

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

Valdoxan 25 mg comprimidos revestidos por película.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de agomelatina.

Excipiente com efeito conhecido:

Cada comprimido revestido por película contém 61,48 mg de lactose (sob a forma monohidratada)

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Comprimido revestido por película (comprimido).

Comprimido revestido por película amarelo-alaranjado, oblongo com 9,5 mm de comprimento e 5,1 mm de largura.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

Valdoxan está indicado para o tratamento de episódios de depressão major em adultos.

4.2 Posologia e modo de administração

Posologia

A dose recomendada é 25 mg uma vez por dia tomado oralmente ao deitar.

Após duas semanas de tratamento, se não houver melhoria dos sintomas, a dose pode ser aumentada para 50 mg uma vez por dia, isto é, dois comprimidos de 25 mg tomados ao deitar.

A decisão de aumentar a dose tem de ser ponderada com um maior risco de aumento das transaminases. Qualquer aumento de dose para 50 mg deve ser feito com base no benefício/risco de cada doente e com respeito estrito da monitorização dos testes de função hepática.

Devem ser realizados testes de função hepática em todos os doentes antes de iniciar o tratamento. O tratamento não deve ser iniciado se o valor das transaminases exceder 3 vezes o limite superior dos valores normais (ver secções 4.3 e 4.4).

Durante o tratamento as transaminases devem ser monitorizadas periodicamente, após cerca de três semanas, seis semanas (fim da fase aguda), às doze e vinte quatro semanas (fim da fase de manutenção) e posteriormente quando for clinicamente indicado (ver também secção 4.4). O tratamento deve ser descontinuado se o valor das transaminases exceder 3 vezes o limite superior dos valores normais (ver secções 4.3 e 4.4).

Quando se aumenta a dose, 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 doentes com depressão devem ser tratados por um período suficiente de pelo menos 6 meses para assegurar que ficam assintomáticos.

Alteração da terapêutica com um antidepressivo do tipo SSRI/SNRI para agomelatina

Os doentes podem sentir sintomas de descontinuação após a cessação de um antidepressivo do tipo SSRI/SNRI.

O RCM do SSRI /SNRI em causa deve ser consultado sobre como proceder à descontinuação do tratamento, para evitar esses sintomas. A agomelatina pode ser iniciada imediatamente, enquanto se procede à redução progressiva da dose do SSRI/SNRI (ver secção 5.1).

Descontinuação do tratamento:

Não é necessário efetuar desmame na descontinuação do tratamento.

Populações especiais

Idosos:

A segurança e eficácia da agomelatina (25 a 50 mg/dia) foram estabelecidas em doentes idosos deprimidos (< 75 anos). Não está documentado nenhum efeito em doentes com idade ≥ 75 anos. Por este motivo, a agomelatina não deve ser usada por doentes deste grupo etário (ver secções 4.4 e 5.1). Não é necessário ajustar a dose devido à idade (ver secção 5.2).

Compromisso renal:

Não se observaram alterações relevantes nos parâmetros farmacocinéticos da agomelatina em doentes com compromisso renal grave. Contudo, os dados clínicos disponíveis do uso de agomelatina em doentes deprimidos, com episódios depressivos major, com compromisso renal moderado ou grave são limitados. Portanto, recomenda-se que a prescrição de agomelatina, nestes doentes, seja feita com cuidado.

Compromisso hepático:

A agomelatina está contraindicada em doentes com compromisso hepático (ver secções 4.3, 4.4 e 5.2).

População pediátrica:

Crianças desde o nascimento até <7 anos

Não existe utilização relevante de agomelatina em crianças desde o nascimento até <7 anos para o tratamento de episódios depressivos major. Não existem dados disponíveis.

Crianças e adolescentes dos 7 aos 17 anos

A segurança e eficácia da agomelatina em crianças e adolescentes com idades entre 7 e 17 anos para o tratamento de episódios depressivos major não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.4, 4.8, 5.1 e 5.2, mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

Via oral.

Os comprimidos revestidos por película de Valdoxan podem ser tomados com ou sem alimentos.

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

Compromisso hepático (isto é cirrose ou doença hepática ativa) ou valor das transaminases excedendo 3 vezes o limite superior dos valores normais (ver secções 4.2 e 4.4).

Uso concomitante de inibidores potentes do CYP1A2 (por exemplo fluvoxamina, ciprofloxacina) (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Monitorização da função hepática

Casos de lesão hepática, incluindo insuficiência hepática (foram reportados excepcionalmente alguns casos com desfecho fatal ou necessidade de transplante hepático em doentes com factores de risco hepático), aumento das enzimas hepáticas excedendo 10 vezes o limite superior normal, hepatites e icterícia, foram relatados após a comercialização, em doentes tratados com agomelatina (ver secção 4.8). A maioria destes casos ocorreram durante os primeiros meses de tratamento. O padrão da afeção hepática é predominantemente hepatocelular com o aumento das transaminases séricas, que geralmente voltam aos valores normais com a descontinuação da agomelatina.

Deve ter-se cuidado antes de começar o tratamento e manter uma vigilância rigorosa ao longo do período de tratamento em todos os doentes, especialmente se existirem factores de risco de lesão hepática ou utilização concomitante de medicamentos associados ao risco de lesão hepática.

Antes de iniciar o tratamento

O tratamento com Valdoxan apenas deve ser prescrito após uma avaliação cuidadosa do benefício e risco em doentes com factores de risco de lesão hepática, por exemplo:

- obesidade/excesso de peso/esteatose hepática não-alcoólica, diabetes
- alcoolismo e /ou consumo substancial de álcool

e em doentes a tomarem concomitantemente medicamentos associados ao risco de lesão hepática.

Devem ser realizados a todos os doentes testes de função hepática para determinar os valores iniciais e o tratamento não deve ser iniciado nos doentes com valores iniciais de ALT e/ou AST > 3 vezes o limite superior dos valores normais (ver secção 4.3).

Deve ter-se cuidado quando se prescreve Valdoxan a doentes com níveis elevados de transaminases antes do tratamento (> ao limite superior dos intervalos normais e ≤ a 3 vezes o limite superior do intervalo normal).

• Frequência dos testes de função hepática

- Antes de iniciar o tratamento

- e depois:

- Após cerca das 3 semanas.
- Após cerca das 6 semanas (fim da fase aguda),
- Após cerca das 12 e 24 semanas (fim da fase de manutenção)
- e posteriormente quando for clinicamente indicado.

- Quando se aumenta a dose, devem ser realizados novamente testes de função hepática, com a mesma frequência com que são feitos no início do tratamento.

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

Após a descontinuação da terapêutica com Valdoxan devem ser realizados testes regulares à função hepática até que as transaminases séricas voltem ao normal.

População pediátrica

Valdoxan não é recomendado no tratamento da depressão em doentes com idade inferior a 18 anos dado que a segurança e eficácia de agomelatina não foi estabelecida. Nos ensaios clínicos em crianças e adolescentes tratados com outros antidepressivos, observou-se mais frequentemente comportamentos suicidários (tentativa de suicídio e pensamentos suicidas), e de hostilidade (predominantemente agressão, comportamento de oposição e ira) do que nos que receberam placebo.

Para a agomelatina, os acontecimentos suicidas relatados foram muito poucos para fazer qualquer comparação significativa entre agomelatina e o placebo. Dados agrupados de ensaios clínicos com agomelatina 25 mg demonstraram que os acontecimentos suicidas ocorreram com maior frequência em adolescentes (3,1%) em comparação com adultos (1,2%), ver a secção sobre Suicídio/pensamentos suicidas abaixo e secção 4.8.

Em dados agrupados de ensaios clínicos, os acontecimentos adversos hepáticos foram relatados com mais frequência em adolescentes (6,3%) comparativamente com adultos (1,7%).

Os dados de segurança a longo prazo são limitados. Estes incluem a experiência a longo prazo sobre o crescimento, desenvolvimento pubertário (ver a secção 5.1) e função cognitiva.

Idosos

Não está documentado nenhum efeito da agomelatina em doentes com idade ≥ 75 anos, logo a agomelatina não deve ser utilizada em doentes deste grupo etário (ver também as secções 4.2 e 5.1).

Utilização nos idosos com demência

Valdoxan não deve ser usado para o tratamento de episódios depressivos major em doentes idosos com demência uma vez que a segurança e eficácia de Valdoxan não foi estabelecida nestes doentes.

Doença bipolar/mania/hipomania

Valdoxan deve ser utilizado com precaução em doentes com uma história de doença bipolar, mania ou hipomania e deve ser descontinuado se um doente desenvolver sintomas maníacos (ver secção 4.8).

Suicídio/pensamentos suicidas

A depressão está associada ao aumento do risco de ideação suicida, autoagressividade e suicídio (acontecimentos relacionados com o suicídio). Este risco prevalece até que ocorra remissão significativa. Como durante as primeiras semanas ou mais de tratamento pode não se verificar qualquer melhoria, os doentes deverão ter uma vigilância mais rigorosa até que essa melhoria ocorra. De acordo com a prática clínica, em geral o risco de suicídio pode aumentar nas fases iniciais da recuperação.

Os doentes com história de comportamentos suicidários ou que apresentem um grau significativo de ideação suicida antes do início do tratamento, apresentam também um maior risco de ideação suicida 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 doentes adultos com doenças psiquiátricas, demonstrou um aumento do risco de comportamentos suicidários em doentes com menos de 25 anos a tomar antidepressivos, comparativamente aos doentes a tomar placebo.

A terapêutica medicamentosa deverá ser acompanhada de uma supervisão rigorosa, em particular nos doentes de maior risco, especialmente na fase inicial do tratamento ou na sequência de alterações posológicas. Os doentes (e os prestadores de cuidados de saúde) devem ser alertados para a necessidade de monitorização relativamente a qualquer agravamento da sua situação clínica, pensamentos ou comportamentos suicidários e para procurar assistência médica imediatamente, caso estes ocorram.

Associação com inibidores do CYP1A2(ver secções 4.3 e 4.5)

A prescrição de Valdoxan com inibidores moderados do CYP1A2 (ex. propranolol, enoxacina) deve ser feita com cuidado, pois pode resultar num aumento da exposição à agomelatina.

Intolerância à lactose

Valdoxan contém lactose. Os doentes com problemas hereditários raros de intolerância à galactose, deficiência total de lactase ou má absorção de glucose-galactose, não devem tomar este medicamento.

Quantidade de sódio

Valdoxan contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por comprimido, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interações potenciais que afetam a agomelatina

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

A fluvoxamina, um inibidor potente do CYP1A2 e inibidor moderado do CYP2C9 inibe fortemente o metabolismo da agomelatina, resultando num aumento de 60 vezes (intervalo 12-412) da exposição à agomelatina.

Consequentemente, a co-administração de Valdoxan com inibidores potentes do CYP1A2 (por exemplo fluvoxamina, ciprofloxacina) é contraindicada.

A associação da agomelatina com estrogénios (inibidores moderados do CYP1A2) resulta num aumento múltiplo da exposição à agomelatina. Embora não tenha havido nenhum sinal específico de segurança em 800 doentes tratados em associação com estrogénios, deve ter-se cuidado na prescrição de agomelatina com outros inibidores moderados do CYP1A2 (ex. propranolol, enoxacina) até se ter adquirido mais experiência (ver secção 4.4).

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 secção 5.2).

Outros medicamentos potencialmente afetados pela agomelatina

A agomelatina não induz as isoenzimas CYP450 *in vivo*. A agomelatina não inibe nem o CYP1A2 *in vivo*, nem os outros CYP450 *in vitro*. Portanto, a agomelatina não modifica a exposição a outros medicamentos metabolizados pelo CYP 450.

Outros medicamentos

Nos ensaios clínicos de fase I não existiu evidência de interação farmacocinética ou farmacodinâmica com medicamentos que possam ser prescritos concomitantemente com Valdoxan na população alvo: benzodiazepinas, lítio e paroxetina, fluconazol e teofilina.

Álcool

Não é aconselhável a combinação de agomelatina com álcool.

Terapêutica eletroconvulsivante (TEC)

Não existe experiência no uso concomitante de agomelatina com TEC. Estudos em animais não mostraram propriedades proconvulsivantes (ver secção 5.3). Portanto, as consequências clínicas da realização da TEC, concomitantemente com o tratamento com agomelatina, são consideradas improváveis.

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Gravidez

A quantidade de dados sobre a utilização de agomelatina em mulheres grávidas, é limitada (menos de 300 gravidezes expostas) ou inexistente. Os estudos em animais não indicam quaisquer efeitos nefastos diretos ou indiretos no que respeita à gravidez, ao desenvolvimento embrionário/fetal, parto ou ao desenvolvimentos pós-natal (ver secção 5.3). Como medida de precaução, é preferível evitar a utilização de Valdoxan durante a gravidez.

Amamentação

Não se conhece se a agomelatina/ metabolitos são excretados no leite humano. Os dados farmacodinâmicos/toxicológicos disponíveis em animais mostraram excreção de agomelatina/metabolitos no leite (para mais pormenores ver secção 5.3). Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes. Tem que ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção da terapêutica com Valdoxan tendo em conta o benefício da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Nos estudos de reprodução em ratos e coelhos não foram observados efeitos da agomelatina na fertilidade. (ver secção 5.3).

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

A agomelatina tem uma influência reduzida sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas. Considerando que as vertigens e sonolência são reações adversas comuns, os doentes devem estar alerta quanto à sua capacidade para conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas foram geralmente ligeiras ou moderadas e ocorreram durante as primeiras duas semanas de tratamento. As reações adversas mais comuns foram cefaleias, náuseas e tonturas.

Estas reações adversas foram normalmente transitórias e não levaram, geralmente, à cessação da terapêutica.

Tabela com a lista de reações adversas

A tabela abaixo indica-nos as reações adversas observadas em adultos que participaram em ensaios clínicos controlados por placebo e controlados por substância activa.

As reações adversas estão listadas abaixo usando a seguinte convenção: Muito frequentes ($\geq 1/10$); frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); muito raros ($< 1/10.000$), desconhecida (não podem ser calculadas a partir dos dados disponíveis). As frequências não foram corrigidas para o placebo.

Classes de sistemas de órgãos	Frequência	Termo preferido
Perturbações do foro psiquiátrico:	Frequentes	Ansiedade
		Sonhos fora do normal*
	Pouco frequentes	Pensamentos ou comportamentos suicidários (ver secção 4.4)
		Agitação e sintomas relacionados* (tais como irritabilidade e inquietação)
		Agressão*
		Pesadelos*
		Mania/hipomania* Estes sintomas também podem ser devidos a doença subjacente (ver secção 4.4.)
	Estado confusional*	
	Raros	Alucinações*
	Doenças do sistema nervoso:	Muito frequente
Frequentes		Tonturas
		Sonolência
		Insónias
Pouco frequentes		Enxaquecas
		Parestesias
		Síndrome das pernas inquietas*
Raros	Acatisia*	
Afeções oculares:	Pouco frequentes	Visão turva
Afeções do ouvido e do labirinto:	Pouco frequentes	Acufenos *

Doenças gastrointestinais:	Frequentes	Náuseas,	
		Diarreia,	
		Obstipação,	
		Dor abdominal,	
		Vómitos*	
Alterações hepatobiliares:	Frequentes	Aumento da ALT e/ou AST (foram observados, em ensaios clínicos, aumentos > 3 vezes o limite superior do intervalo normal para a ALT e/ou AST em 1,2 % dos doentes com agomelatina 25 mg/dia e 2,6 % com agomelatina 50 mg/dia vs 0,5 % com placebo).	
	Pouco frequentes	Aumento da gama-glutamil transferase* (GGT) (> 3 vezes o limite superior do intervalo normal)	
	Raros	Hepatite,	
		Aumento da fosfatase alcalina * (> 3 vezes o limite superior do intervalo normal)	
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:	Pouco frequentes*	Insuficiência hepática*(1)	
		Icterícia*	
		Raros	Hiper-hidrose
			Eczema
	Raros	Prurido*	
		Urticária*	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:	Frequentes	Erupção cutânea eritematosa	
	Pouco frequentes	Edema da face e angioedema*	
Doenças renais e urinárias	Raros	Lombalgia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração:	Frequentes	Mialgia*	
	Frequentes	Fadiga	
Exames complementares de diagnóstico	Frequentes	Aumento de peso*	
	Pouco frequentes	Diminuição de peso*	

* Frequência estimada a partir das notificações espontâneas de reações adversas detetadas em ensaios clínicos.

(1) Foram reportados excepcionalmente alguns casos com desfecho fatal ou necessidade de transplante hepático em doentes com fatores de risco hepático.

População pediátrica

Um total de 80 crianças com idades entre 7 e menos de 12 anos e 319 doentes adolescentes com idades entre 12 e 17 anos, com transtorno depressivo major moderado a grave, foram tratados com agomelatina em um estudo de dupla ocultação, controlado ativamente (fluoxetina) e por placebo.

Em geral, o perfil de segurança da agomelatina 25 mg em adolescentes no estudo pivotal (parte controlada de dupla ocultação) foi semelhante ao observado em adultos, exceto para náuseas, que ocorreram com maior frequência em adolescentes (13,3%) do que em adultos (6,3%).

Dados agrupados de ensaios clínicos com agomelatina mostraram que acontecimentos adversos e acontecimentos adversos graves (todas as causas) foram relatados com maior frequência em adolescentes do que em adultos (67,2% vs. 60,4% dos doentes que relataram pelo menos um acontecimento adverso e 10,4% versus 3,5% dos doentes que relataram pelo menos um acontecimento adverso grave).

Acontecimentos adversos hepáticos foram relatados por 6,3% dos adolescentes em comparação com adultos (1,7%). Acontecimentos suicidas (como comportamento suicida, pensamentos suicidas, tentativa de suicídio e autoagressão) ocorreram com maior frequência em adolescentes (3,1%, 10 acontecimentos relatados em 6 doentes) comparativamente aos adultos (1,2%, 66 acontecimentos relatados em 65 doentes) (ver a secção 4.4).

Os dados de segurança a longo prazo para agomelatina 25 mg em adolescentes são limitados. Estes incluem a experiência a longo prazo sobre o crescimento, desenvolvimento pubertário (ver a secção 5.1) e função cognitiva.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#).

4.9 Sobredosagem

Sintomas

A experiência de sobredosagem com agomelatina é limitada. A experiência com agomelatina em sobredosagem indica que tem sido reportado epigastralgia, sonolência, fadiga, agitação, ansiedade, tensão, tonturas, cianose ou mal-estar.

Uma pessoa tendo ingerido 2450 mg de agomelatina, recuperou espontaneamente sem anomalias cardiovasculares e biológicas.

Tratamento

Não são conhecidos antídotos específicos para a agomelatina. A resolução da sobredosagem deve consistir no tratamento dos sintomas clínicos e monitorização de rotina. Recomenda-se o seguimento médico em local especializado.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Psicoanalépticos, Outros antidepressivos, Código ATC: N06AX22

Mecanismo de ação

A agomelatina é um agonista melatoninérgico (receptores MT₁ e MT₂) e um antagonista 5-HT_{2c}. Estudos de ligação indicam que a agomelatina não tem efeito na absorção das monoaminas nem afinidade para os receptores α , β adrenérgicos, histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos e benzodiazepínicos.

A agomelatina resincroniza os ritmos circadianos em modelos animais de alteração dos ritmos circadianos. A agomelatina aumenta a libertação de noradrenalina e dopamina especificamente no cortex frontal e não tem influência nos níveis extracelulares da serotonina.

Efeitos farmacodinâmicos

A agomelatina demonstrou um efeito tipo antidepressivo em modelos animais de depressão (teste do desespero aprendido, teste do desespero, stresse crónico ligeiro) bem como em modelos de dessincronização do ritmo circadiano e em modelos relacionados com stresse e ansiedade.

No Homem, a agomelatina tem propriedades positivas de avanço de fase; induz o avanço da fase do sono, o declínio da temperatura corporal e o aparecimento da melatonina.

Eficácia e segurança clínicas em adultos

A eficácia e segurança da agomelatina nos episódios depressivos major foram estudadas num programa clínico que incluiu 7.900 doentes tratados com agomelatina.

Foram realizados dez ensaios controlados com placebo para investigar a eficácia a curto prazo da agomelatina em doentes adultos com perturbação depressiva major, com dose fixa e/ou com titulação da dose. No final do tratamento (6 ou 8 semanas), foi demonstrada a eficácia significativa da agomelatina 25-50 mg em 6 dos dez ensaios de curto prazo controlados com placebo. O objetivo primário estabelecido foi a variação da pontuação na escala HAMD-17 relativamente à pontuação inicial. A agomelatina não se diferenciou do placebo em dois ensaios onde o controlo ativo, paroxetina ou fluoxetina, demonstraram sensibilidade para o ensaio. A agomelatina não foi comparada diretamente com a paroxetina e a fluoxetina uma vez que estes comparadores foram adicionados para assegurar a sensibilidade destes ensaios. Em dois outros ensaios, não foi possível tirar conclusões porque os controlos ativos, paroxetina ou fluoxetina falharam a diferenciação do placebo. Contudo, nestes estudos não foi permitido aumentar a dose inicial tanto na agomelatina, como na paroxetina ou na fluoxetina, mesmo que a resposta não tenha sido adequada.

A eficácia foi também observada em doentes com depressão mais grave (HAM-D \geq 25 no início) em todos os ensaios positivos controlados com placebo.

As taxas de resposta foram do ponto de vista estatístico, significativamente mais altas com agomelatina do que com placebo.

Superioridade (2 ensaios) ou não-inferioridade (4 ensaios) foram demonstradas em 6 de 7 ensaios de eficácia em populações heterogeneas de doentes adultos com depressão versus SSRI/SNRI (sertralina, escitalopram, fluoxetina, venlafaxina ou duloxetina). O efeito antidepressivo foi avaliado através da pontuação na escala de HAMD-17 quer fosse objetivo primário ou secundário.

A manutenção da eficácia antidepressiva foi demonstrada num ensaio de prevenção de recaídas. Os doentes que responderam a 8/10 semanas de tratamento agudo com agomelatina 25-50 mg em fase aberta uma vez por dia, foram aleatorizados ou para agomelatina 25-50 mg uma vez por

dia, ou para placebo, durante mais 6 meses. Agomelatina 25-50 mg uma vez por 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 à recaída. A incidência de recaídas durante os 6 meses do período de seguimento em dupla ocultação foi 22% e 47% para a agomelatina e placebo, respetivamente.

A agomelatina não altera a vigilância diurna nem a memória de voluntários saudáveis. Em doentes deprimidos, o tratamento com agomelatina 25 mg aumentou o sono de ondas lentas sem modificação do sono REM (Rapid Eye Movement) ou da latência do REM. A agomelatina 25 mg também induziu um avanço no tempo do 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, avaliada pelos doentes.

Num ensaio específico comparativo de disfunção sexual com doentes deprimidos em remissão, observou-se com a agomelatina 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 a agomelatina não está associada a disfunção sexual. Em voluntários saudáveis, a agomelatina preservou a função sexual, em comparação com a paroxetina.

Nos ensaios clínicos, a agomelatina demonstrou um efeito neutro na frequência cardíaca e na pressão arterial.

Num ensaio desenhado para avaliar os sintomas de descontinuação pela lista de verificação de “Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS)” em doentes em remissão, a agomelatina não induziu síndrome de descontinuação após interrupção abrupta do tratamento. A agomelatina não apresenta potencial de abuso, avaliado em ensaios com voluntários saudáveis utilizando uma escala analógica visual específica ou a lista de verificação 49 do “Addiction Research Center Inventory” (ARCI).

Um ensaio de 8 semanas controlado com placebo, de agomelatina 25-50 mg/dia em doentes idosos deprimidos (≥ 65 anos, $N=222$, dos quais 151 tomaram agomelatina) demonstrou uma diferença estatisticamente significativa de 2,67 pontos no resultado total da escala de HAM-D, o objectivo primário. A análise da taxa de respondedores favorece a agomelatina. Não foram observadas melhorias nos doentes muito idosos (≥ 75 anos, $N=69$, dos quais 48 tomaram agomelatina). A tolerabilidade dos doentes idosos à agomelatina foi comparável à observada nos jovens adultos.

Foi realizado um ensaio específico, controlado, com a duração de 3 semanas, em doentes com perturbação depressiva major e não melhoraram o suficiente com a paroxetina (um SSRI) ou venlafaxina (um SNRI). Quando o tratamento destes antidepressivos foi alterado para agomelatina, surgiram sintomas de descontinuação, após a cessação do tratamento com SSRI ou SNRI, quer após cessação abrupta ou gradual do tratamento anterior. Estes sintomas de descontinuação podem ser confundidos com uma ausência de benefício precoce da agomelatina. A percentagem de doentes com pelo menos um sintoma de descontinuação uma semana após a cessação do tratamento com SSRI /SNRI, foi menor no grupo de descontinuação longa (cessação gradual do SSRI/SNRI durante 2 semanas) do que no grupo de descontinuação curta (cessação gradual do SSRI /SNRI durante 1 semana) e do que no grupo de substituição abrupta (cessação abrupta): 56,1 %, 62,6% e 79,8 % respetivamente.

População Pediátrica

A eficácia e segurança de duas doses (10 mg e 25 mg) de agomelatina para o tratamento de episódios depressivos major moderados a graves, quando a depressão não responde à terapia psicológica isoladamente, foram avaliadas em um estudo de 12 semanas, aleatorizado, de dupla

ocultação e controlado por placebo, com grupos paralelos (ver secção 4.2). A fluoxetina (10 mg/dia, com possibilidade de ajuste para 20 mg/dia) foi adicionada para garantir a sensibilidade do ensaio.

Os doentes (N=400; dos quais 80 crianças de 7 anos a menos de 12 anos e 320 adolescentes de 12 a 17 anos) com depressão moderada a grave de acordo com o DSM IV foram aleatorizados 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 doentes deveriam ser não respondedores à terapia psicossocial antes da inclusão. Durante o período de dupla ocultação, foi dado aconselhamento psicossocial uma vez por mês (Semana 4, 8 e 12).

O objectivo primário foi a diferença ajustada entre a linha de base e a Semana 12 na pontuação total bruta da *Children's Depression Rating Scale – Revised* (CDRS-R), utilizando uma ANCOVA de 3 vias. Uma pontuação bruta de ≥ 45 foi um pré-requisito para a inclusão. A CDRS-R foi realizada na visita de seleção, na inclusão (Semana 0) e posteriormente em cada visita (ou seja, no período de dupla ocultação: Semana 1, Semana 2, Semana 4, Semana 8 e Semana 12).

Os principais objectivos secundários de eficácia foram as escalas *Clinical Global Impression – Severity of Illness* (CGI-S), *Improvement* (CGI-I) e a pontuação total da *Adolescent Depression Rating Scale* (ADRS).

A maioria dos doentes na população geral era do sexo feminino (62,5%) com uma idade mediana de 14,0 anos (intervalo: 7 a 17 anos). A maioria dos doentes teve o seu 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 uma mediana de 96,0 dias (intervalo de 29 a 1463 dias).

Em relação às comorbidades, cerca de 6% dos doentes na população geral tinham transtorno de ansiedade generalizada, 7% tinham transtorno de ansiedade social e 2% tinham transtorno de ansiedade de separação.

Os resultados para o objectivo primário da pontuação bruta da CDRS-R, expressos em termos de mudança da linha de base para o último valor pós-linha de base para a população geral, mostraram uma diferença entre a agomelatina 25 mg em comparação com o placebo de 4,22; IC 95% [0,63; 7,82]. Para o subconjunto de adolescentes, a diferença estimada entre os grupos foi de 5,22; IC 95% [1,03; 9,40] para agomelatina 25 mg em comparação com o placebo. Para os objectivos secundários das escalas *Clinical Global Impression – Severity of Illness* (CGI-S) e *Improvement* (CGI-I), não foram observadas diferenças estatisticamente significativas entre nenhum dos grupos. A diferença média entre o grupo de agomelatina 25 mg e o grupo de placebo na pontuação ADRS foi de 4,07, IC 95% [0,68; 7,46].

Após o período de dupla ocultação de 12 semanas, os doentes puderam continuar num período de extensão opcional aberto de 21 meses com uma dose de agomelatina de 10 ou 25 mg. No entanto, este período não foi projetado como um estudo de prevenção de recaídas e todos os doentes receberam doses flexíveis de agomelatina. Os dados úteis sobre eficácia e segurança além de 12 semanas, são portanto limitados.

O estado pubertário foi avaliado pela Escala de Tanner. Embora os dados sejam limitados, eles não sugerem um impacto da agomelatina no desenvolvimento da Escala de Tanner.

Para obter mais informações sobre segurança, ver as secções 4.4 e 4.8.

Existem apenas dados limitados sobre segurança e eficácia no subgrupo de crianças (faixa etária de 7 a 11 anos; totalizando 80 doentes) devido a um número muito limitado de doentes (ver a secção 4.2). Nas crianças, a mudança na pontuação total bruta média da CDRS-R no final da fase de curto prazo foi menor em valor absoluto no grupo de agomelatina 25 mg ($-17,1 \pm 13,3$) do que no grupo de placebo ($-19,0 \pm 18,3$).

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Absorção e biodisponibilidade

A agomelatina é rápida e bem ($\geq 80\%$) absorvida após administração oral. A biodisponibilidade absoluta é baixa ($< 5\%$ com a dose terapêutica oral) e a variabilidade interindividual é substancial. A biodisponibilidade é mais elevada nas mulheres do que nos homens. A biodisponibilidade aumenta com a toma de contraceptivos orais e é reduzida pelo tabaco. A concentração plasmática máxima é atingida ao fim de 1 a 2 horas.

No intervalo da dose terapêutica, a exposição sistémica à agomelatina aumenta proporcionalmente com a dose. Com doses mais elevadas, ocorre uma saturação do efeito de primeira passagem.

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

A variabilidade aumenta com alimentos ricos em gordura.

Distribuição

O volume de distribuição no estado estacionário é cerca de 35l e a ligação às proteínas plasmáticas é de 95% independentemente da concentração e não é modificado nem pela idade nem em doentes com disfunção renal, mas a fração livre duplica em doentes com disfunção hepática.

Biotransformação

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

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

Eliminação

A eliminação é rápida, a semivida plasmática média está compreendida entre 1 a 2 horas e a depuração é elevada (cerca de 1100 ml/min) e essencialmente metabólica.

A excreção é essencialmente urinária (80%) na forma de metabolitos, enquanto que a recuperação do composto inalterado na urina é negligenciável.

A cinética não é modificada após administração repetida.

Compromisso renal

Não foi observada (n=8, dose única de 25 mg) modificação relevante dos parâmetros farmacocinéticos em doentes com disfunção renal grave mas deve ter-se precaução nos doentes com disfunção renal moderada ou grave pois a disponibilidade de dados clínicos nestes doentes é limitada (ver secção 4.2, 4.3 e 4.4).

Compromisso hepático

Num estudo específico em doentes com cirrose com disfunção hepática crónica ligeira (Child-Pugh tipo A) ou moderada (Child-Pugh tipo B), a exposição à agomelatina 25 mg foi substancialmente aumentada (70-vezes e 140-vezes, respetivamente) em comparação com voluntários emparelhados (idade, peso e hábitos tabágicos) sem disfunção hepática (ver secção 4.2).

Idosos

Num estudo de farmacocinética em doentes idosos (≥ 65 anos), foi demonstrado que a média da AUC e a média do C_{\max} com a dose de 25 mg foram aproximadamente 4 e 13 vezes superior nos doentes ≥ 75 anos de idade em comparação com os doentes < 75 anos de idade. O número total de doentes que receberam 50 mg foi muito baixo para obter qualquer conclusão. Não é necessário adaptar a dose nos doentes idosos.

População pediátrica

A farmacocinética da agomelatina foi investigada em 60 crianças e 166 adolescentes recebendo doses diárias variando de 1 a 25 mg. A maioria dos dados deriva de medições da concentração na saliva, e a exposição plasmática da agomelatina na população pediátrica é em grande parte não caracterizada. Assim como em adultos, a variabilidade interindividual na farmacocinética da agomelatina é substancial. Os dados pediátricos disponíveis sugerem uma considerável sobreposição com os níveis de exposição observada em adultos após uma dose de 25 mg de agomelatina.

Grupos étnicos

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

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Em ratinhos, ratos e macacos observaram-se efeitos sedativos após administração única e repetida de doses elevadas.

Nos roedores, foi observada uma indução marcada do CYP2B e uma indução moderada do CYP1A e CYP3A a partir de 125 mg/Kg/dia enquanto que nos macacos a indução foi ligeira para o CYP2B e CYP3A com 375 mg/Kg/dia. Não foi observada hepatotoxicidade em roedores e macacos em estudos de toxicidade de dose repetida.

A agomelatina atravessa a placenta e passa para o feto nos ratos fêmea grávidas.

Os estudos de reprodução no rato e coelho não mostraram efeito da agomelatina na fertilidade, no desenvolvimento embriofetal e no desenvolvimento pré e pós natal.

Uma bateria de ensaios padrão de genotoxicidade *in vitro* e *in vivo* concluiu que não existe potencial mutagénico ou clastogénico para a agomelatina.

Nos estudos de carcinogenicidade a agomelatina induziu um aumento da incidência de tumores hepáticos no rato e ratinho, com uma dose pelo menos 110 vezes mais elevada que a dose terapêutica. Os tumores hepáticos estão muito provavelmente relacionados com indução enzimática específica dos roedores. A frequência de fibroadenomas mamários benignos observados no rato aumentou com exposições elevadas (60 vezes a exposição à dose terapêutica) mas permanece no intervalo dos controlos.

Os estudos farmacológicos de segurança não mostraram 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 proconvulsivantes em doses até 128 mg/Kg via ip em ratinhos e ratos.

Não foram observados efeitos da agomelatina nos comportamentos normais dos animais jovens, nas suas funções visuais e reprodutivas. Observaram-se ligeiras diminuições no peso corporal não dose- dependentes relacionadas com as propriedades farmacológicas e alguns efeitos menores no aparelho reprodutor masculino sem qualquer compromisso no desempenho reprodutor.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1. Lista dos excipientes

Núcleo do comprimido

- Lactose mono-hidratada
- Amido de milho
- Povidona (K30)
- Carboximetilamido sódico
- Ácido esteárico
- Estearato de magnésio
- Sílica coloidal anidra

Revestimento por película

- Hipromelose
- Óxido de ferro amarelo (E172)
- Glicerol
- Macrogol (6000)
- Estearato de magnésio
- Dióxido de titânio (E171)

6.2 Incompatibilidades

Não aplicável.

6.3 Prazo de validade

3 anos

6.4 Precauções especiais de conservação

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Blister de alumínio/PVC embalado em caixa de cartão

Embalagens-calendário contendo 14, 28, 56, 84 e 98 comprimidos revestidos por película.

Embalagens-calendário de 100 comprimidos revestidos por película para uso hospitalar.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

6.6 Precauções especiais de eliminação

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
França

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/08/499/002
EU/1/08/499/003
EU/1/08/499/005
EU/1/08/499/006
EU/1/08/499/007
EU/1/08/499/008

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 19 de fevereiro de 2009
Data da última renovação: 12 de dezembro de 2018

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

MM/AAAA

Informação pormenorizada sobre este medicamento está disponível na Internet no *site* da Agência Europeia de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

