

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 mono-hidratada)

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, com o logotipo da companhia impresso a azul num dos lados.

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:

A segurança e eficácia da agomelatina em crianças com mais de 2 anos de idade para o tratamento de episódios de depressão major não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis. (ver secção 4.4)

Não existe utilização relevante de agomelatina em crianças desde o nascimento até aos 2 anos de idade para o tratamento de episódios de depressão major.

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 excecionalmente alguns casos com desfecho fatal ou necessidade de transplante hepático em doentes com fatores 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.

Utilização na população pediátrica

Valdoxan não é recomendado no tratamento da depressão em doentes com idade inferior a 18 anos dado que a segurança e eficácia do Valdoxan não foi estabelecida neste grupo etário. 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 (ver secção 4.2).

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 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	Cefaleias
	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,
		Vômitos*
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)
		Insuficiência hepática*(1)
Icterícia*		
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos:	Pouco frequentes *	Hiper-hidrose
		Eczema
		Prurido*
		Urticária*
	Raros	Erupção cutânea eritematosa
		Edema da face e angioedema*
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos:	Frequentes	Lombalgia
	Pouco frequentes	Mialgia*
Doenças renais e urinárias	Raros	Retenção urinária*
Perturbações gerais e alterações no local de administração:	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.

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 ressincroniza 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

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 (\geq 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 Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com agomelatina em um ou mais subgrupos da população pediátrica para o tratamento de episódios de depressão major (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

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 $C_{m\acute{a}x}$ 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.

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 embrionário 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)

Tinta de impressão contendo goma-laca, propilenoglicol e laca de alumínio de indigotina (E132).

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

Não existem requisitos especiais para a eliminação.

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 <http://www.ema.europa.eu/>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE(S) RESPONSÁVEL(VEIS) PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran – 45520 Gidy, França
Servier (Ireland) Industries Ltd, Gorey Road - Arklow - Co. Wicklow, Irlanda
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6B – 03-236 Warszawa, Polónia
Laboratorios Servier, S.L, Avda. de los Madroños, 33 -28043 Madrid, Espanha

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento sujeito a receita médica.

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

- **Relatórios Periódicos de Segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83 e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

- **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
 - Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).
-
- **Medidas adicionais de minimização do risco**

O Titular da AIM deve acordar o formato e o conteúdo do guia de prescrição para os médicos com a Autoridade Nacional Competente antes do lançamento no Estado Membro.

O Titular da AIM deve assegurar que, no lançamento e após o lançamento, é fornecido a todos os médicos que se espera que prescrevam ou usem Valdoxan, o material educacional atualizado contendo o seguinte:

- O Resumo das Características do Medicamento;
- O guia de prescrição para os médicos, incluindo o esquema para a monitorização da função hepática.

O guia de prescrição para os médicos deve conter as seguintes mensagens chave:

- A necessidade de informar os doentes sobre o potencial risco do aumento das transaminases, o risco de lesão hepática e as interações com inibidores potentes do CYP1A2 (ex. fluvoxamina, ciprofloxacina).
- A necessidade de efetuar testes de função hepática em todos os doentes antes do início do tratamento e 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;
- A necessidade de efectuar testes de função hepática em todos os doentes em que a dose é aumentada com a mesma frequência com que são feitos no início do tratamento;
- Orientação em caso de sintomas clínicos de disfunção hepática;
- Orientação em caso de testes de função hepática anormais;
- Deve ter-se cuidado quando a terapêutica é administrada a doentes com as transaminases elevadas antes do tratamento ($>$ que o limite superior dos intervalos normais e \leq a 3 vezes o limite superior do intervalo normal);
- Deve ter-se cuidado quando a terapêutica é prescrita a doentes com fatores de risco de lesão hepática, isto é, obesidade/excesso de peso/ esteatose hepática não-alcoólica, diabetes, alcoolismo e /ou consumo substancial de álcool ou utilização concomitante de medicamentos associados ao risco de lesão hepática;
- Contraindicação em doentes com disfunção hepática (isto é cirrose ou doença hepática ativa);
- Contraindicação em doentes com valores de transaminases superiores a 3 vezes o limite superior ao normal;
- Contraindicação em doentes a tomar concomitantemente inibidores potentes do CYP1A2.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve acordar o formato e o conteúdo do cartão informativo para o doente com a Autoridade Nacional Competente do Estado Membro.

O Titular da Autorização de Introdução no Mercado deve assegurar que é fornecido a todos os médicos que se espera que prescrevam ou usem Valdoxan, o cartão informativo para o doente para ser distribuído aos seus doentes a quem tenham prescrito este medicamento.

O cartão informativo para o doente deve conter as seguintes mensagens-chave:

- Informação sobre o risco de reações hepáticas e sinais clínicos de problemas no fígado
- Orientação sobre o esquema da monitorização hepática
- Recordar a realização de testes sanguíneos.

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO

Caixa exterior

1. NOME DO MEDICAMENTO

Valdoxan 25 mg comprimidos revestidos por película agomelatina

2. DESCRIÇÃO DA SUBSTÂNCIA ATIVA

Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de agomelatina

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Contém lactose.
Ver folheto informativo para informações adicionais.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

14 comprimidos revestidos por película
28 comprimidos revestidos por película
56 comprimidos revestidos por película
84 comprimidos revestidos por película
98 comprimidos revestidos por película
100 comprimidos revestidos por película

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via oral.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO

8. PRAZO DE VALIDADE

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
France

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

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

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

valdoxan 25 mg

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR NAS EMBALAGENS “BLISTER”

BLISTER

1. NOME DO MEDICAMENTO

Valdoxan 25 mg comprimidos
agomelatina

2. NOME DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Les Laboratoires Servier

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. OUTRAS

Seg
Ter
Qua
Qui
Sex
Sab
Dom

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto Informativo: Informação para o doente

Valdoxan 25 mg comprimidos revestidos por película agomelatina

Leia atentamente este folheto antes de tomar este medicamento, pois contém informação importante para si

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico ou farmacêutico.
- Este medicamento foi receitado apenas para si. Não deve dá-lo a outros. O medicamento pode ser-lhes prejudicial mesmo que apresentem os mesmos sinais de doença.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Valdoxan e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de tomar Valdoxan
3. Como tomar Valdoxan
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Valdoxan
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Valdoxan e para que é utilizado

Valdoxan contém a substância ativa (agomelatina). Pertence a um grupo de medicamentos chamados antidepressivos. Valdoxan foi-lhe prescrito para tratar a sua depressão. Valdoxan é usado em adultos.

A depressão é uma perturbação contínua do humor que interfere com a sua vida de todos os dias. Os sintomas de depressão variam de pessoa para pessoa, mas incluem na maior parte das vezes tristeza profunda, falta de auto-estima, perda de interesse pelas atividades favoritas, perturbações do sono, sensação de lentidão, ansiedade, alterações de peso.

Os benefícios esperados de Valdoxan são a redução e o desaparecimento gradual dos sintomas relacionados com a sua depressão.

2. O que precisa de saber antes de tomar Valdoxan

Não tome Valdoxan

- se tem alergia à agomelatina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- **se o seu fígado não funcionar bem (disfunção hepática).**
- se estiver a tomar fluvoxamina (outro medicamento usado no tratamento da depressão) ou ciprofloxacina (antibiótico).

Advertências e precauções

Valdoxan pode não ser adequado para si por diversas razões:

- Se estiver a ser tratado com outro medicamento que possa causar danos no fígado. Peça conselho ao seu médico sobre estes medicamentos.
- Se é obeso ou tem excesso de peso, peça conselho ao seu médico.
- Se é diabético, peça conselho ao seu médico.
- Se os níveis das enzimas hepáticas estiverem aumentados antes do tratamento, o seu médico irá decidir se Valdoxan é indicado para si.
- Se já tiver doença bipolar, se teve ou vier a desenvolver sintomas de mania (um período de excitabilidade e emoções anormalmente elevadas) fale com o seu médico antes de começar a

tomar este medicamento ou antes de continuar com este medicamento (ver também em “Efeitos secundários possíveis” na secção 4).

- Se sofrer de demência, o seu médico fará uma avaliação individual para saber se é seguro para si tomar Valdoxan.

Durante o seu tratamento com Valdoxan:

O que fazer para evitar potenciais problemas hepáticos graves:

- O seu médico deve avaliar se o seu fígado está a funcionar correctamente **antes de iniciar o tratamento**. Alguns doentes podem ter aumentado o número de enzimas hepáticas no sangue durante o tratamento com Valdoxan. Por isso, testes posteriores deverão ser realizados nos seguintes tempos:

	Antes de iniciar ou aumentar a dose	Cerca de 3 semanas após o início do tratamento	Cerca de 6 semanas após o início do tratamento	Cerca de 12 semanas após o início do tratamento	Cerca de 24 semanas após o início do tratamento
Testes ao sangue	✓	✓	✓	✓	✓

Com base na avaliação destes testes o seu médico decidirá se deve continuar a tomar Valdoxan ou não (ver também “*Como tomar Valdoxan*” na secção 3).

Seja vigilante para os sinais e sintomas de que o seu fígado possa não estar a funcionar correctamente.

- **Se você observar quaisquer destes sinais e sintomas de problemas hepáticos: urina mais escura que o normal, fezes claras, olhos/pele amarelados, dor na parte superior direita do abdómen, fadiga anormal (especialmente associada a outros sintomas descritos acima) procure com urgência conselho médico, que poderá aconselhá-lo a parar de tomar Valdoxan.**

Não está documentado o efeito de Valdoxan em doentes com idade igual ou superior a 75 anos. Por isso, Valdoxan não deve ser utilizado nestes doentes.

Pensamentos relacionados com o suicídio e agravamento da sua depressão

Se está deprimido poderá por vezes ter ideias de autoagressão ou suicídio. Estes pensamentos podem aumentar no início do tratamento com antidepressivos, pois estes medicamentos necessitam de tempo para atuarem, normalmente cerca de duas semanas mas por vezes pode demorar mais tempo.

Poderá estar mais predisposto a ter este tipo de pensamentos nas seguintes situações:

- Se tem antecedentes de ter ideias suicidas ou de autoagressão.
- Se é um jovem adulto. A informação proveniente de ensaios clínicos revelou um maior risco de comportamentos suicidários em jovens adultos (com menos de 25 anos) com problemas psiquiátricos tratados com antidepressivos. Se em qualquer momento vier a ter pensamentos no sentido de autoagressão ou suicídio deverá contactar o seu médico ou dirigir-se imediatamente ao hospital.

Poderá ser útil para si comunicar a um amigo próximo ou a um familiar que se encontra deprimido e dar-lhes este folheto a ler. Poderá também solicitar-lhes que o informem caso verifiquem um agravamento do seu estado de depressão, ou se ficarem preocupados com alterações no seu comportamento.

Crianças e adolescentes

Valdoxan não deve ser utilizado em crianças e adolescentes (com idade inferior a 18 anos).

Outros medicamentos e Valdoxan

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente, ou se vier a tomar outros medicamentos.

Não deve tomar Valdoxan em conjunto com certos medicamentos (ver também “Não tome Valdoxan” na secção 2): fluvoxamina (outro medicamento usado no tratamento da depressão), ciprofloxacina (um antibiótico) podem modificar a dose esperada de agomelatina no seu sangue.

Assegure-se que fala com o seu médico se estiver a tomar algum dos seguintes medicamentos: propranolol (um betabloqueante usado no tratamento da hipertensão) e enoxacina (antibiótico).

Se fuma mais de 15 cigarros por dia, certifique-se que informa o seu médico.

Valdoxan com álcool

Não é aconselhável a ingestão de álcool durante o tratamento com Valdoxan.

Gravidez e amamentação

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou farmacêutico antes de tomar este medicamento.

A amamentação deve ser descontinuada se estiver a tomar Valdoxan.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Pode sentir tonturas ou sonolência que podem afetar a sua capacidade de conduzir ou de operar máquinas. Assegure-se que as suas reações são normais antes de conduzir ou operar máquinas.

Valdoxan contém lactose.

Se foi informado pelo seu médico que tem intolerância a alguns açúcares, contacte-o antes de tomar este medicamento.

Valdoxan contém sódio.

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

3. Como tomar Valdoxan

Tome sempre este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico ou farmacêutico. Fale com o seu médico ou farmacêutico se tiver dúvidas.

A dose recomendada de Valdoxan é um comprimido (25 mg) ao deitar. Em alguns casos, o seu médico pode prescrever uma dose mais alta (50 mg), isto é dois comprimidos tomados juntos ao deitar.

Método de administração

Valdoxan destina-se a uso oral. Deve engolir o comprimido com água. Valdoxan pode ser tomado com ou sem alimentos

Duração do tratamento

Na maioria das pessoas deprimidas Valdoxan começa a atuar nos sintomas da depressão duas semanas após o início do tratamento.

A sua depressão deve ser tratada durante um período suficiente de pelo menos 6 meses para assegurar que fica livre de sintomas.

O seu médico pode continuar a receitar-lhe Valdoxan mesmo quando já se sentir melhor, para evitar que a sua depressão volte.

Se tiver problemas nos rins, o médico fará uma avaliação individual para determinar se é seguro tomar Valdoxan.

Monitorização da função do fígado (ver também a secção 2):

O seu médico mandará fazer testes laboratoriais para verificar se o seu fígado está a funcionar bem, antes de iniciar o tratamento e depois periodicamente durante o tratamento, usualmente após 3 semanas, 6 semanas, 12 semanas e 24 semanas. Se o seu médico aumentar a dose para 50 mg, deverá

fazer testes laboratoriais quando iniciar esta dose e depois periodicamente durante o tratamento, geralmente após 3 semanas, 6 semanas, 12 semanas e 24 semanas. Posteriormente, se o médico achar necessário, podem ser realizados mais testes. Não pode tomar Valdoxan se o seu fígado não funcionar bem.

Como mudar de um medicamento antidepressivo do tipo SSRI/SNRI para Valdoxan?

Se o seu médico mudar o seu medicamento antidepressivo do tipo SSRI ou SNRI para Valdoxan, ele irá aconselhá-lo sobre a forma como deve descontinuar o medicamento anterior, no momento em que iniciar Valdoxan.

Pode sentir sintomas de descontinuação relacionados com a interrupção do seu medicamento anterior durante algumas semanas, mesmo se a dose do seu medicamento antidepressivo anterior for reduzida gradualmente.

Os sintomas de descontinuação incluem: tonturas, dormência, alterações do sono, agitação ou ansiedade, dores de cabeça, sentir-se enjoado, doente e com tremores. Estes efeitos são habitualmente ligeiros a moderados e desaparecem espontaneamente ao fim de alguns dias.

Se Valdoxan for iniciado durante a redução progressiva da dose do medicamento anterior, os possíveis sintomas de descontinuação não devem ser confundidos com uma ausência de um efeito precoce do Valdoxan.

Deverá falar com o seu médico sobre a melhor maneira de parar o seu medicamento antidepressivo anterior quando iniciar o Valdoxan.

Se tomar mais Valdoxan do que deveria

Se tomou mais Valdoxan do que deveria, ou se por exemplo uma criança tomou este medicamento por acidente, contacte o médico imediatamente.

A experiência de sobredosagem com Valdoxan é limitada, mas os sintomas reportados incluem dor na parte superior do estômago, sonolência, fadiga, agitação, ansiedade, tensão, tonturas, cianose ou mal-estar.

Caso se tenha esquecido de tomar Valdoxan

Não tome uma dose a dobrar para compensar uma dose que se esqueceu de tomar. Tome a dose seguinte à hora habitual.

O calendário impresso no blister que contém os comprimidos ajudará a lembrar-se de quando tomou o último comprimido de Valdoxan.

Se parar de tomar Valdoxan

Não pare de tomar o seu medicamento sem o consentimento do médico mesmo que se sinta melhor.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste produto, fale com o seu médico ou farmacêutico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestam em todas as pessoas.

A maioria dos efeitos secundários são ligeiros ou moderados. Ocorrem geralmente durante as duas primeiras semanas de tratamento e são normalmente transitórios.

Estes efeitos secundários incluem:

- Efeitos secundários muito frequentes (podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas): Dor de cabeça.
- Efeitos secundários frequentes (podem afetar até 1 em cada 10 pessoas): tonturas, sonolência, dificuldade em adormecer (insónia), má disposição (náusea), diarreia, prisão de ventre, dor abdominal, dor nas costas, cansaço, ansiedade, sonhos fora do normal, aumento dos níveis sanguíneos das enzimas do fígado, vômitos, aumento de peso.
- Efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas): enxaqueca, picadas nos dedos das mãos e dos pés (parestesia), visão turva, síndrome das pernas inquietas

(uma perturbação caracterizada por um impulso incontrolável para mover as pernas) apitos nos ouvidos, excesso de transpiração (hiperhidrose), eczema, comichão, urticária, agitação, irritabilidade, irrequietude, comportamento agressivo, pesadelos, mania/hipomania (ver também em “Advertências e precauções” na secção 2), pensamentos ou comportamentos suicidas, confusão, diminuição de peso, dor muscular.

- **Efeitos secundários raros (podem afetar até 1 em cada 1.000 pessoas):** erupção grave na pele (erupção cutânea eritematosa), edema da cara (inchaço) e angioedema (inchaço da cara, lábios, língua e/ou garganta o que pode causar dificuldade em respirar ou engolir), hepatite, coloração amarela da pele ou da parte branca dos olhos (icterícia), insuficiência hepática*, alucinações, incapacidade de permanecer imóvel (devido à agitação física e mental), incapacidade de esvaziar completamente a bexiga.

* Foram reportados alguns casos raros que resultaram em transplante hepático ou morte.

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico ou farmacêutico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Valdoxan

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no blister e na embalagem exterior. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Este medicamento não necessita de quaisquer precauções especiais de conservação.


Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu farmacêutico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Valdoxan

- A substância ativa é a agomelatina. Cada comprimido revestido por película contém 25 mg de agomelatina.
- Os outros componentes são:
 - lactose mono-hidratada, amido de milho, povidona (K30), carboximetilamido sódico, ácido esteárico, estearato de magnésio, sílica coloidal anidra, hipromelose, glicerol, macrogol (6000), óxido de ferro amarelo (E172), dióxido de titânio (E171).
 - Tinta de impressão contendo goma-laca, propilenoglicol e laca de alumínio de indigotina (E132).

Qual o aspeto de Valdoxan e conteúdo da embalagem

Os comprimidos revestidos por película de Valdoxan 25 mg são oblongos, amarelo-alaranjado, com o logotipo da companhia impresso a azul  num dos lados.

Os comprimidos revestidos por película de Valdoxan 25mg apresentam-se em blister calendário.

As embalagens contêm 14, 28, 56, 84 e 98 comprimidos. Também estão disponíveis embalagens de 100 comprimidos revestidos por película para uso hospitalar.

É possível que não sejam comercializadas todas as apresentações.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
França

Fabricante

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

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

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

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

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

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

Eesti
Servier Laboratories OÜ
Tel: +372 664 5040

Ελλάδα
ΣΕΡΒΙΕ ΕΛΛΑΣ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΗ ΕΠΕ
Τηλ: +30 210 939 1000

España
Laboratorios Servier S.L.

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

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

Magyarország
Servier Hungaria Kft.
Tel: +36 1 238 7799

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

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

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

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

Polska
Servier Polska Sp. z o.o.

Tel: +34 91 748 96 30

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

SIA Servier Latvia
Tel: +371 67502039

Tel: +48 (0) 22 594 90 00

Portugal

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

România

Servier Pharma SRL
Tel: +4 021 528 52 80

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Este folheto foi revisto pela última vez em

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>.