

VALDOXAN[®]
agomelatina 25 mg

COMPRIMIDO REVESTIDO

25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 14

25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 28

25 MG COM REV CT BL AL PLAS PVC TRANS X 56

Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

VALDOXAN®
agomelatina 25 mg

APRESENTAÇÕES

Embalagem contendo 14, 28 ou 56 comprimidos revestidos.

USO ORAL

USO ADULTO E PEDIÁTRICO ACIMA DE 12 ANOS.

COMPOSIÇÃO

Cada comprimido revestido de VALDOXAN® contém:

agomelatina 25mg
excipientes q.s.p. 1 comprimido revestido

Excipientes:

lactose monoidratada, estearato de magnésio, amido, povidona, dióxido de silício, amidoglicolato de sódio, ácido esteárico, glicerol, hipromelose, macrogol, dióxido de titânio, óxido de ferro amarelo.

INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento em adultos com:

- Transtorno depressivo maior (TDM);
- Transtorno de ansiedade generalizada (TAG).

Em adolescentes (de 12 a 17 anos), este medicamento é indicado para o tratamento de episódios moderados a graves do transtorno depressivo maior, nos casos em que a depressão não tenha respondido à psicoterapia de forma isolada. A medicação antidepressiva deve ser administrada ao adolescente apenas em combinação com a psicoterapia.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Transtorno depressivo maior (TDM)

Eficácia clínica e segurança em adultos:

A eficácia e segurança da agomelatina no tratamento do transtorno depressivo maior foram estudadas em um programa clínico que incluiu 7.900 pacientes tratados com VALDOXAN®. Foram realizados dez estudos controlados com placebo para investigar a eficácia em curto prazo da agomelatina na depressão maior em adultos, com dose fixa e/ou titulação do aumento da dose. No final do tratamento (6-8 semanas), foi demonstrada a eficácia significativa da agomelatina 25-50mg em seis dos dez ensaios em curto prazo, duplo-cego, controlados com placebo. O desfecho primário foi a mudança na pontuação HAMD-17 da linha de base. A agomelatina não se

diferenciou do placebo em dois, dos dez estudos controlados onde o controle ativo, paroxetina ou fluoxetina demonstrou sensibilidade para o ensaio. A agomelatina não foi comparada diretamente com a fluoxetina e paroxetina pois estes são comparadores que são adicionados a fim de assegurar a sensibilidade dos ensaios. Em dois outros ensaios, não foi possível tirar conclusões, pois, os controles ativos, paroxetina ou fluoxetina, falharam na diferenciação do placebo. No entanto, nestes estudos, não foi permitido aumentar a dose inicial de agomelatina, fluoxetina ou paroxetina, mesmo que a resposta não tenha sido adequada. A evidência da eficácia de VALDOXAN[®] também foi demonstrada em pacientes com depressão grave (linha de base HAM-D ≥ 25) em todos os ensaios positivos controlados com placebo. As taxas de resposta também foram altamente significativas estatisticamente com a agomelatina em comparação com o placebo. A superioridade (2 ensaios) ou não inferioridade (4 ensaios) tem sido demonstrados em seis dos sete ensaios de eficácia em populações heterogêneas de pacientes adultos deprimidos vs ISRS/IRSN (sertralina, escitalopram, fluoxetina, venlafaxina ou duloxetina). O efeito antidepressivo foi avaliado com a pontuação HAMD-17 ou como desfecho primário ou secundário.

A manutenção da eficácia antidepressiva foi demonstrada num estudo clínico de prevenção de recaídas. Os pacientes que responderam a 8/10 semanas de tratamento agudo com VALDOXAN[®] 25-50 mg em estudo aberto, uma vez por dia, foram randomizados ou para VALDOXAN[®] 25-50 mg, uma vez ao dia, ou para placebo, durante mais seis meses. VALDOXAN[®] 25-50 mg, uma vez ao dia, mostrou uma superioridade estatisticamente significativa quando comparada com placebo ($p=0,0001$) no parâmetro de avaliação principal, a prevenção de recaídas da depressão, medida pelo tempo até a recaída. A incidência de recaídas durante os seis meses do período de seguimento em duplo cego foi 22% e 47% para o VALDOXAN[®] e placebo, respectivamente.

Um ensaio de 8 semanas, controlado por placebo com agomelatina de 25 – 50mg por dia em pacientes deprimidos idosos (≥ 65 anos, $N=222$, dos quais 151 com agomelatina) demonstrou uma diferença estatisticamente significativa de 2.67 pontos na pontuação total HAM-D, o desfecho primário. A análise da taxa dos respondedores favoreceu a agomelatina. Nenhuma melhora foi observada em pacientes muito idosos (≥ 75 anos, $N=69$, dos quais 48 com agomelatina). A tolerabilidade da agomelatina em pacientes idosos foi comparável a aquela observada em jovens adultos.

Um estudo específico controlado, de 3 semanas, foi realizado em pacientes que sofrem de transtorno depressivo maior com melhora insuficiente com a paroxetina (um ISRS) ou venlafaxina (um IRSN). Quando o tratamento foi trocado desses antidepressivos para a agomelatina, os sintomas de descontinuação surgiram após a interrupção do tratamento com ISRS ou IRSN, tanto após a interrupção abrupta ou após a interrupção gradual do tratamento anterior. Estes sintomas de descontinuação podem ser confundidos com uma falta de benefício precoce da agomelatina. A porcentagem de pacientes com, pelo menos, um sintoma de descontinuação uma semana após a interrupção do tratamento com ISRS/IRSN, foi inferior no grupo de ajuste longo (interrupção gradual do ISRS/IRSN anterior, dentro de 2 semanas) do que no grupo de ajuste curto (interrupção gradual do ISRS/IRSN anterior, dentro de 1 semana) e no grupo de substituição abrupta (interrupção abrupta): 56,1%, 62,6% e 79,8%, respectivamente.

Em ensaio desenhado para avaliar os sintomas de descontinuação pela lista de verificação do “Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS)” em pacientes em remissão da

depressão, VALDOXAN® não induziu síndrome de descontinuação, após interrupção abrupta do tratamento.

Eficácia clínica e segurança na população pediátrica:

A eficácia e a segurança de duas doses (10 mg e 25 mg) de agomelatina para o tratamento de episódios depressivos maiores moderados a graves, nos casos em que a depressão não tenha respondido apenas à psicoterapia, foram avaliadas em um estudo de 12 semanas, randomizado, duplo-cego, controlado por placebo e grupos paralelos. Fluoxetina (10 mg/dia, com ajuste potencial para 20 mg/dia) foi adicionada para assegurar a sensibilidade.

Pacientes (N=400; dos quais 80 crianças com idade de 7 a menores de 12 anos e 320 adolescentes com idade de 12 a 17 anos) com depressão moderada a grave, de acordo com a escala DSM-IV, foram randomizados para receber agomelatina 10 mg (N = 102 dos quais 81 eram adolescentes), agomelatina 25 mg (N = 95 dos quais 76 eram adolescentes), placebo (N = 103 dos quais 82 eram adolescentes) e fluoxetina (N = 100 dos quais 81 eram adolescentes).

Os pacientes deviam ser não respondentes à psicoterapia antes da inclusão. Durante o período duplo-cego, o aconselhamento psicossocial foi dado uma vez por mês (Semanas 4, 8 e 12).

O desfecho primário foi a diferença ajustada da linha de base até a Semana 12 na pontuação total bruta da Escala de Avaliação de Depressão em Crianças Revisada (CDRS-R), usando uma análise de 3 caminhos ANCOVA. Uma pontuação bruta ≥ 45 foi um pré-requisito para a inscrição. O CDRS-R foi realizado na visita de seleção, na inclusão (Semana 0) e posteriormente em cada visita (ou seja, no período duplo-cego: Semana 1, Semana 2, Semana 4, Semana 8 e Semana 12).

No geral, as características demográficas da linha de base e da doença foram semelhantes entre o braço de agomelatina 10 mg, o braço de agomelatina 25 mg, o braço de placebo e o braço de fluoxetina.

A maioria dos pacientes na população geral eram mulheres (62,5%), com idade mediana de 14,0 anos (faixa: 7, 17). A maioria dos pacientes teve o primeiro episódio de depressão (71,5%). De acordo com os critérios do DSM-IV-TR o episódio foi diagnosticado como moderado para 61,8% e grave (sem características psicóticas) para 38,3%. A duração média do episódio atual foi de $143,4 \pm 153,2$ dias com mediana de 96,0 dias (variação de 29 a 1463 dias).

Em relação às comorbidades, cerca de 6% dos pacientes da população geral apresentavam transtorno de ansiedade generalizada, 7% apresentavam transtorno de ansiedade social e 2% transtorno de ansiedade de separação.

A agomelatina 25 mg por dia demonstrou ser significativamente mais eficaz do que o placebo na população geral, com base na pontuação total bruta da Escala de Avaliação de Depressão em Crianças (CDRS-R), após um período de tratamento de 12 semanas, ao contrário da agomelatina 10 mg por dia. Em geral, o perfil de segurança da agomelatina em crianças e adolescentes no estudo foi semelhante ao já observado em adultos. Na fase de curto prazo, os eventos adversos emergentes do tratamento mais comumente relatados nos grupos da agomelatina foram sede, aumento do apetite e aumento do peso. A ideação e o comportamento suicida medidos pela Escala de Classificação de Gravidade do Suicídio de Columbia (C-SSRS) foram semelhantes entre os grupos de tratamento. Nenhuma diferença relevante entre os grupos agomelatina e placebo foi observada em relação aos valores emergentes dos parâmetros hepáticos. A análise do Índice de Massa Corporal (IMC) por classe mostrou que a maioria dos pacientes permaneceu na mesma

classe entre o valor basal e o valor final de acompanhamento durante o tratamento. O estado puberal avaliado pelo estágio de Tanner estava de acordo com a idade.

Os resultados em pacientes adolescentes evidenciaram a superioridade da agomelatina 25 mg versus placebo na diminuição do escore total bruto da CDRS-R em 12 semanas (diferença média ajustada de 5,22 (IC 95% = [1,03, 9,40], p=0,028)). Em adolescentes, a pontuação total média da Escala de Avaliação de Depressão para Adolescentes (ADRS) diminuiu significativamente após 12 semanas no grupo de 25 mg/dia de agomelatina versus placebo (estimativa da diferença da média de 4,07 (IC 95% = [0,68, 7,46]), p=0,032).

Não se espera que a eficácia após 12 semanas seja diferente da observada em adultos. Isso é corroborado por dados em adultos jovens e pelos resultados de eficácia do período de extensão de 21 meses em regime aberto.

Existem apenas dados limitados sobre segurança e eficácia no subgrupo de crianças devido a um número muito limitado de pacientes (ver item 8). Nas crianças, a alteração na pontuação total bruta média de CDRS-R no final da fase de curto prazo foi menor em valor absoluto no grupo de agomelatina 25 mg (-17,1 ± 13,3) do que no grupo placebo (-19,0 ± 18,3).

O estágio puberal foi avaliado pela escala de Tanner. Embora os dados sejam limitados, não sugerem um impacto da agomelatina no desenvolvimento pela escala de Tanner.

Para mais informações sobre segurança, consulte os itens 5 e 9 desta bula.

Transtorno de ansiedade generalizada (TAG):

A eficácia e a segurança de VALDOXAN® (25 e 25-50 mg por dia) no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada foram estudados em um programa clínico que incluiu mais de 1.100 pacientes tratados com VALDOXAN®. A agomelatina (25 e 25-50 mg por dia) demonstrou superioridade estatisticamente significativa em relação ao placebo, mensurada pela melhora na pontuação total da Escala de Ansiedade Hamilton (HAM-A) em três de três estudos randomizados, duplo cegos controlados com placebo e de curto prazo (tratamento de 12 semanas) em pacientes adultos.

As taxas de resposta e remissão foram também maiores com agomelatina em comparação com o placebo.

A sensibilidade do ensaio foi demonstrada no estudo utilizando grupo controle com escitalopram. A eficácia também foi observada em pacientes com ansiedade mais grave (linha de base HAMA ≥ 25) em todos os estudos placebo-controlados.

A superioridade versus o placebo em todas as funções globais foi demonstrada usando a Escala de Incapacidade Sheehan (SDS) em dois dos três estudos de curto prazo.

A eficácia de VALDOXAN® foi comparada diretamente com escitalopram em um estudo realizado em pacientes que sofriam de transtorno de ansiedade generalizada grave (semana zero HAMA > 25), utilizando a HAMA como o desfecho primário. Neste estudo, a agomelatina demonstrou resultados de eficácia semelhantes ao escitalopram em termos de melhora no escore total de HAM-A.

A manutenção da eficácia no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada foi demonstrada em um ensaio de prevenção de recaída. Os pacientes que responderam ao tratamento agudo com VALDOXAN® 25 mg, uma vez ao dia, durante 16 semanas em estudo aberto, com possível aumento de dose para 50 mg (uma vez ao dia) após 4 semanas, foram randomizados ou para

VALDOXAN® 25-50 mg, uma vez ao dia, ou para placebo, durante 6 meses (26 semanas). VALDOXAN® 25-50 mg, uma vez ao dia, demonstrou uma superioridade estatisticamente significativa quando comparada ao placebo ($p=0,046$) no parâmetro de avaliação principal, a prevenção de recaídas ansiosas, medida pelo tempo até a recaída. A incidência de recaídas durante os seis meses do período de acompanhamento duplo-cego foi 20% e 31% para VALDOXAN® e placebo, respectivamente. Neste estudo, os sintomas de descontinuação foram avaliados pela lista de verificação de sinais e sintomas emergentes de descontinuação do “Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS)” em pacientes que completaram o estudo até a semana 42 e foram novamente randomizados com placebo ou VALDOXAN®. A ausência de síndrome de descontinuação após a interrupção abrupta do tratamento com VALDOXAN® foi confirmada nessa população.

A eficácia em pacientes idosos com transtorno de ansiedade generalizada (TAG) não foi avaliada em um estudo específico, os dados dos estudos realizados são muito limitados, portanto, o VALDOXAN® não é recomendado para pacientes com TAG maiores de 65 anos.

Propriedades gerais:

VALDOXAN® não altera a vigilância diurna nem a memória de voluntários saudáveis. Em pacientes deprimidos, o tratamento com VALDOXAN® 25 mg aumentou o sono de ondas lentas sem modificação do sono REM (*Rapid Eye Movement*) ou da latência do REM. VALDOXAN® 25 mg também induziu um avanço de fase no início do sono e da frequência cardíaca mínima. A partir da primeira semana de tratamento, o aparecimento e a qualidade do sono melhoraram significativamente sem sonolência diurna, segundo avaliação dos pacientes.

Em voluntários saudáveis VALDOXAN® preservou a função sexual em comparação com a paroxetina. Em ensaio específico comparativo de disfunção sexual com pacientes deprimidos em remissão, observou-se com VALDOXAN® uma tendência numérica (estatisticamente não significativa) para menor disfunção sexual emergente do que com a venlafaxina nos parâmetros de excitação ou orgasmo na escala *Sex Effects Scale* (SEXFX). A análise de um conjunto de ensaios usando a *Arizona Sexual Experience Scale* (ASEX) demonstrou que VALDOXAN® não está associado à disfunção sexual.

Nos ensaios clínicos VALDOXAN® demonstrou um efeito neutro na frequência cardíaca e na pressão arterial.

VALDOXAN® não apresenta potencial de abuso, avaliado em estudos com voluntários saudáveis utilizando uma escala analógica visual específica ou a lista de verificação 49 do “*Addiction Research Center Inventory*” (ARCI).

Referência Bibliográfica:

Kennedy, S.H et al: Agomelatine in the treatment of major depressive disorder – Potential for Clinical Effectiveness. *CNS Drugs* 2010, 0(0):0-0; Review Article.

Arango, C. et al: Safety and efficacy of agomelatine in children and adolescents with major depressive disorder receiving psychosocial counselling: a double-blind, randomised, controlled, phase 3 trial in nine countries. *The Lancet Psychiatry* 2022, 9(2), 113-124.

Stein DJ et al: Efficacy of agomelatine in generalized anxiety disorder: a randomized, double-blind placebo-controlled study. *J Clin Psychopharmacol.* 2008; 28: 561-566.

Stein DJ et al: Agomelatine prevents relapse in generalised anxiety disorder: A 6-month placebo-controlled discontinuation study. *J Clin Psychiatry* 2012; 73 (7): 1002-1008.

Stein DJ et al: Agomelatine in generalised anxiety disorder: an active comparator and placebo controlled study. *J Clin Psychiatry*. 2014; 75 (4): 362-368

Stein DJ et al: Efficacy and safety of agomelatine (10 or 25 mg/day) in non-depressed out-patients with generalized anxiety disorder: A 12-week, double-blind, placebo-controlled study. *Eur Neuropsychopharmacol*. 2017; 27: 526-537

Stein DJ et al: 12-week double-blind randomized multicenter study of efficacy and safety of agomelatine (25–50 mg/day) versus escitalopram (10–20 mg/day) in out-patients with severe generalized anxiety disorder. *European Neuropsychopharmacology* 2018; 8 (8): 970-979

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação:

Classe farmacoterapêutica: antidepressivos

A agomelatina é um agonista melatoninérgico (receptores MT1 e MT2) e antagonista 5-HT_{2C}. Estudos de ligação (binding studies) realizados indicaram que a agomelatina não possui nenhum efeito sobre a recaptação das monoaminas e nenhuma afinidade pelos receptores α e β adrenérgicos, histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos e benzodiazepínicos.

A agomelatina ressincroniza o ritmo circadiano em modelos animais com ritmo circadiano alterado.

A agomelatina aumenta a liberação da dopamina e da noradrenalina, especificamente no córtex frontal e não tem influência nos níveis extracelulares de serotonina.

Propriedades farmacodinâmicas:

A agomelatina demonstrou um efeito antidepressivo em modelos de depressão animal (teste de desamparo aprendido, teste de desespero, estresse leve crônico) bem como em modelos com dessincronização do ritmo circadiano e em modelos relacionados ao estresse e a ansiedade.

Em humanos, VALDOXAN® tem propriedades positivas de avanço de fase; induz o avanço da fase do sono, o declínio da temperatura corporal e o início da melatonina.

Propriedades farmacocinéticas:

Absorção e biodisponibilidade

A agomelatina é rápida e bem absorvida ($\geq 80\%$) após administração oral. A biodisponibilidade absoluta é baixa ($< 5\%$ com a dose terapêutica oral) e a variabilidade interindividual é considerável. A biodisponibilidade é mais elevada nas mulheres do que nos homens. A biodisponibilidade aumenta com a tomada de contraceptivos orais e é reduzida pelo fumo. O pico de concentração plasmática é alcançado em 1 a 2 horas após a administração da agomelatina.

No intervalo das doses terapêuticas, a exposição sistêmica a agomelatina aumenta proporcionalmente com a dose. Em doses mais elevadas, ocorre saturação do efeito de primeira passagem.

A alimentação (refeição normal ou rica em gorduras) não modifica a biodisponibilidade ou a taxa de absorção.

A variabilidade interindividual aumenta com a ingestão de alimentos ricos em gordura.

Distribuição

O volume de distribuição no estado de equilíbrio é em torno de 35 L e a ligação da agomelatina às proteínas plasmáticas é de 95%, independentemente da concentração e não é modificada com a idade ou com insuficiência renal, mas a fração livre duplica em pacientes com insuficiência hepática.

Biotransformação

Após administração oral, a agomelatina é rapidamente metabolizada principalmente por via hepática CYP1A2; as isoenzimas CYP2C9 e CYP2C19 também estão envolvidas, mas com baixa contribuição.

Os principais metabólitos, agomelatina hidroxilada e desmetilada, não são ativos sendo rapidamente conjugados e eliminados pela urina.

Eliminação

A eliminação da agomelatina é rápida. A meia-vida plasmática é entre 1 e 2 horas. O clearance total é elevado (cerca de 1100 mL/min) e essencialmente metabólico.

A excreção é principalmente urinária (80%) sob a forma de metabólitos. A excreção urinária de compostos inalterados é desprezível.

A cinética não é modificada após administração repetida.

Disfunção renal

Não foi observada nenhuma modificação relevante dos parâmetros farmacocinéticos em pacientes com disfunção renal grave (n = 8 pacientes, dose única de 25 mg), mas deve-se ter precaução com pacientes com disfunção renal moderada ou grave, pois a disponibilidade de dados clínicos nesses pacientes é limitada (ver item 8).

Uso na insuficiência hepática

Em um estudo específico envolvendo pacientes cirróticos com insuficiência hepática crônica leve (*Child-Pugh* tipo A) ou moderada (*Child-Pugh* tipo B), a exposição à agomelatina 25 mg foram substancialmente aumentadas (70 vezes e 140 vezes, respectivamente) em comparação com voluntários sem insuficiência hepática, com as mesmas variáveis (idade, peso e hábito de fumar) (ver itens 4, 5 e 8).

Idosos

Em um estudo farmacocinético em pacientes idosos (≥ 65 anos), foi mostrado que na dose de 25 mg, a média AUC e a média C_{max} foram cerca de 4 vezes e 13 vezes mais altos para pacientes com idade ≥ 75 anos comparado a pacientes com idade < 75 anos. O número total de pacientes recebendo 50 mg foi muito baixo para chegar a qualquer conclusão. Nenhuma dose de adaptação é requerida em pacientes idosos.

População pediátrica

A farmacocinética da agomelatina em pacientes pediátricos com transtorno depressivo maior, tratados com 5, 10 ou 25 mg de agomelatina, foi avaliada por meio de uma análise de modelagem populacional, incluindo crianças (de 7 a 11 anos) e adolescentes (de 12 a 17 anos). A

farmacocinética da agomelatina nessa população foi semelhante à observada em pacientes adultos.

Grupos étnicos

Não existem dados sobre a influência da raça na farmacocinética da agomelatina.

Dados de segurança pré-clínica

Foram observados efeitos sedativos em camundongos, ratos e macacos após administração única ou repetida de doses elevadas.

Em roedores, uma maior indução do CYP2B e uma indução moderada do CYP1A e do CYP3A foram observadas a partir de 125 mg/kg/dia enquanto, em macacos, houve uma leve indução para o CYP2B e CYP3A com 375 mg/kg/dia. Nenhum efeito hepatotóxico foi observado em roedores e macacos durante os estudos de toxicidade de dose repetida.

A agomelatina atravessa a barreira placentária e passa para o feto de ratas grávidas.

Os estudos de reprodução no rato e no coelho não demonstraram nenhum efeito da agomelatina sobre a fertilidade, sobre o desenvolvimento embriofetal e sobre o desenvolvimento pré e pós-natal.

Uma bateria de ensaios padrão de genotoxicidade in vitro e in vivo concluiu que a agomelatina não possui potencial mutagênico ou clastogênico.

Em estudos de carcinogenicidade, a agomelatina induziu um aumento da incidência de tumores hepáticos no rato e no camundongo, com uma dose pelo menos 110 vezes maior que a dose terapêutica. Os tumores hepáticos estão muito provavelmente relacionados com indução enzimática específica dos roedores. A frequência de fibroadenomas mamários benignos observados em ratos foi maior em exposições elevadas (60 vezes a exposição à dose terapêutica), mas permaneceu no intervalo dos controles.

Estudos farmacológicos de segurança mostraram que não existe efeito da agomelatina sobre a corrente hERG (*human Ether à-go-go Related Gene*) ou no potencial de ação das células de Purkinje do cão. A agomelatina não demonstrou propriedades pró-convulsivantes em doses até 128 mg/kg em camundongos e ratos.

Nenhum efeito da agomelatina nas performances comportamentais, funções reprodutivas e visuais de animais juvenis foi observado. Houve uma ligeira diminuição da dose não dependente no peso corporal relacionado às propriedades farmacocinéticas e alguns efeitos menores no trato reprodutivo masculino, sem qualquer prejuízo em performances reprodutivas.

4. CONTRAINDICAÇÕES

- Hipersensibilidade conhecida a agomelatina ou a um dos excipientes.
- Insuficiência hepática (isto é, cirrose ou doença hepática ativa) ou transaminases superiores a 3 vezes o limite superior do intervalo normal (ver itens 5 e 8).
- Uso concomitante de inibidores potentes do CYP1A2 (por exemplo, fluvoxamina, ciprofloxacino) (ver item 6).

Este medicamento é contraindicado para menores de 12 anos.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Monitorização da função hepática

Casos de lesão hepática, incluindo insuficiência hepática (alguns casos foram excepcionalmente relatados com desfecho fatal ou transplante de fígado em pacientes com fatores de risco hepáticos), aumento das enzimas hepáticas excedendo 10 vezes o limite superior normal, hepatites e icterícia, foram relatados após a comercialização, em doentes tratados com VALDOXAN® (ver item 9) A maioria destes casos ocorreram durante os primeiros meses de tratamento. O padrão do dano hepático é predominantemente hepatocelular com aumento das transaminases séricas que normalmente voltam aos valores normais na interrupção de VALDOXAN®.

Deve-se ter cuidado antes de começar o tratamento e uma vigilância acirrada deve ser realizada durante todo período do tratamento em todos os pacientes, principalmente se os fatores de risco para lesão hepática ou medicamentos concomitantes associados ao risco para lesão hepática estão presentes.

Antes de começar o tratamento

O tratamento com VALDOXAN® apenas deve ser prescrito após cuidadosa consideração dos benefícios e riscos em pacientes com fatores de risco para lesão hepática, por exemplo, obesidade/excesso de peso/esteatose hepática não alcoólica, diabetes, desordem no uso do álcool e/ou consumo substancial de álcool e pacientes em utilização concomitante de medicamentos associados ao risco de lesão hepática.

Devem ser realizados testes de função hepática em todos os pacientes e o tratamento não deve ser iniciado em pacientes com valores basais de ALAT e/ou ASAT > 3 vezes o limite superior do normal (ver item 4).

Deve-se ter cuidado quando VALDOXAN® for administrado por pacientes com níveis elevados de transaminases no pré-tratamento (> limite superior dos intervalos normais e ≤ 3 vezes o limite superior do intervalo normal).

Frequência dos testes de função hepática

- Antes de iniciar o tratamento
- E em seguida:
 - após cerca de três semanas,
 - após seis semanas (fim da fase aguda),
 - após doze e vinte e quatro semanas (fim da fase de manutenção),
 - e posteriormente, quando clinicamente indicado.
- Quando houver o aumento da dose, permitida apenas em pacientes adultos, os testes de função hepática devem ser realizados novamente, com a mesma frequência com que são feitos no início do tratamento.

Qualquer paciente que apresente o aumento das transaminases séricas deve repetir os testes da sua função hepática dentro de 48 horas.

Durante o período de tratamento

O tratamento com VALDOXAN® deve ser descontinuado imediatamente se:

- o paciente desenvolver sinais ou sintomas de lesão hepática potencial (tais como urina escura, fezes de cor clara, pele/olhos amarelados, dor no quadrante superior direito do abdômen, fadiga súbita inexplicável e persistente),
- o aumento das transaminases séricas exceder em 3 vezes o limite superior do intervalo normal.

Após a descontinuação da terapia com VALDOXAN®, testes de função hepática devem ser repetidos até as transaminases séricas voltarem ao normal.

População pediátrica

VALDOXAN® não é recomendado no tratamento de episódios depressivos maiores em pacientes com idade inferior a 12 anos, uma vez que a eficácia e a segurança da agomelatina não foram estabelecidas neste grupo etário. Este medicamento também não é recomendado para pacientes com idade inferior a 18 anos no tratamento do transtorno de ansiedade generalizada

VALDOXAN® é indicado no tratamento de episódios depressivos moderados a graves em adolescentes com idade entre 12 e 17 anos, nos casos em que a depressão não responder apenas à psicoterapia. De forma geral, o perfil de segurança da agomelatina em adolescentes foi similar ao observado em adultos (ver item 9). Nos ensaios clínicos em crianças e adolescentes tratados com outros antidepressivos, observou-se uma maior incidência de comportamentos suicidas (tentativa de suicídio e pensamentos suicidas) e de hostilidade (predominantemente agressividade, comportamento opositor e raiva) em comparação ao grupo placebo. Nos ensaios clínicos com agomelatina, esse risco aumentado não foi relatado. No entanto, se a decisão de tratamento com VALDOXAN® for tomada com base na necessidade clínica, o paciente deve ser cuidadosamente monitorado quanto ao aparecimento de sintomas suicidas.

Idosos

Nenhum efeito da agomelatina foi documentado em pacientes com transtorno depressivo maior com idade ≥ 75 anos ou em pacientes idosos que sofrem de transtorno de ansiedade generalizada com idade ≥ 65 anos. Portanto, agomelatina não deve ser utilizada por esses pacientes (ver itens 3 e 8).

Uso em idosos com demência

VALDOXAN® não deve ser usado para o tratamento do transtorno depressivo maior em pacientes idosos com demência, uma vez que sua eficácia e segurança não foram estabelecidas nestes pacientes.

Transtorno Bipolar/ mania /hipomania

VALDOXAN® deve ser utilizado com cautela em pacientes com histórico de transtorno bipolar, mania ou hipomania e deve ser descontinuado se o paciente desenvolver sintomas maníacos (ver item 9).

Suicídio/pensamentos suicidas

A depressão está associada ao aumento do risco de pensamentos suicidas, autoagressão e suicídio (eventos relacionados ao suicídio). Este risco permanece até que ocorra uma remissão significativa. Esta melhora pode não ocorrer durante as primeiras semanas ou mais de tratamento e os pacientes deverão ser monitorados com cuidado, durante o tratamento inicial, até que esta

melhora ocorra. A experiência clínica geral com todas as terapias antidepressivas mostra que o risco de suicídio pode aumentar nos estágios iniciais de recuperação.

Transtorno de ansiedade generalizada para o qual VALDOXAN® é indicado pode estar associado a um risco aumentado de eventos relacionados ao suicídio. As mesmas precauções observadas ao tratar pacientes deprimidos devem, portanto, serem observadas ao tratar pacientes com transtorno de ansiedade generalizada.

Os pacientes com histórico de comportamento suicida ou que apresentem um grau significativo de pensamentos suicidas, antes do início do tratamento, apresentam um maior risco de pensamentos suicidas ou de tentativa de suicídio, devendo por este motivo, ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento. Uma meta-análise de estudos clínicos com medicamentos antidepressivos, controlados com placebo, em pacientes adultos com doenças psiquiátricas, demonstrou um aumento do risco de comportamentos suicidas em pacientes com menos de 25 anos que estavam utilizando antidepressivos, comparativamente aos pacientes que usavam placebo.

A terapêutica medicamentosa deverá ser acompanhada por uma supervisão rigorosa, em particular nos pacientes de maior risco, especialmente na fase inicial do tratamento ou na sequência de alterações posológicas. Os pacientes (e toda a equipe de assistência à saúde) devem ser alertados para a necessidade de monitoramento relativo a qualquer agravamento da sua situação clínica, pensamentos ou comportamentos suicidas e procurar assistência médica imediatamente, caso estes sintomas ocorram.

Associação com inibidores do CYP1A2

A prescrição de VALDOXAN® com inibidores moderados do CYP1A2 (por exemplo, propranolol, enoxacina) deve ser feita com precaução, pois pode resultar num aumento da exposição à agomelatina (ver itens 4 e 6).

Intolerância à lactose

Os comprimidos de VALDOXAN® contêm lactose. Pacientes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou síndrome de má absorção da glicose e galactose não devem utilizar este medicamento.

Atenção: Este medicamento contém lactose e não deve ser usado por pessoas com síndrome de má-absorção de glicose-galactose.

Nível de sódio

VALDOXAN® contém menos que 1 mmol de sódio (23 mg) por comprimido, isto é, essencialmente livre de sódio.

Corantes

Atenção: Contém os corantes óxido de ferro amarelo e dióxido de titânio que podem, eventualmente, causar reações alérgicas.

Gravidez

Existe uma quantidade limitada ou não há dados (menos de 300 resultados de gravidez) do uso de agomelatina em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicaram direta ou indiretamente, efeitos prejudiciais com relação à gravidez, desenvolvimento embrionário e fetal,

desenvolvimento do parto e pós-natal. Como medida de precaução, é preferível evitar o uso do VALDOXAN® durante a gravidez.

Categoria C: Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica ou do cirurgião-dentista.

Lactação

Não se sabe se a agomelatina/metabólitos são excretados no leite materno. Dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais têm mostrado a excreção da agomelatina/metabólitos no leite (ver item 3). Um risco para recém-nascidos/bebês não pode ser excluído. Uma decisão deve ser tomada sobre a descontinuação da amamentação ou descontinuação/abstenção da terapia com VALDOXAN®, levando em consideração o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Uso criterioso no aleitamento ou na doação de leite humano: O uso deste medicamento no período da lactação depende da avaliação e acompanhamento do seu médico ou cirurgião-dentista.

Fertilidade

Estudos de reprodução em ratos e coelhos não mostraram efeitos da agomelatina na fertilidade (ver item 3).

Condução de veículos e utilização de máquinas

A agomelatina tem pouca influência na capacidade de conduzir veículos e utilizar máquinas. No entanto, considerando que tontura e sonolência são reações adversas comuns, os pacientes devem ser alertados com relação a sua capacidade para conduzir veículos ou utilizar máquinas.

Você não deve dirigir veículos ou operar máquinas durante o tratamento se estiver sentindo alguma das reações destacadas acima, pois sua habilidade e capacidade de reação podem estar prejudicadas.

O uso deste medicamento pode causar tontura, desmaios ou perda da consciência, expondo o paciente a quedas ou acidentes.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações potenciais que modificam o efeito da agomelatina

A agomelatina é metabolizada pelo citocromo P450 1A2 (CYP1A2) (90%) e pelo CYP2C9/19 (10%). Outros medicamentos que interagem com estas isoenzimas podem diminuir ou aumentar a biodisponibilidade da agomelatina.

A fluvoxamina, um inibidor potente da CYP1A2 e um inibidor moderado do CYP2C9, inibe fortemente o metabolismo da agomelatina, resultando em aumento de 60 vezes (intervalo 12-412) a exposição à agomelatina. Conseqüentemente, a coadministração de VALDOXAN® com inibidores potentes do CYP1A2 (por exemplo, fluvoxamina, ciprofloxacina) é contraindicada.

A associação da agomelatina com estrogênios (inibidores moderados do CYP1A2) resulta em aumento múltiplo da exposição à agomelatina. Embora não tenha havido nenhum sinal específico de segurança em 800 doentes tratados em associação com estrogênios, deve-se ter cuidado na prescrição da agomelatina com outros inibidores moderados do CYP1A2 (por exemplo, propranolol, enoxacina) até que maiores dados sejam obtidos (veja item 5).

A rifampicina, um indutor dos três citocromos envolvidos no metabolismo da agomelatina, pode diminuir a biodisponibilidade da agomelatina.

Fumar induz o CYP1A2 e foi demonstrado que diminui a biodisponibilidade da agomelatina, especialmente nos fumadores compulsivos (≥ 15 cigarros/dia) (ver item 3).

Potencial da agomelatina para modificar o efeito de outros medicamentos

In vivo, a agomelatina não possui efeito indutor sobre as isoenzimas CYP450 e nem efeito inibidor sobre as isoenzimas CYP1A2. *In vitro*, a agomelatina não possui efeito inibidor sobre a isoenzima CYP450. Desta forma, a agomelatina não modifica a exposição aos medicamentos metabolizados pelo CYP450.

Outros medicamentos

Nos estudos clínicos de Fase I não foi evidenciada qualquer interação farmacocinética ou farmacodinâmica com medicamentos que possam ser prescritos concomitantemente com VALDOXAN® na população alvo: benzodiazepínicos, lítio, paroxetina, fluconazol e teofilina.

Álcool

A combinação de álcool e VALDOXAN® não é recomendada.

Terapia eletroconvulsiva (TEC)

Não existem relatos sobre o uso concomitante da agomelatina com TEC. Estudos em animais demonstraram que a agomelatina não possui propriedades pró-convulsivas (ver item 3). Desta forma, as consequências clínicas do tratamento concomitante da TEC com o VALDOXAN® são consideradas como improváveis.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

VALDOXAN® deve ser guardado na sua embalagem original, em temperatura ambiente (entre 15° e 30° C). Protegido da luz e umidade. Nestas condições, este medicamento possui prazo de validade de 36 (trinta e seis) meses, a partir da data de fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Características físicas e organolépticas:

VALDOXAN® se apresenta sob a forma de comprimidos revestidos oblongos, amarelo-alaranjados.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose diária recomendada de VALDOXAN® para o tratamento da TDM e/ou TAG é de um comprimido de 25 mg que deve ser tomado ao deitar-se. Se não houver melhora dos sintomas, a posologia poderá ser aumentada para 50mg ao dia em adultos, ou seja, a tomada de dois comprimidos de 25mg de uma só vez ao deitar-se:

- 2 semanas após o início do tratamento de transtorno depressivo maior;
- 4 semanas após o início do tratamento de transtorno de ansiedade generalizada.

A decisão do aumento da dose deve ser equilibrada com um risco maior de elevação das transaminases. Qualquer aumento da dose para 50 mg deve ser feito com base no risco/benefício individual de cada paciente e respeitando estritamente o monitoramento dos testes de função hepática.

Devem ser realizados testes de função hepática em todos os pacientes antes de iniciar o tratamento. O tratamento não deve ser iniciado se as transaminases excederem em 3x o limite superior normal (ver itens 4 e 5).

Durante o tratamento, as transaminases devem ser monitoradas periodicamente após cerca de três e seis semanas (fim da fase aguda), após doze e vinte e quatro semanas (fim da fase de manutenção) e, posteriormente, quando for clinicamente indicado (ver item 5). O tratamento deve ser descontinuado se as transaminases excederem em 3x o limite superior normal (ver item 4 e 5).

Quando a dose for aumentada, os testes de função hepática devem ser realizados novamente, com a mesma frequência com que são feitos no início do tratamento.

Duração do tratamento

Os pacientes devem ser tratados por um período mínimo de seis meses para assegurar que fiquem assintomáticos.

Alternando a terapia de antidepressivos ISRS/IRSN para agomelatina

Os pacientes podem apresentar sintomas de descontinuação após a interrupção de um antidepressivo ISRS/IRSN. A bula do atual ISRS/IRSN deve ser consultada sobre a forma de retirar o tratamento para evitar que isso aconteça. A agomelatina pode ser iniciada imediatamente, enquanto a dosagem de um ISRS/IRSN é ajustada (ver item 3).

Descontinuação do tratamento

Nenhuma redução de posologia é necessária para descontinuação do tratamento.

Pacientes Idosos

A eficácia e segurança da agomelatina (25 – 50mg por dia) foram estabelecidas em pacientes idosos deprimidos (< 75 anos). Nenhum ajuste de dose é requerido em relação a idade (ver item 3). Nenhum efeito foi documentado em pacientes depressivos com idade \geq 75 anos ou em pacientes idosos que sofrem de transtorno de ansiedade generalizada. Portanto, a agomelatina não deve ser utilizada por estes pacientes

Insuficiência renal

Não foram observadas alterações relevantes nos parâmetros farmacocinéticos da agomelatina em pacientes com insuficiência renal grave. Contudo, os dados clínicos disponíveis do uso de VALDOXAN® em pacientes com transtorno depressivo maior com insuficiência renal moderada ou grave são limitados. Portanto, recomenda-se que a prescrição de VALDOXAN®, nestes pacientes, seja feita com precaução.

Insuficiência hepática

VALDOXAN® está contraindicado em pacientes com insuficiência hepática (ver itens 3, 4 e 5).

População pediátrica

A dose recomendada de VALDOXAN® em adolescentes de 12 a 17 anos é de um comprimido de 25 mg ao dia, que deve ser tomado ao deitar-se, no tratamento de episódios depressivos maiores moderados a graves. Nenhum ajuste de dose é necessário nesta faixa etária.

Testes de função hepática devem ser realizados em todos os pacientes antes de iniciar o tratamento com VALDOXAN®. O tratamento não deve ser iniciado se as transaminases excederem 3 vezes o limite superior da normalidade. Durante o tratamento, as transaminases devem ser monitoradas periodicamente após cerca de três, seis (fim da fase aguda), doze e vinte e quatro semanas (fim da fase de manutenção) e, posteriormente, quando clinicamente indicado. O tratamento deve ser descontinuado se as transaminases excederem 3 vezes o limite superior da normalidade (ver item 5).

Não existe utilização relevante de Valdoxan em crianças desde o nascimento até dois anos de idade para o tratamento de episódios depressivos maiores.

Não foram estabelecidas a segurança e a eficácia da agomelatina em crianças de 2 a 6 anos no tratamento de episódios depressivos maiores. Não existem dados disponíveis nesta faixa etária. Para crianças de 7 a 11 anos, a segurança e a eficácia não foram estabelecidas no tratamento de episódios depressivos maiores. Existem dados disponíveis (ver itens 2, 3 e 9), porém o uso de VALDOXAN® não deve ser considerado nesta faixa etária.

Para uso oral.

Os comprimidos revestidos de VALDOXAN® podem ser tomados no momento da refeição ou não.

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas foram geralmente leves ou moderadas e ocorreram durante as duas primeiras semanas de tratamento. As reações adversas mais comuns foram cefaleia, náuseas e tontura. Estas reações adversas foram normalmente transitórias e, em geral, não levaram a interrupção do tratamento.

Lista tabulada de reações adversas

A tabela abaixo apresenta as reações adversas observadas a partir de ensaios clínicos em adultos controlados por placebo e em adultos controlados por ativo e notificações espontâneas pós-comercialização. As reações adversas estão listadas abaixo usando a seguinte convenção: Muito comuns (>1/10); comuns (>1/100 e ≤1/10); incomum (>1/1.000 e ≤1/100); raros (>1/10.000 e ≤1/1.000); muito raros (≤1/10.000), desconhecida (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis). As frequências não foram corrigidas para o placebo.

Classe de Sistema de Órgãos	Frequência	Termo Preferido
Alterações de ordem psiquiátrica	Comum	Ansiedade
		Sonhos anormais*
	Incomum	Pensamento ou comportamento suicida (ver item 5).
		Agitação e sintomas relacionados* (como irritabilidade e inquietação)
		Agressão*
		Pesadelos*
		Mania/hipomania* - Esses sintomas também podem estar relacionados a uma doença subjacente (ver item 5).
	Rara	Estado de confusão*
		Alucinações*
Alterações do sistema nervoso	Muito comum	Cefaleia
	Comum	Tontura
		Sonolência
		Insônia
	Incomum	Enxaqueca
		Parestesia
		Síndrome das pernas inquietas*
Raro	Acatisia*	
Alterações Visuais	Incomum	Visão turva
Alterações do sistema vestibular e ouvido	Incomum	Zumbido*

Alterações gastrointestinais	Comum	Náusea
		Diarreia
		Constipação
		Dor abdominal
		Vômitos*
Alterações Hepato-biliares	Comum	ALAT e/ou ASAT aumentados (em estudos clínicos, aumento > 3 vezes o limite superior do intervalo normal para ALAT e/ou ASAT foram observados em 1,3% dos pacientes com agomelatina 25mg/dia e 2,6% com agomelatina 50mg/dia vs. 0,4% com placebo).
		Incomum
	Rara	Hepatite
		Fosfatase alcalina aumentada* (> 3 vezes o limite superior do intervalo normal)
		Insuficiência hepática* (1)
Alterações da pele e tecido subcutâneo	Incomum	Hiperhidrose
		Eczema
		Prurido*
		Urticária*
	Rara	Erupção cutânea eritematosa
		Edema de face e angioedema*
Alterações do tecido conjuntivo e musculoesquelético	Comum	Lombalgia
	Incomum	Mialgia*
Alterações renal e urinária	Rara	Retenção Urinária*
Alterações gerais e condições do local de administração	Comum	Fadiga
Investigacionais	Comum	Aumento de peso*
	Incomum	Diminuição de peso*

*Frequência estimada de estudos clínicos para eventos adversos detectados de relatos espontâneos.

(1) Poucos casos foram relatados excepcionalmente com desfecho fatal ou transplante de fígado em pacientes com fatores de risco hepático.

População pediátrica

Um total de 80 crianças com idade entre 7 e menores de 12 anos e 319 pacientes adolescentes com idade entre 12 e 17 anos, acometidos pelo transtorno depressivo maior, moderado a grave,

foram tratados com agomelatina em um estudo duplo-cego, controlado por placebo e ativo (fluoxetina). Em geral, o perfil de segurança da agomelatina nesses pacientes foi semelhante ao observado em adultos.

Atenção: esse produto é um medicamento que possui nova indicação terapêutica no país e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da ANVISA.

Isso permite o monitoramento continuado da relação risco/benefício do medicamento.

10.SUPERDOSE

Sintomas

A experiência na superdose com a agomelatina é limitada. Os sinais e sintomas de superdose incluíram epigastralgias, sonolência, fadiga, agitação, ansiedade, tensão, tontura, cianose ou mal-estar. Uma pessoa que ingeriu até 2450mg de agomelatina, se recuperou espontaneamente sem anormalidades cardiovasculares ou biológicas.

Tratamento

Não se conhece nenhum antídoto específico para a agomelatina. O tratamento da superdose consiste no tratamento dos sintomas clínicos e um monitoramento de rotina. Um acompanhamento médico em local especializado é recomendável.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

Registro M.S. 1.1278.0073

VENDA SOB PRESCRIÇÃO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Registrado e produzido por:

Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, n.º 4211 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro/RJ

C.N.P.J. 42.374.207/0001-76

Indústria Brasileira

ou

Produzido por:

Les Laboratoires Servier Industrie

Gidy- França

Importado e registrado por:

Laboratórios Servier do Brasil Ltda.

Estrada dos Bandeirantes, n.º 4211 - Jacarepaguá - Rio de Janeiro/RJ

C.N.P.J. 42.374.207/0001-76

Serviço de Atendimento ao Consumidor (SAC)
0800 - 703 - 3431

