración de Agomelatina.

#### REACCIONES ADVERSAS

La Agomelatina ha sido estudiada en ensayos clínicos que incluyeron más de 8000 pacientes deprimidos.

Las reacciones adversas fueron usualmente leves o moderadas y ocurrieron dentro de las primeras dos semanas de tratamiento. Las reacciones adversas más comunes fueron cefalea, náuseas y mareo.

Estas reacciones adversas fueron usualmente transitorias y no provocaron la interrupción del tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

La siguiente tabla presenta las reacciones adversas fueron observadas en ensayos clínicos controlados con placebo y fármaco activo.

Las reacciones adversas están incluidas a continuación usando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las frecuencias no se han corregido respecto al placebo.

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Terminología</b>
<b>Trastornos psiquiátricos</b>	Frecuentes	Ansiedad
		Sueños anormales*
	Poco frecuentes	Pensamientos o comportamiento suicida
		Agitación y síntomas relacionados* (como irritabilidad e inquietud)
		Agresión*
		Manía/Hipomanía* Estos síntomas también pueden ser debidos a la enfermedad subyacente
		Pesadillas*
Estado de confusión*		
Raras	Alucinaciones*	
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>	Muy frecuente	Cefalea
	Frecuente	Mareo
		Somnolencia
		Insomnio
	Poco frecuente	Migraña
		Parestesia
		Síndrome de pierna inquieta*
Raras	Acatisia*	
<b>Trastornos oculares</b>	Poco frecuente	Visión borrosa
<b>Trastornos del oído y del laberinto</b>	Poco frecuente	Acúfenos*
<b>Trastornos gastrointestinales</b>	Frecuente	Náusea
		Diarrea
		Estreñimiento
		Dolor abdominal
		Vómitos*
<b>Trastornos hepatobiliares</b>	Frecuente	ALAT y/o ASAT elevadas (en los ensayos clínicos, se observaron

<b>Sistema de clasificación de órganos</b>	<b>Frecuencia</b>	<b>Terminología</b>
		aumentos >3 veces el límite superior del rango normal para ALAT y/o ASAT en 1,2% de los pacientes tratados con 25 mg al día de agomelatina y en 2,6% de los pacientes con 50 mg al día de agomelatina vs. 0,5% con placebo)
	Poco frecuente	Gamma glutamiltransferasa elevada* (GGT) (>3 veces el límite superior del rango normal)
	Raras	Hepatitis
		Fosfatasa alcalina elevada* (>3 veces el límite superior del rango normal)
		Insuficiencia hepática* (1)
Ictericia*		
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>	Poco frecuentes	Hiperhidrosis
		Eczema
		Prurito*
		Urticaria*
	Raras	Rash eritematoso Edema de cara y angioedema*
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</b>	Frecuentes	Dolor de espalda
<b>Trastornos renales y urinarios</b>	Raras	Retención urinaria*
<b>Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración</b>	Frecuentes	Cansancio
<b>Exploraciones complementarias</b>	Frecuentes	Aumento de peso*,
	Poco frecuentes	Pérdida de peso*

\* Frecuencia de los acontecimientos adversos detectados por notificación espontánea estimada a partir de los ensayos clínicos.

(1) Se notificó, excepcionalmente, en pacientes con factores de riesgo hepático, un número reducido de casos con desenlace fatal o trasplante de hígado.

Notificación de supuestas reacciones adversas

Informe a su médico si observa cualquier efecto adverso, incluso si el efecto adverso no aparece mencionado en este prospecto.

Al señalar los efectos adversos, contribuirá a proporcionar más información sobre la seguridad del medicamento.

#### DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

Se observaron efectos sedantes en ratones, ratas y monos, que habían recibido dosis altas tanto en dosis única como repetida.

En roedores, se observó una marcada inducción del CYP2B y una inducción moderada de CYP1A y de CYP3A a partir de 125 mg/kg/día, mientras que en monos la inducción fue pequeña para CYP2B y para CYP3A a la dosis de 375 mg/kg/día. No se observó hepatotoxicidad en roedores ni en monos en los estudios de toxicidad a dosis repetidas.

La Agomelatina atraviesa la placenta y pasa a los fetos de ratas preñadas.

Los estudios de reproducción en la rata y el conejo no demostraron efectos sobre la fertilidad, desarrollo embrio-fetal y desarrollo pre y pos natal.

Una batería de ensayos de genotoxicidad estándar in vitro e in vivo concluye que la Agomelatina no presenta potencial mutagénico o clastogénico.

En estudios de carcinogénesis, la Agomelatina indujo un incremento en la incidencia de tumores hepáticos en la rata y el ratón, a dosis al menos 110 veces más altas que las terapéuticas. Los tumores de hígado están más probablemente relacionados con la inducción de enzimas específicas de roedores. A altas dosis (60 veces la dosis terapéutica) se observó un aumento en la frecuencia de fibroadenomas mamarios benignos en ratas, pero dentro de los rangos de los controles.

Los estudios de seguridad farmacológica no mostraron efectos de la Agomelatina en la corriente hERG o en los potenciales de acción de células de Purkinje de perros. La Agomelatina no manifestó propiedades proconvulsivas en dosis intraperitoneales de hasta 128 mg/kg en ratones y ratas.

No se observaron efectos de agomelatina en la función visual y reproductiva, ni en la conducta de animales jóvenes. Hubo pérdidas de peso leves no dosis-dependientes relacionadas con las propiedades farmacológicas y algunos efectos menores en el aparato reproductor masculino sin ningún daño en las funciones reproductoras.

#### SOBREDOSIS

En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar inmediatamente a su médico o al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, tel. 0800-333-0160 (011) 4658-7777 – Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, tel. 0800-444-8694 (011) 4962-6666/2247 – Hospital Pedro de Elizalde, Tel. (011) 4300-2115 / (011) 4362-6063 e informar el estado del paciente.

Se dispone de experiencia limitada en relación con sobredosis de Agomelatina. Tras la experiencia de sobredosis con Agomelatina, se han notificado casos de epigastralgia, somnolencia, cansancio, agitación, ansiedad, tensión, mareo, cianosis o malestar general.

Un paciente que ingirió 2.450 mg de Agomelatina, se recuperó espontáneamente sin anomalías cardiovasculares ni biológicas. No se conocen antídotos específicos para Agomelatina. El manejo de la sobredosis debe

consistir en el tratamiento de los síntomas clínicos y la supervisión rutinaria. Se recomienda seguimiento médico en un entorno especializado.

#### PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.

#### CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD:

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30°C.  
No debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: 54.863  
Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie - Francia  
Importador:  
SERVIER ARGENTINA S.A.  
Av. Libertador 5930- 8° piso (C1428ARP) C.A.B.A.  
Tel: 0800-777-SERVIER (7378437)  
Directora Técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

Última revisión: Noviembre 2017