# FICHA TÉCNICA

## 1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Agomelatina Teva 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG

## 2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada comprimido recubierto con película contiene 25 mg de agomelatina (como urea de agomelatina).

Excipiente con efecto conocido: cada comprimido recubierto con película contiene 55 mg de lactosa (como monohidrato).

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

## 3. FORMA FARMACÉUTICA

Comprimidos recubiertos con película de color amarillo oscuro, ovalados, biconvexos, marcados con 25 en una cara. Dimensiones aproximadas de 8,5 x 4,5 mm.

## 4. DATOS CLÍNICOS

### 4.1. Indicaciones terapéuticas

Tratamiento de episodios de depresión mayor.
Agomelatina está indicado 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 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 secciones 4.3 y 4.4). 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 (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 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.

MEDICAMENTO ANULADO



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

Se debe consultar la Ficha Técnica 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 sección 5.1).

*Interrupción del tratamiento*
No es necesaria una disminución progresiva de 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 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 secciones 4.3, 4.4 y 5.2).

*Población pediátrica*
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de agomelatina en niños desde 2 años en adelante para el tratamiento de episodios de depresión mayor. No se dispone de datos (ver sección 4.4).
No existe una recomendación de uso específica para agomelatina en niños desde el nacimiento hasta los 2 años para el tratamiento de episodios de depresión mayor.

Forma de administración
Para vía oral.
Los comprimidos recubiertos con película de agomelatina 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 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.

MEDICAMENTO ANULADO



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

**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 agomelatina 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 agomelatina a pacientes con las transaminasas elevadas antes del tratamiento (> al límite superior del rango normal y ≤ 3 veces el límite superior del rango normal).

MEDICAMENTO ANULADO



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

- *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 agomelatina 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 agomelatina las pruebas de la función hepática se deben repetir hasta que las transaminasas séricas vuelvan al valor normal.

Población pediátrica

Agomelatina 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 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 (ver sección 4.2).

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

Agomelatina 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 agomelatina en estos pacientes.

Trastorno bipolar/manía/hipomanía

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 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.

MEDICAMENTO ANULADO



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 secciones 4.3 y 4.5)
Debe tenerse precaución al prescribir agomelatina con inhibidores moderados del CYP1A2 (ej. propranolol, enoxacino), ya que puede producirse un aumento de la exposición a agomelatina.

Excipientes

*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.

*Sodio*
Este medicamento contiene menos de 23 mg de sodio (1 mmol) 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 agomelatina 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

MEDICAMENTO ANULADO



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

En ensayos clínicos de fase I no se encontró evidencia de interacción farmacocinética ó farmacodinámica con medicamentos que podrían ser prescritos de forma concomitante con agomelatina 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 muestran efectos dañinos directos o 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 agomelatina 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 agomelatina 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 (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 vehículos o utilizar máquinas puede verse 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 y fármaco activo.
Las reacciones adversas están incluidas a continuación usando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a<1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000);

MEDICAMENTO ANULADO



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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*<br>Estos síntomas también pueden ser debidos a la enfermedad subyacente (ver sección 4.4). |
| | | Estado de confusión* |
| | Raras | Alucinaciones* |
| Trastornos del sistema nervioso | Muy frecuentes | Cefalea |
| | Frecuentes | Mareo |
| | | Somnolencia |
| | | Insomnio |
| | Poco frecuentes | Migraña |
| | | Parestesia |
| | | Síndrome de piernas inquietas* |
| | Raras | Acatisia* |
| Trastornos oculares | Poco frecuentes | Visión borrosa |
| Trastornos del oído y del laberinto | Poco frecuentes | Acúfenos* |
| Trastornos gastrointestinales | Frecuentes | Náuseas |
| | | Diarrea |
| | | Estreñimiento |
| | | Dolor abdominal |
| | | Vómitos* |
| Trastornos hepatobiliares | Frecuentes | 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 1,42% 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) |

MEDICAMENTO ANULADO



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

| | | |
|---|---|---|
| | | Ictericia* |
| Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo | Poco frecuentes | Hiperhidrosis |
| | | 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 las reacciones adversas detectadas por notificación espontánea estimada a partir de los ensayos clínicos
(1) Se notificaron, excepcionalmente, en pacientes con factores de riesgo hepático, un número reducido de casos con desenlace mortal o trasplante de hígado.

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 Español de Farmacovigilancia de medicamentos de Uso Humano: https://www.notificaram.es.

### 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 espontáneamente 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

MEDICAMENTO ANULADO



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

La agomelatina es un agonista melatoninérgico (receptores $MT_1$ y $MT_2$) y un antagonista de $5\text{-}HT_{2C}$. 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 $\alpha$ 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 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

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 $\geq$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 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 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



MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

disminución del tiempo hasta la conciliación del sueño y un adelanto en la observación de la frecuencia cardiaca 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 agomelatina que con venlafaxina en la escala "Sex Effects" (SEXFX) 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 cardiaca 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
La Agencia Europea de Medicamentos ha concedido al titular un aplazamiento para presentar los resultados de los ensayos realizados con agomelatina en uno o más grupos de la población pediátrica en el tratamiento de episodios de depresión mayor (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en población pediátrica).

**5.2. 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.



MEDICAMENTO ANULADO

MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 (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 sección 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 aproximadamente 4 veces y 13 veces más altas en pacientes ≥ 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.

**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

MEDICAMENTO ANULADO



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

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 sobre la función reproductora 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 seguridad farmacológica 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
Dihidrato de hidrógeno fosfato de calcio
Glicolato sódico de almidón de patata (tipo A)
Sílice coloidal anhidra
Estearato de magnesio

*Cubierta pelicular*
Lactosa monohidrato
Hipromelosa
Óxido de hierro amarillo (E172)
Macrogol 4000
Dióxido de titanio (E171)

### 6.2. Incompatibilidades

No procede.

### 6.3. Periodo de validez

18 meses

### 6.4. Precauciones especiales de conservación

No conservar a temperatura superior a 25°C..
Conservar en el embalaje original para protegerlo de la humedad.

MEDICAMENTO ANULADO



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios

### 6.5. Naturaleza y contenido del envase

Blisters OPA/Al/PE+ desecante óxido de calcio/Al/PE conteniendo 14, 28, 56, 84, 91 y 98 comprimidos recubiertos con película.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### 6.6. Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Ninguna especial para su eliminación.

## 7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Teva B.V.
Swensweg 5,
2031GA Haarlem
Países Bajos

## 8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Agomelatina Teva 25 mg comprimidos recubiertos con película EFG, nº registro: 83359

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

Agosto 2018

## 10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

Noviembre 2020

MEDICAMENTO ANULADO



MINISTERIO DE SANIDAD, POLITICA SOCIAL E IGUALDAD
Agencia española de medicamentos y productos sanitarios