

**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: lactosa monohidrato 61,84 mg

Para consultar la lista completa de excipientes ver sección 6.1.

## **3. FORMA FARMACÉUTICA**

Comprimido recubierto con película [comprimido].

Comprimido recubierto con película, de color amarillo-anaranjado, oblongo, con el logotipo de la compañía grabado en azul en una de sus caras.

## **4. DATOS CLÍNICOS**

### **4.1 Indicaciones terapéuticas**

Tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos.

### **4.2 Posología y forma de administración**

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.

Se deben realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes: al inicio del tratamiento y después, periódicamente tras aproximadamente 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).

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

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

#### *Niños y adolescentes:*

Valdoxan no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia (ver sección 4.4).

#### *Pacientes de edad avanzada:*

No se ha demostrado adecuadamente la eficacia en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años). Sólo se dispone de datos clínicos limitados sobre el uso de Valdoxan en pacientes de edad avanzada  $\geq 65$  años con episodios de depresión mayor. Por tanto, debe tenerse precaución cuando se prescriba Valdoxan a estos pacientes (ver sección 4.4).

#### *Pacientes con insuficiencia renal:*

No se ha observado una modificación relevante en los parámetros farmacocinéticos de agomelatina en pacientes con insuficiencia renal grave. Sin embargo, sólo se dispone de datos clínicos limitados sobre el uso de Valdoxan en pacientes con depresión con insuficiencia renal grave o moderada que presentan

episodios de depresión mayor. Por tanto, debe tenerse precaución cuando se prescriba Valdoxan a estos pacientes.

*Pacientes con insuficiencia hepática:*

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

*Interrupción del tratamiento:*

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

### **4.3 Contraindicaciones**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia hepática (es decir, cirrosis o enfermedad hepática activa) (ver sección 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**

*Uso en niños y adolescentes:*

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

*Uso en pacientes de edad avanzada con demencia:*

Valdoxan no debe utilizarse para el tratamiento de episodios depresivos mayores en pacientes de edad avanzada con demencia debido a que no se han establecido la seguridad y eficacia de Valdoxan en estos pacientes.

*Manía/Hipomanía:*

Valdoxan se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de manía o de hipomanía y se suspenderá el tratamiento si el paciente desarrolla síntomas maníacos.

*Suicidio/pensamientos suicidas:*

La depresión está asociada con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe realizar un cuidadoso seguimiento de los pacientes hasta que se produzca dicha mejoría. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de episodios relacionados con suicidio o aquellos que presentan un grado significativo de pensamientos suicidas antes del comienzo del tratamiento, tienen mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben ser cuidadosamente vigilados durante el tratamiento. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un aumento del riesgo del comportamiento suicida cuando se administraban antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

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

*Asociación con inhibidores del CYP1A2 (ver secciones 4.3 y 4.5):*

La asociación con inhibidores potentes del CYP1A2 está contraindicada. Debe tenerse precaución al prescribir Valdoxan con inhibidores moderados del CYP1A2 (ej. propranolol, grepafloxacin, enoxacin), ya que puede producirse un aumento de la exposición a agomelatina

*Aumento de las transaminasas séricas:*

En los ensayos clínicos, se ha observado un aumento de las transaminasas séricas (>3 veces el límite superior del rango normal) en pacientes tratados con Valdoxan especialmente a la dosis de 50 mg (ver sección 4.8). Cuando se interrumpió el tratamiento con Valdoxan en estos pacientes, las transaminasas séricas generalmente volvieron a los valores normales. Se deben realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes: al inicio del tratamiento y después periódicamente tras aproximadamente seis semanas (final de la fase aguda), tras aproximadamente doce y veinticuatro semanas (final de la fase de mantenimiento) y posteriormente cuando esté clínicamente indicado. Cualquier paciente que presente un aumento de las transaminasas séricas debe repetir las pruebas de la función hepática en las siguientes 48 horas. El tratamiento debe interrumpirse si el aumento de las transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior del rango normal y las pruebas de la función hepática deben realizarse periódicamente hasta que las transaminasas séricas vuelvan al valor normal. Si algún paciente desarrolla síntomas que indiquen una alteración hepática se deben realizar pruebas de la función hepática. La decisión sobre la conveniencia de que el paciente continúe con el tratamiento con Valdoxan, debe basarse en una valoración clínica y en los resultados de las pruebas de laboratorio. Si se observa ictericia debe interrumpirse el tratamiento. Debe tenerse precaución cuando se administre Valdoxan a pacientes que consuman cantidades considerables de alcohol o que estén tratados con medicamentos asociados con riesgo de daño hepático.

*Intolerancia a lactosa:*

Valdoxan contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia), o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

#### **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, grepofloxacin, enoxacin) hasta que se adquiriera más experiencia (ver sección 4.4).

*Posibilidad de que agomelatina afecte a otros medicamentos:*

La agomelatina no induce los isoenzimas del CYP450 *in vivo*. La agomelatina no inhibe ni CYP1A2 *in vivo* ni el otro CYP450 *in vitro*. Por tanto, la agomelatina no modificará la exposición a los medicamentos metabolizados por el CYP 450.

*Medicamentos con elevada unión a proteínas plasmáticas:*

La agomelatina no modifica la concentración libre de medicamentos con elevada unión a proteínas plasmáticas ni *viceversa*.

*Otros medicamentos:*

En ensayos clínicos de fase I no se encontró evidencia de interacción farmacocinética ó farmacodinámica con medicamentos que podrían ser prescritos de forma concomitante con Valdoxan en la población diana: benzodiazepinas, litio, paroxetina, fluconazol y teofilina.

*Alcohol:*

No es aconsejable la combinación de Valdoxan y alcohol.

*Tratamiento electroconvulsivante (TEC):*

No hay experiencia sobre la utilización conjunta de agomelatina y tratamiento electroconvulsivante. Los estudios en animales no muestran propiedades proconvulsivantes (ver sección 5.3). Así pues, parece poco probable que se deriven secuelas clínicas de la utilización de tratamiento electroconvulsivante durante la administración de Valdoxan.

#### **4.6 Embarazo y lactancia**

No se dispone de datos clínicos sobre mujeres expuestas a la agomelatina durante el embarazo. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal (ver sección 5.3). Se debe actuar con precaución cuando se prescriba este medicamento a mujeres embarazadas.

No se conoce si la agomelatina se excreta en la leche humana. La agomelatina o sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. No se han establecido los efectos potenciales de agomelatina sobre los lactantes. Si se considera necesario el tratamiento con Valdoxan, se debe interrumpir la lactancia materna.

#### **4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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

#### **4.8 Reacciones adversas**

Durante los ensayos clínicos, más de 3900 pacientes con depresión recibieron Valdoxan.

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

Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas y mareo.

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

Los pacientes con depresión presentan un número de síntomas que están asociados con la enfermedad en sí misma. Por ello, a veces es difícil determinar qué síntomas son consecuencia de la propia enfermedad y cuáles son consecuencia del tratamiento con Valdoxan.

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

*Trastornos del sistema nervioso:*

Frecuentes: cefalea, mareo, somnolencia, insomnio, migraña,

Poco frecuentes: parestesia

*Trastornos oculares:*

Poco frecuentes: visión borrosa

*Trastornos gastrointestinales:*

Frecuentes: náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal epigástrico

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Frecuentes: hiperhidrosis

Poco frecuentes: eczema

Raras: rash eritematoso

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:*

Frecuentes: dolor de espalda

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:*

Frecuentes: cansancio

*Trastornos hepatobiliares:*

Frecuentes: aumentos (>3 veces el límite superior del rango normal) en ALAT y/o ASAT (es decir 1,1% con agomelatina 25/50 mg vs. 0,7% con placebo).

Raras: hepatitis.

*Trastornos psiquiátricos:*

Frecuentes: ansiedad

Frecuencia no conocida: pensamientos o comportamiento suicida (ver sección 4.4)

## **4.9 Sobredosis**

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

No se conocen antidotos 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: Otros antidepresivos, código ATC: NO6AX22

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

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

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

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

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

La eficacia y la seguridad de Valdoxan en los episodios de depresión mayor se han estudiado en un programa clínico en el que se incluyeron 5.800 pacientes, de los que 3.900 recibieron tratamiento con Valdoxan.

Se han realizado seis ensayos clínicos controlados con placebo para evaluar la eficacia a corto plazo de Valdoxan en el trastorno depresivo mayor: dos estudios de dosis flexible y cuatro estudios a dosis fija.

Al final del tratamiento (más de 6 ó 8 semanas), se observó una eficacia significativa de 25-50 mg de agomelatina en 3 de los seis estudios a corto plazo doble ciego y controlados con placebo. La agomelatina no se diferenció del placebo en un estudio en el que el control activo fluoxetina mostró sensibilidad en el ensayo. En otros dos estudios, no fue posible extraer ninguna conclusión ya que los controles activos, paroxetina y fluoxetina, no se diferenciaron del placebo.

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

Las tasas de respuesta resultaron estadísticamente significativamente mayores con Valdoxan en comparación con placebo.

El mantenimiento de la eficacia antidepressiva se demostró en un estudio de prevención de recaídas.

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

Valdoxan no altera la atención diurna ni la memoria en voluntarios sanos. En pacientes con depresión, el tratamiento con 25 mg de Valdoxan aumentó la fase lenta del sueño sin modificar la cantidad de sueño REM (Rapid Eye Movement) o la fase de latencia del sueño REM. Valdoxan 25 mg indujo también una disminución del tiempo hasta la conciliación del sueño y un adelanto en la observación de la frecuencia cardíaca mínima. Desde la primera semana del tratamiento, la conciliación del sueño y la calidad del sueño mejoraron significativamente sin embotamiento diurno según evaluaron los propios pacientes.

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

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

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

En un estudio diseñado para evaluar los síntomas de retirada, a través de la lista de comprobación de signos y síntomas surgidos durante la retirada del tratamiento (DESS, “Discontinuation Emergent Signs and Symptoms”) en pacientes deprimidos que habían remitido, Valdoxan no indujo ningún síndrome de retirada tras la interrupción brusca del tratamiento.

Valdoxan no tiene potencial de adicción según se ha medido en estudios con voluntarios sanos en una escala analógica visual específica o por la lista de comprobación de 49 puntos de la “Addiction Research Center Inventory” (ARCI).

## **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 en comparación con los hombres. La biodisponibilidad aumenta por la toma de anticonceptivos orales y disminuye por el tabaco. La concentración plasmática máxima se alcanza entre 1 a 2 horas tras la administración.

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

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

#### *Distribución:*

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

#### *Biotransformación:*

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

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

#### *Eliminación:*

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

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

La cinética no se modifica después de la administración repetida.

#### *Insuficiencia renal:*

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

#### *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 sobre la función reproductora en la rata y en el conejo no se mostraron efectos de la agomelatina sobre la fertilidad, desarrollo embrionario 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.

## **6. DATOS FARMACÉUTICOS**

### **6.1 Lista de excipientes**

Núcleo del comprimido:

- Lactosa monohidrato
- Almidón de maíz
- Povidona
- Glicolato sódico de maíz tipo A
- Ácido esteárico
- Estearato de magnesio
- Sílice coloidal anhidra

Cubierta pelicular:

- Hipromelosa
- Óxido de hierro amarillo (E172)
- Glicerol
- Macrogol
- Estearato de magnesio
- Dióxido de titanio (E171)

Tinta de impresión que contiene goma laca, propilenglicol y laca de aluminio indigotina (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**

Blister de aluminio/PVC acondicionado en cajas de cartón (calendario).

Envases que contienen 7, 14, 28, 42, 56, 84 y 98 comprimidos recubiertos con película.

Envases de 100 comprimidos recubiertos con película como envase clínico.

Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

### **6.6 Precauciones especiales de eliminación**

Ninguna especial.

**7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Les Laboratoires Servier  
22, rue Garnier  
F-92200 Neuilly-sur-Seine  
Francia

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

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

**10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.

## **ANEXO II**

- A. TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN  
RESPONSABLE(S) DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
  
- B. CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE  
COMERCIALIZACIÓN**

## **A TITULAR(ES) DE LA AUTORIZACIÓN DE FABRICACIÓN 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

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

## **B CONDICIONES DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

### **• CONDICIONES O RESTRICCIONES DE DISPENSACIÓN Y USO IMPUESTAS AL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

Medicamento sujeto a prescripción médica.

### **• CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

El titular de la Autorización de Comercialización asegurará que cuando se produzca el lanzamiento del medicamento, todos los profesionales sanitarios con la experiencia suficiente para prescribir/utilizar Valdoxan hayan recibido material educativo que contenga lo siguiente:

Tal y como se describe en el Plan de Gestión de Riesgos se realizarán actividades adicionales de minimización de riesgos que incluirán el proporcionar a los médicos prescriptores el correspondiente material educativo.

### **Objetivos del Plan Educativo de agomelatina:**

El material educativo para el prescriptor acerca de Valdoxan/Thymanax se centrará en:

- Los riesgos potenciales de agomelatina
  - Elevación de los niveles de transaminasas
  - Interacciones con inhibidores potentes del CYP1A2 (ej. fluvoxamina, ciprofloxacino).
- Recomendaciones para el examen de la función hepática: necesidad de realizar pruebas de función hepática en todos los pacientes al inicio del tratamiento y, después, periódicamente tras aproximadamente seis semanas (final de la fase aguda), doce semanas y veinticuatro semanas (final de la fase de mantenimiento) y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado;
- Recomendaciones en caso de síntomas clínicos o anomalías en las pruebas de función hepática;
- Precaución que debe tenerse al administrar el tratamiento a pacientes que consumen cantidades considerables de alcohol o que están siendo tratados con medicamentos asociados con riesgo de daño hepático;
- Contraindicación en pacientes con insuficiencia hepática (es decir, cirrosis o enfermedad hepática activa);
- Contraindicación en pacientes tratados simultáneamente con inhibidores potentes del CYP1A2.

- **OTRAS CONDICIONES**

*Sistema de Farmacovigilancia*

El titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe asegurar que el sistema de farmacovigilancia, descrito en la versión 4.0 presentado en el Módulo 1.8.1. de la Solicitud de Autorización de Comercialización, se encuentra instaurado y en funcionamiento antes de que el medicamento se comercialice y durante todo el tiempo que permanezca en el mercado.

*Plan de Gestión de Riesgos*

El titular de la Autorización de Comercialización se compromete a realizar los estudios y las actividades de farmacovigilancia adicionales descritos en el Plan de Farmacovigilancia, tal y como se acordó en la versión 4.0 del Plan de Gestión de Riesgos (PGR) presentada en el módulo 1.8.2 de la Solicitud de Autorización de Comercialización y en cualquier actualización posterior del PGR acordada por el CHMP.

De acuerdo con la Directriz del CHMP sobre Sistemas de Gestión de Riesgos para medicamentos de uso humano, el PGR actualizado se deberá presentar junto con el siguiente Informe Periódico de Seguridad (IPS).

Además, se deberá presentar un PGR actualizado:

- cuando se reciba una nueva información que pueda afectar a la Especificación de Seguridad actual, al Plan de Farmacovigilancia o a las actividades de minimización de riesgos
- dentro de los 60 días posteriores a la consecución de un hito importante (de farmacovigilancia o de minimización del riesgo)
- a solicitud de la EMEA

**ANEXO III**  
**ETIQUETADO Y PROSPECTO**

## **A. ETIQUETADO**

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

**CARTONAJE**

**1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO**

Valdoxan 25 mg comprimidos recubiertos con película  
Agomelatina

**2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)**

Cada comprimido contiene 25 mg de agomelatina.

**3. LISTA DE EXCIPIENTES**

Contiene lactosa.  
Para mayor información consultar el prospecto.

**4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

7	comprimidos recubiertos con película
14	comprimidos recubiertos con película
28	comprimidos recubiertos con película
42	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 del alcance y de la vista 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  
22, rue Garnier  
F-92200 Neuilly-sur-Seine  
Francia

**12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**

EU/0/00/000/000

**13. NÚMERO DE LOTE**

Lote:

**14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN**

**MEDICAMENTO SUJETO A PRESCRIPCIÓN MÉDICA.**

**15. INSTRUCCIONES DE USO**

**16. INFORMACIÓN EN BRAILLE**

Valdoxan 25 mg comprimidos.

**INFORMACIÓN MÍNIMA A INCLUIR EN BLÍSTERS O TIRAS**

**BLÍSTERS**

**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 {MM/YYYY}

**4. NÚMERO DE LOTE**

Lot{number}

**5. OTROS**

LUN  
MAR  
MIE  
JUE  
VIE  
SAB  
DOM

## **B. PROSPECTO**

## PROSPECTO : INFORMACIÓN PARA EL USUARIO

### Valdoxan 25 mg comprimidos recubiertos con película Agomelatina

#### **Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento.**

- 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 a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles.
- Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

#### **Contenido del prospecto:**

1. Qué es Valdoxan y para qué se utiliza
2. Antes de tomar Valdoxan
3. Cómo tomar Valdoxan
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de Valdoxan
6. Información adicional

### **1. QUÉ ES VALDOXAN Y PARA QUÉ SE UTILIZA**

Valdoxan pertenece a un grupo de medicamentos llamados antidepresivos y le ha sido recetado para tratar su depresión.

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.

### **2. ANTES DE TOMAR VALDOXAN**

#### **No tome Valdoxan**

- si es alérgico (hipersensible) a la agomelatina o a cualquiera de los demás componentes de Valdoxan (ver "*Composición de Valdoxan*" en la sección 6).
- si está tomando fluvoxamina (otro medicamento utilizado en el tratamiento de la depresión) o ciprofloxacino (un antibiótico).
- si su hígado no funciona adecuadamente (insuficiencia hepática).

#### **Tenga especial cuidado con Valdoxan**

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

- Si ya ha experimentado o si 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 de continuar tomándolo.
- Si está tomando medicamentos que se sabe que afectan al hígado, pida consejo a su médico sobre estos medicamentos.

Algunos pacientes pueden experimentar aumentos de los niveles en sangre de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con Valdoxan. Por tanto, su médico le pedirá análisis para comprobar que su hígado funciona adecuadamente, al inicio del tratamiento y, después, periódicamente durante el tratamiento. En función de los resultados de estos análisis el médico decidirá si debe continuar tomando Valdoxan o no (ver también "*Cómo tomar Valdoxan*" en la sección 3).

- Si padece demencia, su médico realizará una evaluación individual para decidir si es seguro que tome Valdoxan.

Valdoxan no debe administrarse a niños y adolescentes (menores de 18 años).

#### *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.

#### **Uso de otros medicamentos**

Informe a su médico o farmacéutico si está utilizando o ha utilizado recientemente otros medicamentos, incluso los adquiridos sin receta.

No debe tomar Valdoxan junto con ciertos medicamentos (ver también “*No tome Valdoxan*” en la sección 2): fluvoxamina (otro medicamento utilizado en el tratamiento de la depresión) y ciprofloxacino (un antibiótico).

#### **Toma de Valdoxan con los alimentos y bebidas**

Valdoxan puede tomarse con o sin alimentos.

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

#### **Embarazo**

Debe informar a su médico si se queda embarazada (o planea quedarse embarazada) mientras está tomando Valdoxan.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

#### **Lactancia**

Consulte con su médico si está dando de mamar a su hijo o tiene intención de hacerlo ya que si toma Valdoxan debe interrumpir la lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

#### **Conducción y uso de máquinas**

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

#### **Información importante sobre algunos de los componentes de Valdoxan**

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

### 3. CÓMO TOMAR VALDOXAN

Siga exactamente las instrucciones de administración de Valdoxan indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

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.

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

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

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

Su médico le pedirá análisis para comprobar que su hígado está funcionando adecuadamente al inicio del tratamiento y, después, periódicamente durante el tratamiento, normalmente después de 6 semanas, 12 semanas y 24 semanas. Posteriormente, los análisis se realizarán si el médico lo considera necesario.

No debe utilizar Valdoxan si su hígado no funciona adecuadamente.

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

#### **Si toma más Valdoxan del que debiera**

Si ha tomado más comprimidos de Valdoxan de los que debiera, 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 y somnolencia.

#### **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 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, Valdoxan puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

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

La frecuencia de los posibles efectos adversos listados a continuación se define usando el siguiente sistema:

- muy frecuentes (que afecta a más de 1 de cada 10 personas)
- frecuentes (que afecta a entre 1 y 10 de cada 100 personas)
- poco frecuentes (que afecta a entre 1 y 10 de cada 1.000 personas)
- raros (que afecta a entre 1 y 10 de cada 10.000 personas)
- muy raros (que afecta a menos de 1 de cada 10.000 personas)

- frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles)

Estos efectos adversos incluyen:

- Efectos adversos frecuentes: mareo, somnolencia, dificultad para dormir (insomnio), migraña, dolor de cabeza, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor en la parte superior del abdomen, sudoración excesiva (hiperhidrosis), dolor de espalda, cansancio, ansiedad, aumento de los niveles de las enzimas hepáticas en la sangre.
- Efectos adversos poco frecuentes: hormigueo en los dedos de las manos y de los pies (parestesia), visión borrosa y eczema.
- Efectos adversos raros: erupción cutánea grave (rash eritematoso), hepatitis.
- Otros posibles efectos adversos: pensamientos o comportamiento suicidas (frecuencia no conocida).

Si considera que alguno de los efectos adversos que sufre es grave o si aprecia cualquier efecto adverso no mencionado en este prospecto, informe a su médico o farmacéutico.

## 5. CONSERVACIÓN DE VALDOXAN

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

No utilice Valdoxan 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. INFORMACIÓN ADICIONAL

### Composición de VALDOXAN

- El principio activo es agomelatina. Cada comprimido contiene 25 mg de agomelatina.
- Los demás componentes son:
  - Núcleo del comprimido: lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona, glicolato sódico de maíz de tipo A, ácido esteárico, estearato de magnesio, y sílice coloidal anhidra.
  - Cubierta pelicular: hipromelosa, glicerol, macrogol, estearato de magnesio, óxido de hierro amarillo (E172) y dióxido de titanio (E171).
  - Tinta de impresión: goma laca, propilenglicol y laca de aluminio indigotina (E132).

### Aspecto de Valdoxan y contenido del envase

Los comprimidos recubiertos con película de Valdoxan 25 mg son oblongos, de color amarillo-anaranjado, 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 7, 14, 28, 42, 56, 84 ó 98 comprimidos. También está disponible un envase de 100 comprimidos recubiertos con película como envase clínico. Puede que solamente estén comercializados algunos tamaños de envases.

**Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación:**

**Titular de la Autorización de Comercialización**

Les Laboratoires Servier  
22, rue Garnier  
92200 Neuilly sur Seine - France

**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

y

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

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

**Luxembourg/Luxemburg**

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

**България**

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

**Magyarország**

Servier Hungaria Kft.  
Tel: +36 1 238 7799

**Česká republika**

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

**Malta**

GALEPHARMA Ltd  
Tel: +(356)21 247 082

**Danmark**

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

**Nederland**

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

**Deutschland**

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

**Norge**

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

**Eesti**

CentralPharma Communications OÜ  
Tel:+ 372 640 0007

**Österreich**

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

**Ελλάδα**

ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ  
Τηλ: +30 210 939 1000

**Polska**

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

**España**

Laboratorios Servier S.L.

**Portugal**

Servier Portugal, Lda



Tel: +34 91 748 96 30

**France**

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

**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**

Χ.Α.Παπαέλληνας & Σία Λτδ  
Τηλ: +357 22741741

**Latvija**

SIA Servier Latvia  
Tel: +371 67502039

**Lietuva**

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

Tel.: +351 21 312 20 00

**România**

Servier Pharma SRL  
Tel: +40 21 402 09 11

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

Servier Sverige AB  
Tel : +46 (8)5 225 08 00

**United Kingdom**

Servier Laboratories Ltd  
Tel: +44 (0)1 753 666409

**Este prospecto ha sido aprobado en {Mes/año}.**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea del Medicamento (EMA) <http://www.emea.europa.eu/>.