

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valdoxan 25 mg comprimidos recubiertos con película

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de agomelatina.

Excipiente con efecto conocido

Cada comprimido recubierto con película contiene 61,8 mg de lactosa (como monohidrato).

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimido recubierto con película (comprimido).

Comprimido recubierto con película, amarillo-anaranjado, oblongo, de 9,5 mm de longitud y 5,1 mm de ancho, con el logotipo de la compañía grabado en azul en una de sus caras.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

Valdoxan está indicado para el tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos.

4.2 Posología y forma de administración

Posología

La dosis recomendada es de 25 mg una vez al día por vía oral antes de acostarse.

Al cabo de dos semanas de tratamiento, si no hay una mejoría de los síntomas, la dosis se puede aumentar hasta 50 mg una vez al día, es decir 2 comprimidos de 25 mg que se tomarán juntos antes de acostarse.

La decisión de aumentar la dosis se debe valorar 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 normal (ver las secciones 4.3 y 4.4). Durante el tratamiento se deben monitorizar las transaminasas de forma periódica 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 (ver también sección 4.4). El tratamiento se debe interrumpir si los valores de transaminasas superan en 3 veces el límite superior de la normalidad (ver las secciones 4.3 y 4.4).

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

Los pacientes con depresión deben ser tratados durante un periodo de tiempo suficiente, al menos 6 meses, para asegurar que estén libres de síntomas.

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 la Ficha Técnica del ISRS/IRSN, para saber cómo retirar el tratamiento y evitar estos síntomas. El tratamiento con Agomelatina se puede iniciar de forma inmediata mientras se reduce la dosis de un ISRS/IRSN (ver sección 5.1).

Interrupción del tratamiento

No es necesario disminuir la dosis cuando se interrumpe el tratamiento.

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 ≥ 75 años. Por tanto, agomelatina no debe utilizarse en pacientes de este grupo de edad (ver las secciones 4.4 y 5.1). No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad (ver sección 5.2).

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 agomelatina en pacientes con depresión con insuficiencia renal grave o moderada que presentan episodios de depresión mayor. Por tanto, debe tenerse precaución cuando se prescriba agomelatina a estos pacientes.

Insuficiencia hepática

Agomelatina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática (ver las secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

Población pediátrica

Niños desde el nacimiento hasta <7 años

No existe ningún uso relevante de agomelatina en niños desde el nacimiento hasta <7 años para el tratamiento de episodios depresivos mayores. No se dispone de datos.

Niños y adolescentes desde 7 a 17 años

No se ha establecido la seguridad y eficacia de agomelatina en niños y adolescentes de 7 a 17 años para el tratamiento de episodios depresivos mayores. Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 4.4, 4.8, 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre una posología.

Forma de administración

Para vía oral.

Los comprimidos recubiertos con película de Valdoxan se pueden tomar con o sin alimentos.

4.3 Contraindicaciones

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.

Insuficiencia hepática (es decir, cirrosis o enfermedad hepática activa) o valores de transaminasas que sobrepasen 3 veces el límite superior del rango normal (ver las secciones 4.2 y 4.4).

Uso concomitante de inhibidores potentes del CYP1A2 (ej. fluvoxamina, ciprofloxacino) (ver sección 4.5).

4.4 Advertencias y precauciones especiales 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 mortal 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 agomelatina en el periodo post-comercialización (ver sección 4.8). La mayoría de ellos aparecieron durante los primeros meses de tratamiento. El patrón de afectación del hígado es predominantemente hepatocelular con valores aumentados de transaminasas séricas que en general vuelven a valores normales cuando se interrumpe el tratamiento con agomelatina.

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 y 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 sección 4.3). 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.

Población pediátrica

Valdoxan no está recomendado en el tratamiento de la depresión en pacientes menores de 18 años de edad debido a que no se ha establecido la seguridad y eficacia de agomelatina. 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.

En el caso de agomelatina, los acontecimientos suicidas notificados fueron demasiado escasos para realizar una comparación significativa entre agomelatina y placebo. Los datos agrupados de los ensayos clínicos con agomelatina 25 mg han mostrado que los acontecimientos suicidas ocurrieron con mayor frecuencia en adolescentes (3,1%) en comparación con adultos (1,2%), ver sección Suicidio/pensamientos suicidas más adelante y sección 4.8.

En los datos agrupados de los ensayos clínicos los acontecimientos adversos hepáticos fueron notificados más frecuentemente por adolescentes (6,3%) en comparación con adultos (1,7%).

Los datos de seguridad a largo plazo son limitados. Esto incluye la experiencia a largo plazo sobre el crecimiento, el desarrollo puberal (ver sección 5.1) y la función cognitiva.

Pacientes de edad avanzada

No se han documentado efectos de agomelatina en pacientes ≥ 75 años, por tanto agomelatina no debe ser utilizada por pacientes de este grupo de edad (ver también las secciones 4.2 y 5.1).

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 eficacia de Valdoxan en estos pacientes.

Trastorno bipolar/manía/hipomanía

Valdoxan 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 sección 4.8).

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 (ver las secciones 4.3 y 4.5)

Debe tenerse precaución al prescribir Valdoxan con inhibidores moderados del CYP1A2 (ej. propranolol, enoxacino), ya que puede producirse un aumento de la exposición a agomelatina.

Intolerancia a lactosa

Valdoxan contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, deficiencia total de lactasa o problemas de absorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

Niveles de sodio

Valdoxan contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 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, enoxacino) hasta que se adquiera más experiencia (ver sección 4.4).

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 CYP1A2 y se ha demostrado que disminuye la biodisponibilidad de la agomelatina, especialmente en fumadores severos (≥ 15 cigarrillos/día) (ver sección 5.2).

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.

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 agomelatina 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 (ver sección 5.3). Así pues, parece poco probable que se produzcan secuelas clínicas por la utilización conjunta del tratamiento electroconvulsivante con agomelatina.

Población pediátrica

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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 sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de Valdoxan durante el embarazo.

Lactancia

Se desconoce si agomelatina/metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que agomelatina/metabolitos se excretan en la leche (ver sección 5.3). 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 estudios para la reproducción en la rata y en el conejo no se mostraron efectos de la agomelatina sobre la fertilidad (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de agomelatina sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. 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 o utilizar máquinas se puede ver afectada.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas fueron normalmente de leve a moderadas y aparecieron en las dos primeras semanas de tratamiento.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron cefalea, náuseas y mareo.

Estas reacciones adversas fueron normalmente transitorias y en general no condujeron al abandono del tratamiento.

Tabla de reacciones adversas

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

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.

Sistema de clasificación de órganos	Frecuencia	Terminología
Trastornos psiquiátricos	Frecuentes	Ansiedad Sueños anormales*
	Poco frecuentes	Pensamientos o comportamiento suicida (ver sección 4.4)

		Agitación y síntomas relacionados* (como irritabilidad e inquietud)
		Agresión*
		Pesadillas*
		Manía/hipomanía* Estos síntomas también pueden ser debidos a la enfermedad subyacente (ver sección 4.4).
		Estado de confusión*
	Raras	Alucinaciones*
Trastornos del sistema nervioso	Muy frecuente	Cefalea
	Frecuente	Mareo
		Somnolencia
		Insomnio
	Poco frecuente	Migraña
		Parestesia
		Síndrome de pierna inquieta*
Raras	Acatisia*	
Trastornos oculares	Poco frecuente	Visión borrosa
Trastornos del oído y del laberinto	Poco frecuente	Acúfenos*
Trastornos gastrointestinales	Frecuente	Náusea
		Diarrea
		Estreñimiento
		Dolor abdominal
		Vómitos*
Trastornos hepato biliares	Frecuente	ALT y/o AST elevadas (en los ensayos clínicos, se observaron aumentos >3 veces el límite superior del rango normal para ALT y/o AST 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*
	Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Poco frecuentes
Eczema		
Prurito*		
Urticaria*		
Raras		Rash eritematoso
		Edema de cara y angioedema*
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Frecuentes	Dolor de espalda
	Poco frecuentes	Mialgia*
Trastornos renales y urinarios	Raras	Retención urinaria*
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Frecuentes	Cansancio

Exploraciones complementarias	Frecuentes	Aumento de peso*
	Poco frecuentes	Pérdida de peso*

* Frecuencia de reacciones adversas detectadas por notificación espontánea estimada a partir de los ensayos clínicos

(1) se notificaron, de manera excepcional, en pacientes con factores de riesgo hepático, un número reducido de casos con desenlace mortal o trasplante de hígado.

Población pediátrica

Un total de 80 niños de edades comprendidas entre 7 y menos de 12 años, y 319 pacientes adolescentes de edades comprendidas entre 12 y 17 años con trastorno depresivo mayor de moderado a grave fueron tratados con agomelatina en un estudio doble ciego, con comparador activo (fluoxetina) y controlado con placebo.

En general, el perfil de seguridad de agomelatina 25 mg en adolescentes en el estudio pivotal (parte controlada doble ciego) fue similar al observado en adultos, excepto en el caso de las náuseas, que se produjeron con mayor frecuencia en los adolescentes (13,3%) que en los adultos (6,3%).

Los datos agrupados de los ensayos clínicos con agomelatina han mostrado que los acontecimientos adversos y los acontecimientos adversos graves (de cualquier causa) se notificaron con mayor frecuencia en los adolescentes que en los adultos (67,2% frente a 60,4% de los pacientes que notificaron al menos un acontecimiento adverso y 10,4% frente a 3,5% de los pacientes que notificaron al menos un acontecimiento adverso grave).

El 6,3% de los adolescentes notificaron acontecimientos adversos hepáticos en comparación a los adultos (1,7%). Los acontecimientos suicidas (por ejemplo, comportamiento suicida, pensamientos suicidas, intento de suicidio y autolesiones) se produjeron con mayor frecuencia en los adolescentes (3,1%, 10 acontecimientos notificados en 6 pacientes) que en los adultos (1,2%, 66 acontecimientos notificados en 65 pacientes) (ver sección 4.4.).

Los datos de seguridad a largo plazo de agomelatina 25 mg en adolescentes son limitados. Esto incluye la experiencia a largo plazo sobre el crecimiento, el desarrollo puberal (ver sección 5.1) y la función cognitiva.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Síntomas

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 de forma espontánea sin anomalías cardiovasculares ni biológicas.

Tratamiento

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.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Psicoanalépticos, otros antidepresivos, código ATC: N06AX22

Mecanismo de acción

La agomelatina es un agonista melatoninérgico (receptores MT₁ y MT₂) y un antagonista de 5-HT_{2C}. 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 α o β , 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 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, agomelatina 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 en adultos

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

Se han realizado diez ensayos clínicos controlados con placebo para evaluar la eficacia a corto plazo de agomelatina en el trastorno depresivo mayor en adultos, con dosis fijas y/o ajuste ascendente de la dosis. Al final del tratamiento (más de 6 ó 8 semanas), se observó una eficacia significativa de 25-50 mg de agomelatina en 6 de los diez 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 intensa (HAM-D basal ≥ 25) en todos los estudios positivos controlados con placebo.

Las tasas de respuesta resultaron estadísticamente significativamente mayores con agomelatina 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 agomelatina una vez al día fueron aleatorizados en abierto para recibir bien 25-50 mg de agomelatina una vez al día o placebo durante otros 6 meses. La pauta de 25-50 mg de agomelatina una vez al día demostró una superioridad estadísticamente significativa comparado 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 agomelatina y placebo, respectivamente.

Agomelatina 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 de sueño REM (Rapid Eye Movement) o la fase de latencia del sueño REM. Agomelatina 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 de manera significativa 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 agomelatina 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 agomelatina no estaba asociado con disfunción sexual. En voluntarios sanos agomelatina mantuvo inalterada la función sexual en comparación con paroxetina.

Agomelatina no presentó efectos sobre 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, agomelatina no indujo ningún síndrome de retirada tras la interrupción brusca del tratamiento.

Agomelatina 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).

Un estudio controlado con placebo de 8 semanas con agomelatina 25-50 mg/día en pacientes deprimidos de edad avanzada (≥ 65 años, N=222, de los cuales 151 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 (≥ 75 años, N=69, de los cuales 48 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.

Población Pediátrica

Se evaluó la eficacia y la seguridad de dos dosis (10 mg y 25 mg) de agomelatina para el tratamiento de episodios depresivos mayores de moderados a graves, si la depresión no respondía a la terapia psicológica sola, en un estudio de 12 semanas de duración, aleatorizado, doble ciego y controlado con placebo, de grupos paralelos (ver sección 4.2). Se añadió fluoxetina (10 mg/día con un posible ajuste de dosis a 20 mg/día) para asegurar la sensibilidad del ensayo.

Los pacientes (N=400; de los cuales 80 niños de 7 a menos de 12 años y 320 adolescentes de 12 a 17 años) con depresión moderada a grave según el DSM IV fueron asignados aleatoriamente para

recibir agomelatina 10 mg (N=102 de los cuales 81 eran adolescentes), agomelatina 25 mg (N=95 de los cuales 76 eran adolescentes), placebo (N=103 de los cuales 82 eran adolescentes) y fluoxetina (N=100 de los cuales 81 eran adolescentes).

Los pacientes debían ser no respondedores a la terapia psicosocial antes de la inclusión. Durante el periodo de doble ciego se dió asesoramiento psicosocial una vez al mes (semanas 4, 8 y 12).

La variable principal fue la diferencia ajustada desde el inicio hasta la Semana 12 en la puntuación total bruta de la Children's Depression Rating Scale – Revised (CDRS-R), mediante un ANCOVA de 3 vías. Una puntuación bruta ≥ 45 fue un requisito previo para el reclutamiento. La CDRS-R se realizó en la visita de selección, en la inclusión (Semana 0) y posteriormente en cada visita (es decir, en el periodo doble ciego: Semana 1, Semana 2, Semana 4, Semana 8 y Semana 12).

Las variables secundarias principales de valoración de la eficacia fueron Clinical Global Impression – Severity of Illness (CGI-S), Improvement (CGI-I) scales y Adolescent Depression Rating Scale (ADRS) total score.

La mayoría de los pacientes de la población global fueron mujeres (62,5%) con una mediana de edad de 14,0 años (rango: 7, 17). La mayoría de los pacientes padecía su primer episodio de depresión (71,5%). Según los criterios del DSM-IV-TR, el episodio se diagnosticó como moderado en el 61,8% y grave (sin rasgos psicóticos) en el 38,3%. La duración media de este episodio fue de $143,4 \pm 153,2$ días, con una mediana de 96,0 días (rango de 29 a 1463 días).

En cuanto a las comorbilidades, alrededor del 6% de los pacientes de la población general presentaban trastorno de ansiedad generalizada, el 7% trastorno de ansiedad social y el 2% trastorno de ansiedad por separación.

Los resultados para la variable principal CDRS-R raw score, expresada en términos de cambio desde el valor basal hasta el último valor postbasal para la población general, mostraron una diferencia entre agomelatina 25 mg en comparación con placebo de 4,22; IC del 95% [0,63 ; 7,82]. Para el subgrupo de adolescentes la diferencia estimada entre grupos fue de 5,22; IC del 95% [1,03; 9,40] para agomelatina 25 mg en comparación con placebo.

En cuanto a las variables secundarias las escalas Clinical Global Impression – Severity of Illness (CGI-S) e Improvement (CGI-I), no se observaron diferencias estadísticamente significativas entre los diferentes grupos. La diferencia media entre el grupo de agomelatina 25 mg y el grupo placebo en ADRS-score fue de 4,07; IC del 95% [0,68; 7,46].

Tras el periodo doble ciego de 12 semanas, los pacientes podían continuar en un periodo de extensión opcional abierto de 21 meses a una dosis de agomelatina de 10 o 25 mg. Sin embargo, este período no se diseñó como un estudio de prevención de recaídas y todos los pacientes recibieron dosis flexibles de agomelatina. Por lo tanto, los datos útiles sobre la eficacia y la seguridad más allá de las 12 semanas son limitados.

El estado puberal se evaluó mediante Tanner stage. Aunque los datos son limitados, no sugieren un impacto de la agomelatina en el desarrollo del Tanner stage (ver sección 4.8).

Para más información sobre la seguridad, consultar las secciones 4.4 y 4.8.

Sólo hay datos limitados sobre seguridad y eficacia en el subgrupo de niños (rango de edad de 7-11 años; en total 80 pacientes) debido a un número muy limitado de pacientes (ver sección 4.2). En los niños, el cambio en la puntuación total media de la CDRS-R raw al final de la fase a corto plazo fue menor en valor absoluto en el grupo de agomelatina 25 mg ($-17,1 \pm 13,3$) que en el grupo placebo ($-19,0 \pm 18,3$).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

Absorción y biodisponibilidad

La agomelatina se absorbe bien y de forma rápida ($\geq 80\%$) 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 comparado 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%, con independencia 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 (ver sección 4.2).

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 las secciones 4.2, 4.3 y 4.4).

Pacientes de edad avanzada

En un estudio farmacocinético en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años), se mostró que a una dosis de 25 mg la AUC media y la Cmax media fueron 4 veces y 13 veces más altas, aproximadamente, en pacientes ≥ 75 años comparado 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.

Población pediátrica

La farmacocinética de agomelatina se investigó en 60 niños y 166 adolescentes que recibieron dosis diarias que variaban entre 1 y 25 mg. La mayoría de los datos proceden de mediciones de la concentración en saliva, y la exposición plasmática de agomelatina en la población pediátrica está en gran medida sin caracterizar. Al igual que en los adultos, la variabilidad interindividual en la farmacocinética de agomelatina es sustancial. Los datos pediátricos disponibles sugieren un considerable solapamiento con el intervalo de exposición observado en adultos tras una dosis de 25 mg de agomelatina.

Grupos étnicos

No hay datos sobre la influencia de la raza en la farmacocinética de agomelatina.

5.3 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 pasa a la placenta y a los fetos de las ratas preñadas.

En los estudios para la reproducción en la rata y en el conejo no se mostraron efectos de la agomelatina sobre la fertilidad, desarrollo embriofetal y desarrollo pre y postnatal.

Una batería de estudios de genotoxicidad estándar *in vitro* e *in vivo* concluye que la agomelatina no presenta potencial mutagénico o clastogénico.

En los estudios de carcinogenicidad la agomelatina inducía un aumento en la incidencia de tumores hepáticos en la rata y el ratón, a una dosis al menos 110 veces más alta que la dosis terapéutica. Los tumores de hígado están más probablemente relacionados con la inducción de enzimas específicos de roedores. La frecuencia de fibroadenomas mamarios benignos observados en la rata aumentó con altas exposiciones (60 veces la exposición a la dosis terapéutica) pero se mantiene en el rango de los controles.

Los estudios de farmacología de seguridad no mostraron un efecto de agomelatina sobre la corriente hERG (human Ether à-go-go Related Gene) o sobre el potencial de acción de las células de Purkinje en el perro. La agomelatina no mostró propiedades proconvulsivantes a 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 dependiente relacionadas con las propiedades farmacológicas y algunos efectos menores en el aparato reproductor masculino sin ningún daño en las funciones reproductoras.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Núcleo del comprimido

Lactosa monohidrato

Almidón de maíz

Povidona (K30)

Glicolato sódico de almidón tipo A

Ácido esteárico

Estearato de magnesio

Sílice coloidal anhidra

Recubrimiento con película

Hipromelosa

Óxido de hierro amarillo (E172)

Glicerol

Macrogol (6000)

Estearato de magnesio

Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión que contiene goma laca, propilenglicol y laca de aluminio índigo carmín (E132).

6.2 Incompatibilidades

No procede.

6.3 Periodo de validez

3 años.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Blíster de aluminio/PVC acondicionado en cajas de cartón.

Envases calendario que contienen 14, 28, 56, 84 y 98 comprimidos recubiertos con película.

Envases calendario de 100 comprimidos recubiertos con película como envase clínico.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

6.6 Precauciones especiales de eliminación

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Francia

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/08/499/002

EU/1/08/499/003

EU/1/08/499/005

EU/1/08/499/006

EU/1/08/499/007

EU/1/08/499/008

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización 19 Febrero 2009

Fecha de la última renovación: 12 diciembre 2018

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

MM/YYYY

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE(S) RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

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

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica.

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPS para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

- **Plan de gestión de riesgos (PGR)**

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2. de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

- **Medidas adicionales de minimización de riesgos**

El titular de la Autorización de Comercialización acordará el formato y el contenido de la guía de prescripción para el médico con la Autoridad Nacional Competente antes del lanzamiento en el Estado Miembro.

El titular de la Autorización de Comercialización asegurará que todos los médicos que se espera prescriban/usen Valdoxan hayan recibido, en el lanzamiento y después del lanzamiento, material informativo actualizado que contenga lo siguiente:

- El Resumen de las Características del Producto;
- La Guía de prescripción para el médico, que incluye un esquema de control hepático.

La Guía de prescripción para el médico debe contener los siguientes mensajes clave:

- La necesidad de informar a los pacientes acerca del riesgo potencial de elevación de los niveles de transaminasas, del riesgo de daño hepático e interacciones con inhibidores potentes del CYP1A2 (ej. fluvoxamina, ciprofloxacino);
- La necesidad de realizar pruebas de función hepática en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y después periódicamente tras aproximadamente tres, seis (final de la fase aguda), doce y veinticuatro semanas (final de la fase de mantenimiento), y posteriormente cuando esté clínicamente indicado;
- La necesidad de realizar pruebas de función hepática cuando se aumente la dosis: las pruebas de función hepática se deben realizar otra vez con la misma periodicidad que cuando se inició tratamiento.
- Guía en caso de síntomas clínicos de disfunción hepática
- Guía en caso de anomalías en las pruebas de función hepática;
- Se debe tener precaución cuando el tratamiento se administre a pacientes con las transaminasas elevadas antes del tratamiento ($>$ al límite superior del rango normal y ≤ 3 veces el límite superior del rango normal);
- Se debe tener precaución cuando el tratamiento se prescriba a pacientes con factores de riesgo de daño hepático como por ejemplo obesidad/sobrepeso/esteatosis hepática no alcohólica, diabetes, trastornos con el consumo de alcohol y/o consumo considerable de alcohol o medicamentos concomitantes asociados con riesgo de daño hepático;
- Contraindicación en pacientes con insuficiencia hepática (es decir, cirrosis o enfermedad hepática activa);
- Contraindicación en pacientes con transaminasas que sobrepasan 3 veces el límite superior normal;
- Contraindicación en pacientes tratados de forma concomitante con inhibidores potentes del CYP1A2.

El Titular de la Autorización de Comercialización acordará el formato y contenido del folleto informativo dirigido al paciente con la Autoridad Nacional Competente en el Estado Miembro.

El Titular de la Autorización de Comercialización se debe asegurar de que todos los médicos que se prevé prescriban o utilicen Valdoxan, dispongan de “folletos informativos dirigidos al paciente” para que sean entregados a los pacientes a los que prescriban este medicamento.

El folleto informativo dirigido al paciente debe contener los siguientes mensajes clave:

- Información sobre el riesgo de reacciones hepáticas y los signos clínicos de problemas hepáticos.
- Una guía sobre el esquema de control de la función hepática
- Recordatorio de citas para las analíticas de sangre.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR Y EL ACONDICIONAMIENTO PRIMARIO

Cartonaje exterior

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valdoxan 25 mg comprimidos recubiertos con película agomelatina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de agomelatina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Contiene lactosa.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

14	comprimidos recubiertos con película
28	comprimidos recubiertos con película
56	comprimidos recubiertos con película
84	comprimidos recubiertos con película
98	comprimidos recubiertos con película
100	comprimidos recubiertos con película

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía oral.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO (CUANDO CORRESPONDA)

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

[EU/1/08/499/002] 14 comprimidos recubiertos con película
[EU/1/08/499/003] 28 comprimidos recubiertos con película
[EU/1/08/499/005] 56 comprimidos recubiertos con película
[EU/1/08/499/006] 84 comprimidos recubiertos con película
[EU/1/08/499/007] 98 comprimidos recubiertos con película
[EU/1/08/499/008] 100 comprimidos recubiertos con película

13. NÚMERO DE LOTE

Lote:

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Valdoxan 25 mg comprimidos.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS

Blisters

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Valdoxan 25 mg comprimidos
agomelatina

2. NOMBRE DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Les Laboratoires Servier

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. OTROS

Lun
Mar
Mie
Jue
Vie
Sab
Dom

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

Valdoxan 25 mg comprimidos recubiertos con película agomelatina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Valdoxan y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar Valdoxan
3. Cómo tomar Valdoxan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Valdoxan
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es Valdoxan y para qué se utiliza

Valdoxan contiene el principio activo agomelatina. Agomelatina pertenece a un grupo de medicamentos llamados antidepresivos. Valdoxan le ha sido recetado para tratar su depresión. Valdoxan se utiliza en adultos.

La depresión es una alteración continuada del estado de ánimo que interfiere con la vida diaria. Los síntomas de la depresión varían de una persona a otra, pero suelen consistir en una profunda tristeza, sentimientos de inutilidad, pérdida de interés por las aficiones, alteraciones del sueño, sensación de lentitud, sensación de ansiedad y cambios de peso.

Los beneficios esperados de Valdoxan son reducir y eliminar de manera gradual los síntomas relacionados con su depresión.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Valdoxan

No tome Valdoxan

- si es alérgico a la agomelatina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- **si su hígado no funciona de forma adecuada (insuficiencia hepática).**
- si está tomando fluvoxamina (otro medicamento utilizado en el tratamiento de la depresión) o ciprofloxacino (un antibiótico).

Advertencias y precauciones

Puede haber motivos por los que Valdoxan no resulte adecuado para usted:

- Si está tomando medicamentos que se sabe que afectan al hígado. Pida consejo a su médico sobre estos medicamentos.
- Si tiene obesidad o sobrepeso, pida consejo a su médico.
- Si es diabético, pida consejo a su médico.
- Si tiene los niveles de enzimas hepáticas aumentados antes del tratamiento, su médico decidirá si Valdoxan es apropiado para usted.
- Si tiene trastorno bipolar, ha experimentado o desarrolla síntomas maníacos (periodo de gran excitabilidad y exaltación anormal de las emociones) informe a su médico antes de empezar a

tomar este medicamento o antes de continuar tomándolo (ver también “Posibles efectos adversos” en la sección 4).

- Si padece demencia, su médico realizará una evaluación individual para decidir si es apropiado para usted tomar Valdoxan.

Durante su tratamiento con Valdoxan:

Qué hacer para evitar problemas hepáticos potencialmente graves:

- Su médico debe comprobar que su hígado funciona correctamente **antes de iniciar el tratamiento**. Algunos pacientes pueden experimentar aumentos de los niveles en sangre de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con Valdoxan. Por tanto se deben realizar análisis de seguimiento con la siguiente periodicidad:

	Antes del inicio o al aumentar la dosis	Aproximadamente a las 3 semanas	Aproximadamente a las 6 semanas	Aproximadamente a las 12 semanas	Aproximadamente a las 24 semanas
Análisis de sangre	✓	✓	✓	✓	✓

En base a la evaluación de estos análisis su médico decidirá si debe recibir o continuar utilizando Valdoxan (ver también sección 3 “Cómo tomar Valdoxan”).

Esté atento ante los signos y síntomas que puedan indicarle que su hígado no está funcionando adecuadamente.

- **Si observa** alguno de estos signos y síntomas de problemas hepáticos: **oscurecimiento inusual de la orina, heces de color claro, piel/ojos amarillos, dolor en la parte superior derecha del vientre, fatiga inusual (especialmente asociada con otros síntomas antes mencionados), pida consejo urgente de un médico, que podría recomendarle interrumpir el tratamiento con Valdoxan.**

El efecto de Valdoxan no está documentado en pacientes a partir de 75 años. Valdoxan por tanto no se debe utilizar en estos pacientes.

Pensamientos de suicidio y empeoramiento de su depresión

Si se encuentra deprimido, puede en ocasiones tener pensamientos de autolesión o de suicidio. Estos pensamientos pueden verse incrementados al principio del tratamiento con antidepresivos, puesto que todos estos medicamentos tardan un tiempo en ejercer su efecto, normalmente unas dos semanas pero a veces más tiempo.

Es más probable que tenga pensamientos de este tipo:

- si ha tenido previamente pensamientos de autolesión o de suicidio.
- si es un adulto joven. Existe información procedente de ensayos clínicos, que ha mostrado un riesgo aumentado de comportamiento suicida en adultos jóvenes (menores de 25 años) que padecen un trastorno psiquiátrico y que están siendo tratados con antidepresivos.

Contacte con su médico o diríjase directamente al hospital en el momento que tenga cualquier pensamiento de autolesión o de suicidio.

Puede ser útil que le comente a un pariente o amigo cercano que se encuentra deprimido y pedirles que lean este prospecto. Puede pedirles que le digan si notan que su depresión está empeorando, o si están preocupados por cambios en su comportamiento.

Niños y adolescentes

Valdoxan no está recomendado en niños menores de 7 años debido a la falta de información. No hay datos disponibles.

Valdoxan no debe utilizarse en niños y adolescentes de 7 a 17 años porque no se ha establecido su seguridad y eficacia.

Otros medicamentos y Valdoxan

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento.

No debe tomar Valdoxan junto con ciertos medicamentos (ver también “*No tome Valdoxan*” en sección 2): fluvoxamina (otro medicamento utilizado en el tratamiento de la depresión) y ciprofloxacino (un antibiótico) ya que pueden modificar la dosis prevista de agomelatina en su sangre.

Asegurese de informar a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos: propranolol (un betabloqueante utilizado en el tratamiento de la hipertensión), enoxacino (antibiótico).

Asegurese de informar a su médico si fuma más de 15 cigarrillos/día.

Toma de Valdoxan con alcohol

No es aconsejable beber alcohol mientras esté siendo tratado con Valdoxan.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar este medicamento.

La lactancia debe interrumpirse si toma Valdoxan.

Conducción y uso de máquinas

Puede sentir mareos o somnolencia que podrían afectar a su capacidad para conducir o usar máquinas. Debe estar seguro de que su reacción es normal antes de conducir o usar maquinaria.

Valdoxan contiene lactosa

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

Valdoxan contiene sodio

Valdoxan contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por comprimido; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo tomar Valdoxan

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico o farmacéutico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico o farmacéutico.

La dosis recomendada de Valdoxan es de un comprimido (25 mg) antes de acostarse. En algunos casos, su médico puede prescribirle una dosis mayor (50 mg), es decir, dos comprimidos que deben tomarse juntos antes de acostarse.

Método de administración

Valdoxan es para administración oral. Debe tragar su comprimido con la ayuda de un vaso de agua. Puede tomar Valdoxan con o sin alimentos.

Duración del tratamiento

En la mayoría de las personas con depresión Valdoxan empieza a actuar sobre los síntomas de la depresión dentro del plazo de dos semanas desde el inicio del tratamiento.

Su depresión debe ser tratada durante un periodo suficiente de al menos 6 meses para asegurar que ya no tiene síntomas.

Su médico puede continuar prescribiéndole Valdoxan cuando se sienta mejor para prevenir que la depresión vuelva a aparecer.

Si tiene problemas en sus riñones, su médico realizará una evaluación individual para decidir si es seguro que tome Valdoxan.

Control de la función hepática (ver también sección 2):

Su médico le pedirá análisis para comprobar que su hígado funciona de manera adecuada antes de iniciar el tratamiento y, después, de forma periódica durante el tratamiento, normalmente después de 3 semanas, 6 semanas, 12 semanas y 24 semanas. Si su médico aumenta la dosis a 50 mg, se deben realizar análisis en el momento del aumento de dosis y, después, de forma periódica durante el tratamiento, normalmente después de 3 semanas, 6 semanas, 12 semanas y 24 semanas. A posteriori, los análisis se realizarán si el médico lo considera necesario.

No debe utilizar Valdoxan si su hígado no funciona de manera adecuada.

¿Cómo cambiar de un antidepresivo (ISRS / IRSN) a Valdoxan?

Si su médico le cambia su medicamento antidepresivo previo de un ISRS o IRSN a Valdoxan, le advertirá sobre cómo debe suspender el tratamiento con su medicamento previo cuando comience a tomar Valdoxan.

Puede experimentar síntomas de retirada relacionados con la interrupción del tratamiento previo durante unas semanas, incluso si la dosis de su medicamento antidepresivo previo se reduce gradualmente.

Los síntomas de retirada incluyen: mareo, entumecimiento, alteración del sueño, agitación o ansiedad, dolor de cabeza, náuseas, vómitos y temblores. Estos efectos son generalmente leves a moderados y desaparecen espontáneamente en el transcurso de unos días.

Si el tratamiento con Valdoxan se inicia mientras se reduce gradualmente la dosis del medicamento previo, los posibles síntomas de retirada no deben confundirse con una falta de efecto de Valdoxan al principio del tratamiento.

Debe consultar a su médico sobre la mejor manera de interrumpir su tratamiento antidepresivo previo cuando comience el tratamiento con Valdoxan.

Si toma más Valdoxan del que debe

Si ha tomado más comprimidos de Valdoxan de los que debe, o si por ejemplo un niño ha tomado el medicamento por accidente, contacte inmediatamente con su médico.

La experiencia de sobredosis con Valdoxan es limitada, pero los síntomas comunicados incluyen dolor en la parte superior del estómago, somnolencia, cansancio, agitación, ansiedad, tensión, mareo, cianosis o malestar general.

Si olvidó tomar Valdoxan

No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Simplemente tome la siguiente dosis a la hora habitual.

El calendario impreso en el blíster que contiene los comprimidos le ayudará a recordar cuándo tomó por última vez un comprimido de Valdoxan.

Si interrumpe el tratamiento con Valdoxan

No deje de tomar su medicamento sin consultar con su médico, incluso si se siente mejor.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico o farmacéutico.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La mayoría de efectos adversos son leves o moderados. De forma habitual, aparecen en las dos primeras semanas del tratamiento y son normalmente pasajeros.

Estos efectos adversos incluyen:

- Efectos adversos muy frecuentes (pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas): dolor de cabeza.
- Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas): mareo, somnolencia, dificultad para dormir (insomnio), náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, dolor de espalda, cansancio, ansiedad, sueños anormales, aumento de los niveles de las enzimas hepáticas en la sangre, vómitos, aumento de peso.
- Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas): migraña, hormigueo en los dedos de las manos y de los pies (parestesia), visión borrosa, síndrome de piernas inquietas (un trastorno que se caracteriza por una necesidad irresistible de mover las piernas), pitidos en los oídos, sudoración excesiva (hiperhidrosis), eczema, prurito, urticaria (habones), agitación, irritabilidad, inquietud, comportamiento agresivo, pesadillas, manía/hipomanía (ver también “Advertencias y precauciones” en sección 2), pensamientos o comportamiento suicidas, confusión, pérdida de peso, dolores musculares.
- Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 personas): erupción cutánea grave (rash eritematoso), edema de la cara (hinchazón) y angioedema (hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta que puede causar dificultad al respirar o al tragar), hepatitis, coloración amarilla de la piel o del blanco de los ojos (ictericia), insuficiencia hepática*, alucinaciones, incapacidad de mantenerse quieto (debido a inquietud física y mental), incapacidad para vaciar completamente la vejiga.

* Se comunicó un número reducido de casos que derivaron en trasplante de hígado o fallecimiento.

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del sistema nacional de notificación incluido en el [Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de Valdoxan

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Este medicamento no requiere condiciones especiales de conservación.


Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de Valdoxan

- El principio activo es agomelatina. Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de agomelatina.
- Los demás componentes son:
 - lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona (K30), glicolato sódico de almidón de tipo A, ácido esteárico, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, hipromelosa, glicerol, macrogol (6000), óxido de hierro amarillo (E172) y dióxido de titanio (E171).
 - tinta de impresión: goma laca, propilenglicol y laca de aluminio índigo carmín (E132).

Aspecto de Valdoxan y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Valdoxan 25 mg son comprimidos oblongos, amarillo-anaranjados, con el logotipo de la compañía  grabado en azul en una de sus caras. Valdoxan 25 mg comprimidos recubiertos con película está disponible en blísters con calendario. Envases que contienen 14, 28, 56, 84 ó 98 comprimidos. También está disponible un envase de 100 comprimidos recubiertos con película para uso hospitalario. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

Titular de la Autorización de Comercialización

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francia

Responsable de la fabricación

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

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

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

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

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

Malta

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

Nederland

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

Eesti

Servier Laboratories OÜ
Tel:+ 372 664 5040

Ελλάδα

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Servier Laboratories (Ireland) Ltd
Tel: +44 (0)1753 666409

Fecha de la última revisión de este prospecto:

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu/>.