

agomelatina

EMS S/A

comprimido revestido

25 mg

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO:

agomelatina

“Medicamento Genérico, Lei nº. 9.787, de 1999”.

APRESENTAÇÕES:

Comprimido revestido de 25 mg em embalagens com 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 100* e 200* comprimidos revestidos.

*embalagem hospitalar.

USO ORAL

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO:

Cada comprimido revestido contém:

agomelatina 25mg.

excipientes q.s.p* 1 com rev

*excipientes: lactose monoidratada, amido, povidona, amidoglicolato de sódio, dióxido de silício, estearato de magnésio, óxido de ferro amarelo e hipromelose+ macrogol+dióxido de titânio.

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Este medicamento é destinado ao tratamento do transtorno depressivo maior em adultos.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

A eficácia e segurança da **agomelatina** no tratamento do transtorno depressivo maior foram estudadas em um programa clínico que incluiu 7.900 pacientes tratados com agomelatina. Foram realizados dez estudos controlados com placebo para investigar a eficácia em curto prazo da agomelatina na depressão maior em adultos, com dose fixa e/ou titulação do aumento da dose. No final do tratamento (6-8 semanas), foi demonstrada a eficácia significativa da agomelatina 25-50mg em seis dos dez ensaios em curto prazo, duplo-cego, controlados com placebo. O desfecho primário foi a mudança na pontuação HAMD-17 da linha de base. A agomelatina não se diferenciou do placebo em dois ensaios onde o controle ativo, paroxetina ou fluoxetina demonstrou sensibilidade para o ensaio. A agomelatina não foi comparada diretamente com a fluoxetina e paroxetina pois estes são comparadores que são adicionados a fim de assegurar a sensibilidade dos ensaios. Em dois outros ensaios, não foi possível tirar conclusões, pois, os controles ativos, paroxetina ou fluoxetina, falharam na diferenciação do placebo. No entanto, nestes estudos, não foi permitido aumentar a dose inicial de agomelatina, fluoxetina ou paroxetina, mesmo que a resposta não tenha sido adequada. A evidência da eficácia de agomelatina também foi demonstrada em pacientes com depressão grave (linha de base HAM-D \geq 25) em todos os ensaios positivos controlados com placebo. As taxas de resposta também foram altamente significativas estatisticamente com a agomelatina em comparação com o placebo. A superioridade (2 ensaios) ou não inferioridade (4 ensaios) tem sido demonstrados em seis dos sete ensaios de eficácia em populações heterogêneas de pacientes adultos deprimidos vs ISRS/IRSN (sertralina, escitalopram, fluoxetina, venlafaxina ou duloxetina). O efeito antidepressivo foi avaliado com a pontuação HAMD-17 ou como desfecho primário ou secundário.

A manutenção da eficácia antidepressiva foi demonstrada num ensaio de prevenção de recaídas. Os pacientes que responderam a 8/10 semanas de tratamento agudo com agomelatina 25-50mg em estudo aberto, uma vez por dia, foram randomizados ou para agomelatina 25-50mg, uma vez ao dia, ou para placebo, durante mais seis meses.

agomelatina 25-50mg, uma vez ao dia, mostrou uma superioridade estatisticamente significativa quando comparada com placebo ($p=0,0001$) no parâmetro de avaliação principal, a prevenção de recaídas da depressão, medida pelo tempo até a recaída. A incidência de recaídas durante os seis meses do período de seguimento em duplo cego foi 22% e 47% para agomelatina e placebo, respectivamente.

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

sono e da frequência cardíaca mínima. A partir da primeira semana de tratamento, o aparecimento e a qualidade do sono melhoraram significativamente sem sonolência diurna, segundo avaliação dos pacientes.

Em ensaio específico comparativo de disfunção sexual com pacientes deprimidos em remissão, observou-se com 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 (SEAFX). A análise de um conjunto de ensaios usando a Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) demonstrou que agomelatina não está associado à disfunção sexual. Em voluntários saudáveis agomelatina preservou a função sexual, em comparação com a paroxetina.

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

Em ensaio desenhado para avaliar os sintomas de descontinuação pela lista de verificação do “Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS)” em pacientes em remissão da depressão, agomelatina não induziu síndrome de descontinuação, após interrupção abrupta do tratamento.

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

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

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

Referência Bibliográfica:

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

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de ação:

Classe farmacoterapêutica: antidepressivos

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

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

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

Propriedades farmacodinâmicas:

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

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

Propriedades farmacocinéticas:

Absorção e biodisponibilidade

A agomelatina é rápida e bem absorvida ($\geq 80\%$) após administração oral. A biodisponibilidade absoluta é baixa ($< 5\%$ com a dose terapêutica oral) e a variabilidade interindividual é considerável. A biodisponibilidade é mais elevada nas mulheres do que nos homens. A biodisponibilidade aumenta com a tomada de contraceptivos orais e é reduzida pelo fumo. O pico de concentração plasmática é alcançado em 1 a 2 horas após a administração da agomelatina. No intervalo das doses terapêuticas, a exposição sistêmica a agomelatina aumenta proporcionalmente com a dose. Em doses mais elevadas, ocorre saturação do efeito de primeira passagem.

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

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

Distribuição

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

Biotransformação

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

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

Eliminação

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

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

A cinética não é modificada após administração repetida.

Disfunção renal

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

Uso na insuficiência hepática

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

Idosos

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

Grupos étnicos

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

Dados de segurança pré-clínica

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

Em roedores, uma maior indução do CYP2B e uma indução moderada do CYP1A e do CYP3A foram observadas a partir de 125 mg/kg/dia enquanto que, em macacos, houve uma leve indução para o CYP2B e CYP3A com 375mg/kg/dia.

Nenhum efeito hepatotóxico foi observado em roedores e macacos durante os estudos de toxicidade de dose repetida. A agomelatina atravessa a barreira placentária e passa para o feto de ratas grávidas.

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

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

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

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

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

4. CONTRAINDICAÇÕES

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

Este medicamento é contraindicado para menores de 18 anos.

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

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Monitorização da função hepática

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

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

Antes de começar o tratamento

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

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

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

Frequência dos testes de função hepática

- Antes de iniciar o tratamento

- E em seguida:

- após cerca de três semanas,

- após seis semanas (fim da fase aguda),

- após doze e vinte e quatro semanas (fim da fase de manutenção),

- e posteriormente, quando clinicamente indicado.

- Quando houver o aumento da dose, os testes de função hepática devem ser realizados novamente, com a mesma frequência com que são feitos no início do tratamento.

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

Durante o período de tratamento

O tratamento com agomelatina deve ser descontinuado imediatamente se:

- o paciente desenvolver sinais ou sintomas de lesão hepática potencial (tais como urina escura, fezes de cor clara, pele/olhos amarelados, dor no quadrante superior direito do abdomen, fadiga súbita inexplicável e persistente),

- o aumento das transaminases séricas exceder em 3 vezes o limite superior do intervalo normal.

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

Utilização em crianças e adolescentes

agomelatina não é recomendado no tratamento da depressão em pacientes com idade inferior a 18 anos, uma vez que sua eficácia e segurança não foram estabelecidas neste grupo etário. Nos ensaios clínicos em crianças e adolescentes tratados com outros antidepressivos, observou-se uma maior incidência de comportamentos suicidas (tentativa de suicídio e pensamentos suicidas) e de hostilidade (predominantemente agressão, comportamento de oposição e raiva) do que nos que receberam placebo (ver item 8).

Idosos

Nenhum efeito da agomelatina foi documentado em pacientes com idade \geq 75 anos, portanto, agomelatina não deve ser utilizada por pacientes nesse grupo de idade (ver ítems 3 e 8).

Uso em idosos com demência

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

Transtorno Bipolar/ mania /hipomania

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

Suicídio/pensamentos suicidas

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

Os pacientes com histórico de comportamento suicida ou que apresentem um grau significativo de pensamentos suicidas, antes do início do tratamento, apresentam um maior risco de pensamentos suicidas ou de tentativa de suicídio, devendo por este motivo, ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento.

Uma meta-análise de estudos clínicos com medicamentos antidepressivos, controlados com placebo, em

pacientes adultos com doenças psiquiátricas, demonstrou um aumento do risco de comportamentos suicidas em pacientes com menos de 25 anos que estavam utilizando antidepressivos, comparativamente aos pacientes que usavam placebo.

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

Associação com inibidores do CYP1A2

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

Intolerância à lactose

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

Atenção: Este medicamento contém açúcar (lactose), portanto, deve ser usado com cautela em portadores de Diabetes.

Nível de sódio

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

Gravidez

Existe uma quantidade limitada ou não há dados (menos de 300 resultados de gravidez) do uso de agomelatina em mulheres grávidas. Estudos em animais não indicaram direta ou indiretamente, efeitos prejudiciais com relação à gravidez, desenvolvimento embrionário e fetal, desenvolvimento do parto e pós-natal. Como medida de precaução, é preferível evitar o uso de agomelatina durante a gravidez.

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

Lactação

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

Fertilidade

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

Condução de veículos e utilização de máquinas

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

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Interações potenciais que modificam o efeito da agomelatina

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

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

Consequentemente, a coadministração de agomelatina com inibidores potentes do CYP1A2 (por exemplo, fluvoxamina, ciprofloxacina) é contraindicada.

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

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

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

Potencial da agomelatina para modificar o efeito de outros medicamentos

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

Outros medicamentos

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

Álcool

A combinação de álcool e agomelatina não é recomendada.

Terapia eletroconvulsiva (TEC)

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

População pediátrica

Os estudos de interação só foram realizados em adultos.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

Conservar em temperatura ambiente (15°C a 30°C). Proteger da luz e umidade.

Nestas condições, o prazo de validade de agomelatina é de 24 meses.

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

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

CARACTERÍSTICAS FÍSICAS E ORGANOLÉPTICAS

Comprimidos revestidos na cor amarela, oblongo, biconvexo e liso.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

A dose diária recomendada de **agomelatina** é de um comprimido de 25 mg que deve ser tomado ao deitar. Após duas semanas de tratamento, se não houver melhora dos sintomas, a posologia poderá ser aumentada para 50mg ao dia, ou seja, a tomada de dois comprimidos de 25mg de uma só vez ao deitar.

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

Devem ser realizados testes de função hepática em todos os pacientes antes de iniciar o tratamento. O tratamento não deve ser iniciado se as transaminases excederem em 3x o limite superior normal (ver ítems 4 e 5). Durante o tratamento, as transaminases devem ser monitoradas periodicamente após cerca de três e seis semanas (fim da fase aguda), após doze e vinte e quatro semanas (fim da fase de manutenção) e, posteriormente, quando for clinicamente indicado (ver item 5). O tratamento deve ser descontinuado se as transaminases excederem em 3x o limite superior normal (ver item 4 e 5).

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

Duração do tratamento

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

Alternando a terapia de antidepressivos ISRS/IRSN para agomelatina

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

Descontinuação do tratamento

Nenhuma redução de posologia é necessária para descontinuação do tratamento.

Pacientes Idosos

A eficácia e segurança da agomelatina (25 – 50mg por dia) foram estabelecidas em pacientes idosos deprimidos (< 75 anos). Nenhum efeito foi documentado em pacientes com idade ≥ 75 anos, portanto, a agomelatina não deve ser utilizada por pacientes nesse grupo de idade (ver ítems 3 e 5). Nenhum ajuste de dose é requerido em relação à idade (ver item 3).

Insuficiência renal

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

Insuficiência hepática

agomelatina está contraindicado em pacientes com insuficiência hepática (ver ítems 3, 4 e 5).

População pediátrica

A segurança e eficácia de agomelatina em crianças de 2 anos em diante no tratamento de episódios depressivos maiores ainda não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis (ver item 5). Não existe utilização relevante de agomelatina em crianças desde o nascimento até dois anos de idade para o tratamento de episódios depressivos maiores.

Para uso oral.

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

Este medicamento não deve ser partido, aberto ou mastigado.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas foram geralmente leves ou moderadas e ocorreram durante as duas primeiras semanas de tratamento.

As reações adversas mais comuns foram cefaleia, náuseas e tontura. Estas reações adversas foram normalmente transitórias e, em geral, não levaram a interrupção do tratamento.

Lista tabulada de reações adversas

A tabela abaixo apresenta as reações adversas observadas a partir de ensaios clínicos controlados com placebo e com o ativo.

As reações adversas estão listadas abaixo usando a seguinte convenção: Muito comuns ($\geq 1/10$); comuns ($\geq 1/100$, $<1/10$); incomum ($\geq 1/1.000$, $<1/100$); 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.

Classe de Sistema de Órgãos	Frequência	Termo Preferido
Alterações de ordem psiquiátrica	Comum	Ansiedade
		Sonhos anormais*
	Incomum	Pensamento ou comportamento suicida (ver item 5).
		Agitação e sintomas relacionados* (como irritabilidade e inquietação)
		Agressão*
		Pesadelos*
		Mania/hipomania* - Esses sintomas também podem estar relacionados a uma doença subjacente (ver item 5).
Estado de confusão*		
Rara	Alucinações*	
Alterações do sistema nervoso	Muito Comum	Cefaleia
	Comum	Tontura
		Sonolência
		Insônia
	Incomum	Enxaqueca
		Parestesia
Síndrome das pernas inquietas*		
Raro	Acatisia*	
Alterações Visuais	Incomum	Visão turva
Alterações do sistema vestibular e ouvido	Incomum	Zumbido*
Alterações gastrointestinais	Comum	Náusea
		Diarreia
		Constipação
		Dor abdominal
		Vômitos*
Alterações Hepato-biliares	Comum	ALAT e/ou ASAT aumentados (em estudos clínicos, aumento > 3 vezes o limite superior do intervalo normal para ALAT e/ou ASAT foram observados em 1,2% dos pacientes com agomelatina 25mg/dia e 2,6% com agomelatina 50mg/dia vs. 0,5% com placebo).
	Incomum	Gama-glutamilttransferase (GGT) aumentado* (> 3 vezes o limite superior do intervalo normal).

	Rara	Hepatite Fosfatase alcalina aumentada* (> 3 vezes o limite superior do intervalo normal) Insuficiência hepática* (1) Icterícia*
Alterações da pele e tecido subcutâneo	Incomum	Hiperhidrose Eczema Prurido* Urticária*
	Rara	Erupção cutânea eritematosa Edema de face e angiodema*
Alterações do tecido conjuntivo e músculo-esquelético	Comum	Lombalgia
	Incomum	Mialgia*
Alterações renal e urinária	Rara	Retenção Urinária*
Alterações gerais e condições do local de administração	Comum	Fadiga
Investigacionais	Comum	Aumento de peso*
	Incomum	Diminuição de peso*

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

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

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

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

10. SUPERDOSE

Sintomas

A experiência na superdose com a agomelatina é limitada. Os sinais e sintomas de superdose incluíram epigastralgias, sonolência, fadiga, agitação, ansiedade, tensão, tontura, cianose ou mal-estar.

Uma pessoa que ingeriu até 2450mg de agomelatina, se recuperou espontaneamente sem anormalidades cardiovasculares ou biológicas.

Tratamento

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

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

III - DIZERES LEGAIS

Registro M.S. nº. 1.0235.1276.

Farm. Resp. Dra. Telma Elaine Spina

CRF - SP 22.234

EMS S/A

Rod. Jornalista Francisco Aguirre Proença, Km 08

Bairro Chácara Assay

Hortolândia – SP/ CEP 13186-901

57.507.378/0003-65

INDÚSTRIA BRASILEIRA

SAC: 0800-0191914

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA - SÓ PODE SER VENDIDO COM RETENÇÃO DA RECEITA.

Esta bula foi atualizada conforme e Bula Padrão aprovada pela Anvisa em 26/10/2020.



bula-prof-722742-EMS-26102020

Histórico de Alteração da Bula

Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data do expediente	Nº. expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
24/09/2018	0923936/18-7	10459 - GENÉRICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	21/12/2017	2312151/17-3	155 GENERICO - REGISTRO DE MEDICAMENTO	03/09/2018	Submissão eletrônica para disponibilização do texto de bula no Bulário eletrônico da ANVISA.	VP/VPS	Comprimido revestido de 25 mg em embalagens com 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 100* e 200* comprimidos revestidos. *embalagem hospitalar.
30/11/2020	-	10452 – GENÉRICO – – Notificação de Alteração de Texto de Bula					Quando não devo utilizar este medicamento? (item 3); O que devo saber antes de usar este medicamento? (item 4); Quais os males que este medicamento pode me causar? (item8). Contraindicação (item 4); Advertências e Precauções (item 5); Interações Medicamentosas (item 6); Reações Adversas (item 9).	VP VPS	Comprimido revestido de 25 mg em embalagens com 7, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60, 100* e 200* comprimidos revestidos. *embalagem hospitalar.