

Valdoxan Agomelatina 25 mg Caja x 28 Comprimidos Recubierto





VALDOXAN Comprimidos Recubiertos

Laboratorio: FERRER

Acciones:

- Sistema Nervioso Central: Antidepresivos

Acciones:

- Cada comprimido recubierto contiene: 25 mg de Agomelatina.
- Tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos.
- **Propiedades farmacodinámicas:** La agomelatina es un agonista de receptores MT1 y MT2 y un antagonista de 5 HT2C. 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, 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. La agomelatina ha mostrado que ejerce un efecto antidepresivo en modelos animales de depresión (prueba de la indefensión aprendida, prueba de la 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. La eficacia y la seguridad de Valdoxan en los episodios de depresión mayor se han estudiado en un programa clínico en el que se incluyeron 5800 pacientes, de los que 3.900 recibieron tratamiento con Valdoxan. Se han realizado seis ensayos clínicos controlados con placebo para evaluar la eficacia a corto plazo de Valdoxan en el trastorno depresivo mayor: 2 estudios de dosis flexible y 4 estudios a dosis fija. Al final del tratamiento (más de 6 u 8 semanas), se observó una eficacia significativa de 25 - 50 mg de agomelatina en 3 de los 6 estudios a corto plazo doble ciego y controlados con placebo. La agomelatina no se



diferenció del placebo en un estudio en el que el control activo fluoxetina mostró sensibilidad en el ensayo. En otros 2 estudios, no fue posible extraer ninguna conclusión ya que los controles activos, paroxetina y fluoxetina, no se diferenciaron del placebo. Se observó también eficacia en pacientes con depresión más intensa (HAM-D basal 25) en todos los estudios positivos controlados con placebo. Las tasas de respuesta resultaron estadísticamente significativamente mayores con Valdoxan en comparación con placebo. 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 1 vez al día fueron aleatorizados en abierto para recibir bien 25 50 mg de Valdoxan 1 vez al día o placebo durante otros 6 meses. La pauta de 25 50 mg de Valdoxan 1 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 Valdoxan aumentó la fase lenta del sueño sin modificar la cantidad de sueño REM (Rapid Eye Movement) o la fase de latencia del sueño REM. Valdoxan 25 mg indujo también una disminución 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 del sueño 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 el peso corporal, la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea en los ensayos clínicos. En un estudio diseñado para evaluar los síntomas de retirada, a través de la lista de comprobación de signos y síntomas surgidos durante la retirada del tratamiento (DESS, "Discontinuation Emergent Signs and Symptoms") en pacientes deprimidos que habían remitido, Valdoxan no indujo ningún síndrome de retirada tras la interrupción brusca 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 de la "Addiction Research Center Inventory" (ARCI).

Propiedades farmacocinéticas: *Absorción y biodisponibilidad:* La agomelatina se absorbe bien y de forma rápida (80%) después de su administración oral. La biodisponibilidad absoluta es baja (< 5% para la dosis terapéutica por vía oral) y la variabilidad interindividual es importante. La biodisponibilidad aumenta en mujeres en comparación con los hombres. La biodisponibilidad aumenta por la toma de anticonceptivos orales y disminuye por el tabaco. La concentración plasmática máxima se alcanza entre 1 a 2 horas tras la 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, es esencialmente metabólico. La excreción es fundamentalmente urinaria (80%) en forma de metabolitos, mientras la excreción en orina del compuesto inalterado es inapreciable. La cinética no se modifica después de la administración repetida. **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. **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. **Grupos étnicos:** No hay datos sobre la influencia de la raza en la farmacocinética de agomelatina.

- La dosis recomendada es de 25 mg 1 vez al día por vía oral antes de acostarse. Al cabo de 2 semanas de tratamiento, si no hay una mejoría de los síntomas, la dosis se puede aumentar hasta 50 mg 1 vez al día, es decir 2 comprimidos de 25 mg que se tomarán juntos antes de acostarse. Se deben realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes: al inicio del tratamiento y después, periódicamente tras aproximadamente 6 semanas (final de la fase aguda), 12 semanas y 24 semanas (final de la fase de mantenimiento) y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado. Los pacientes con depresión deben ser tratados durante un periodo de tiempo suficiente, al menos 9 meses, para asegurar que estén libres de síntomas. Los comprimidos de Valdoxan se pueden tomar con o sin alimentos. **Niños y adolescentes:** Valdoxan no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia. **Pacientes de edad avanzada:** No se ha demostrado adecuadamente la eficacia en pacientes de edad avanzada (65 años). Sólo se dispone de datos clínicos limitados sobre el uso de Valdoxan en pacientes de edad avanzada (65 años) con episodios de depresión mayor. Por tanto, debe tenerse precaución cuando se prescriba Valdoxan a estos pacientes. **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. **Pacientes con insuficiencia hepática:** Valdoxan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática severa. **Interrupción del tratamiento:** No es necesaria una disminución progresiva de la dosis cuando se interrumpe el tratamiento.
- Durante los ensayos clínicos, más de 3900 pacientes con depresión recibieron Valdoxan. Las reacciones adversas fueron normalmente de leve a moderadas y aparecieron en las 2 primeras semanas de tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas y mareo. Estas reacciones adversas fueron normalmente transitorias y en general no condujeron al abandono del tratamiento. Los pacientes con depresión presentan un número de síntomas que están asociados con la enfermedad en sí misma. Por ello, a veces es difícil determinar qué síntomas son consecuencia de la propia enfermedad y cuáles son consecuencia del tratamiento con Valdoxan. 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. **Trastornos del sistema nervioso:** Frecuentes: cefalea, mareo, somnolencia, insomnio, migraña. Poco frecuentes: parestesia. **Trastornos oculares:** Poco



frecuentes: visión borrosa. **Trastornos gastrointestinales**: *Frecuentes*: náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal epigástrico. **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo**: *Frecuentes*: hiperhidrosis. *Poco frecuentes*: eczema. *Raras*: rash eritematoso. **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo**: *Frecuentes*: dolor de espalda. **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración**: *Frecuentes*: cansancio. **Trastornos hepatobiliares**: *Frecuentes*: aumentos (> 3 veces el límite superior del rango normal) en ALAT y/o ASAT (es decir 1.1% con agomelatina 25/50 mg vs. 0.7% con placebo). *Raras*: hepatitis. **Trastornos psiquiátricos**: *Frecuentes*: ansiedad. *Frecuencia no conocida*: pensamientos o comportamiento suicida.

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Insuficiencia hepática (es decir, cirrosis o enfermedad hepática activa). Uso concomitante de inhibidores potentes del CYP1A2 (ej. fluvoxamina, ciprofloxacino). **Advertencias y precauciones especiales de empleo**: *Uso en niños y adolescentes*: Valdoxan no está recomendado en el tratamiento de la depresión en pacientes menores de 18 años de edad debido a que en este grupo de edad 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. *Uso en pacientes de edad avanzada con demencia*: Valdoxan no debe utilizarse para el tratamiento de episodios depresivos mayores en pacientes de edad avanzada con demencia debido a que no se han establecido la seguridad y la eficacia de Valdoxan en estos pacientes. *Manía/hipomanía*: Valdoxan se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de manía o de hipomanía y se suspenderá el tratamiento si el paciente desarrolla síntomas maníacos. *Suicidio/pensamientos suicidas*: La depresión está asociada con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe realizar un cuidadoso seguimiento de los pacientes hasta que se produzca dicha mejoría. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación. 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 metanálisis 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. *Asociación con inhibidores del CYP1A2*: La asociación con inhibidores potentes del CYP1A2 está contraindicada. Debe tenerse precaución al prescribir Valdoxan con inhibidores moderados del CYP1A2 (ej. propranolol, grepafloxacino, enoxacino), ya que puede producirse un aumento de la exposición a agomelatina. *Aumento de las transaminasas séricas*: En los ensayos clínicos, se ha observado un aumento de las transaminasas séricas (> 3 veces el límite superior del rango normal) en pacientes tratados con Valdoxan especialmente a la dosis de 50 mg. Cuando se interrumpió el tratamiento con Valdoxan en estos pacientes, las transaminasas séricas generalmente volvieron a los valores normales. Se deben realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes:



al inicio del tratamiento y después periódicamente 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. Cualquier paciente que presente un aumento de las transaminasas séricas debe repetir las pruebas de la función hepática en las siguientes 48 horas. El tratamiento debe interrumpirse si el aumento de las transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior del rango normal y las pruebas de la función hepática deben realizarse periódicamente hasta que las transaminasas séricas vuelvan al valor normal. Si algún paciente desarrolla síntomas que indiquen una alteración hepática se deben realizar pruebas de la función hepática. La decisión sobre la conveniencia de que el paciente continúe con el tratamiento con Valdoxan, debe basarse en una valoración clínica y en los resultados de las pruebas de laboratorio. Si se observa ictericia debe interrumpirse el tratamiento. Debe tenerse precaución cuando se administre Valdoxan a pacientes que consuman cantidades considerables de alcohol o que estén tratados con medicamentos asociados con riesgo de daño hepático. *Intolerancia a lactosa:* Valdoxan contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia), o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento. Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción. *Posibles interacciones que afectan a la agomelatina:* La agomelatina se metaboliza principalmente por el citocromo P450 1A2 (CYP1A2) (90%) y por el CYP2C9/19 (10%). Los medicamentos que interaccionan con estas isoenzimas pueden disminuir o aumentar la biodisponibilidad de la agomelatina. La fluvoxamina, un potente inhibidor del CYP1A2 e inhibidor moderado del CYP2C9, inhibe de manera notable el metabolismo de la agomelatina produciendo que aumente 60 veces (rango 12-412) la exposición a agomelatina. En consecuencia está contraindicada la administración de Valdoxan junto con inhibidores potentes del CYP1A2 (ej. fluvoxamina, ciprofloxacino). La asociación de agomelatina con estrógenos (inhibidores moderados del CYP1A2) produce que aumente varias veces la exposición a agomelatina. Aunque no se observó ningún indicio específico de seguridad en los 800 pacientes tratados con agomelatina en asociación con estrógenos, debe tenerse precaución al prescribir agomelatina junto con otros inhibidores moderados del CYP1A2 (ej. propranolol, grepofloxacino, enoxacino) hasta que se adquiera más experiencia. *Posibilidad de que agomelatina afecte a otros medicamentos:* La agomelatina no induce los isoenzimas del CYP450 in vivo. La agomelatina no inhibe ni CYP1A2 in vivo ni el otro CYP450 in vitro. Por tanto, la agomelatina no modificará la exposición a los medicamentos metabolizados por el CYP 450. *Medicamentos con elevada unión a proteínas plasmáticas:* La agomelatina no modifica la concentración libre de medicamentos con elevada unión a proteínas plasmáticas ni viceversa. *Otros medicamentos:* En ensayos clínicos de fase I no se encontró evidencia de interacción farmacocinética o farmacodinámica con medicamentos que podrían ser prescritos de forma concomitante con Valdoxan en la población diana: benzodiazepinas, litio, paroxetina, fluconazol y teofilina. *Alcohol:* No es aconsejable la combinación de Valdoxan y alcohol. *Tratamiento electroconvulsivante (TEC):* No hay experiencia sobre la utilización conjunta de agomelatina y tratamiento electroconvulsivante. Los estudios en animales no muestran propiedades proconvulsivantes. Así pues, parece poco probable que se deriven secuelas clínicas de la utilización de tratamiento electroconvulsivante durante la administración de Valdoxan.

- **Embarazo y lactancia:** No se dispone de datos clínicos sobre mujeres expuestas a la agomelatina durante el embarazo. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo post-natal. Se debe actuar con precaución cuando se prescriba este medicamento a mujeres embarazadas. No se conoce si la agomelatina se excreta en la leche humana. La agomelatina o sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. No se han establecido los efectos potenciales de agomelatina sobre los lactantes. Si se considera



necesario el tratamiento con Valdoxan, se debe interrumpir la lactancia materna. **Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas:** No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, considerando que el mareo y la somnolencia son reacciones adversas frecuentes, se debe advertir a los pacientes que tengan cuidado ya que su capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas puede verse afectada.

- Se dispone de experiencia limitada en relación con sobredosis de agomelatina. Durante el desarrollo clínico, hubo pocos informes de sobredosis con agomelatina, tomada sola (hasta 450 mg) o en asociación (hasta 525 mg) con otros medicamentos psicótropos. Los signos y los síntomas de sobredosis fueron limitados e incluían somnolencia y epigastralgia. 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.