

RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

Nombre del producto:	AGOMELATINA 25 mg
Forma farmacéutica:	Tableta recubierta
Fortaleza:	25 mg
Presentación:	Estuche por una tira AL/AL con 10 tabletas recubiertas.
Titular del Registro Sanitario, país:	SGPHARMA PVT. LTD., Mumbai, India.
Fabricante, país:	SGPHARMA PVT. LTD., Thane, India. Producto terminado.
Número de Registro Sanitario:	M-22-014-N06
Fecha de Inscripción:	22 de febrero de 2022.
Composición:	
Cada tableta recubierta contiene:	
Agomelatina	25,00 mg*
* Se adiciona un 2 % de exceso.	
Lactosa monohidratada	79,00 mg
Lauril sulfato de sodio	1,00 mg
Plazo de validez:	24 meses
Condiciones de almacenamiento:	Almacenar por debajo de 30°C. No refrigerar. Protéjase de luz y la humedad.

Indicaciones terapéuticas:

AGOMELATINA TABLETAS está indicado para el tratamiento de la depresión mayor en adultos, incluida la prevención de recaídas.

Contraindicaciones:

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes.

Insuficiencia hepática (es decir, cirrosis o enfermedad hepática activa) o transaminasas que excedan el límite superior a 3 X de lo normal.

Uso concomitante de inhibidores potentes de CYP1A2 (por ejemplo, fluvoxamina, ciprofloxacina).

Demencia.

Lactancia.

Contiene lactosa que está contraindicada en pacientes con galactosemia, el síndrome de malabsorción de glucosa-galactosa o deficiencia de lactasa.

Precauciones:

Control de la función hepática:

Se han notificado casos de lesión hepática, incluida insuficiencia hepática (en algunos casos se notificaron excepcionalmente resultados fatales o trasplantes de hígado en pacientes con factores de riesgo hepáticos), elevaciones de enzimas hepáticas superiores a 10 veces el límite superior de lo normal, hepatitis e ictericia en pacientes tratados con AGOMELATINA TABLETAS en el entorno de post-comercialización. La mayoría de ellos ocurrieron durante los primeros meses de tratamiento. El patrón de daño hepático es predominantemente hepatocelular con transaminasas séricas que generalmente vuelven a los niveles normales al interrumpir el tratamiento.

Se debe tener precaución antes de comenzar el tratamiento y se debe realizar una estrecha vigilancia durante todo el período de tratamiento en todos los pacientes, especialmente si están presentes factores de riesgo de lesión hepática o medicamentos concomitantes asociados con el riesgo de lesión hepática.

Antes de comenzar el tratamiento

El tratamiento con AGOMELATINA TABLETAS solo debe prescribirse después de una cuidadosa consideración del beneficio y riesgo en pacientes con factores de riesgo de lesión hepática, por ejemplo la enfermedad del hígado graso no alcohólica/obesidad/sobrepeso, diabetes, ingesta sustancial de alcohol y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes asociados con el riesgo de lesión hepática.

Se deben realizar pruebas de función hepática basales en todos los pacientes y no debe iniciarse el tratamiento en pacientes con valores basales de ALT y/o AST $> 3 \times$ límite superior de lo normal. Se debe tener precaución al administrar AGOMELATINA TABLETAS a pacientes con tratamiento previo con transaminasas elevadas ($>$ el límite superior de los rangos normales y ≤ 3 veces el límite superior del rango normal).

Frecuencia de la pruebas de la función hepática

- antes de empezar el tratamiento
- y entonces :
 - Después de alrededor de 3 semanas,
 - Después de alrededor de 6 semanas (final de la fase aguda),
 - Después de alrededor de 12 y 24 semanas (final de la fase de mantenimiento).
 - Y después de eso cuando esté clínicamente indicado.
- Al aumentar la dosis, las pruebas de función hepática deben realizarse nuevamente con la misma frecuencia que cuando se inicia el tratamiento.

A cualquier paciente que desarrolle un aumento de las transaminasas séricas se le deben repetir las pruebas de la función hepática dentro de las 48 horas.

Durante el período de tratamiento

El tratamiento con AGOMELATINA TABLETAS debe interrumpirse inmediatamente si:

El paciente desarrolla síntomas o signos de posible lesión hepática (como orina oscura, heces de color claro, piel/ojos amarillos, dolor en la parte superior derecha del abdomen, inicio continuo y fatiga inexplicable).

El aumento de las transaminasas séricas supera los $3 \times$ límite superior de lo normal.

Después de interrumpir el tratamiento con AGOMELATINA TABLETAS, las pruebas de función hepática deben repetirse hasta que las transaminasas séricas vuelvan a la normalidad.

Uso en población pediátrica:

AGOMELATINA TABLETAS no se recomienda en el tratamiento de la depresión en pacientes menores de 18 años, ya que la seguridad y la eficacia de este medicamento no se han establecido en este grupo de edad. En los ensayos clínicos entre niños y adolescentes tratados con otros antidepresivos, el comportamiento relacionado con el suicidio (intento de suicidio y pensamientos suicidas) y la hostilidad (predominantemente agresión, comportamiento de oposición y enojo) se observaron con más frecuencia en comparación con los tratados con placebo.

Personas mayores:

Ningún efecto de agomelatina está documentado en pacientes ≥ 75 años, por lo que los pacientes de este grupo de edad no deben usar agomelatina.

Uso en personas mayores con demencia:

AGOMELATINA TABLETAS no debe usarse para el tratamiento de episodios depresivos mayores en pacientes ancianos con demencia, ya que la seguridad y la eficacia de AGOMELATINA TABLETAS no se han establecido en estos pacientes.

Trastorno bipolar / manía / hipomanía:

AGOMELATINA TABLETAS deben usarse con precaución en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, manía o hipomanía y deben suspenderse si un paciente desarrolla síntomas maníacos.

Suicidio / pensamientos suicidas:

La depresión se asocia con un mayor riesgo de pensamientos suicidas, autolesiones y suicidio (eventos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Como la mejoría puede no ocurrir durante las primeras semanas o más del tratamiento, los pacientes deben ser monitoreados de cerca hasta que ocurra dicha mejora. Es una experiencia clínica general que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras etapas de la recuperación.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de eventos relacionados con el suicidio o aquellos que muestran un grado significativo de ideación suicida antes del inicio del tratamiento tienen un mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben recibir un control cuidadoso durante el tratamiento. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos mostró un mayor riesgo de comportamiento suicida con antidepresivos en comparación con el placebo, en pacientes menores de 25 años.

La supervisión cuidadosa de los pacientes y, en particular, aquellos en alto riesgo deben acompañar el tratamiento, especialmente en el tratamiento temprano y después de los cambios de dosis. Se debe alertar a los pacientes (y a los cuidadores de los pacientes) de la necesidad de monitorear cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales en el comportamiento y buscar consejo médico de inmediato si se presentan estos síntomas.

Combinación con inhibidores de CYP1A2:

Se debe tener precaución cuando se prescriben AGOMELATINA TABLETAS con inhibidores moderados de CYP1A2 (por ejemplo, propranolol, enoxacina) que pueden resultar en un aumento de la exposición de agomelatina.

AGOMELATINA TABLETAS deben usarse con precaución en pacientes diabéticos.

Advertencias especiales y precauciones de uso:

Ver precauciones.

Efectos indeseables:

Náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, aumento de las transaminasas séricas; dolor de cabeza, mareos, somnolencia, insomnio, fatiga, ansiedad; dolor de espalda; transpiración; menos común parestesia, visión borrosa y eczema; raramente hepatitis y erupción cutánea; comportamiento suicida también reportado.

Posología y modo de administración:

AGOMELATINA TABLETAS es para uso oral y puede ser tomada con o sin alimentos.

Dosis:

La dosis diaria recomendada es una tableta que se toma por vía oral a la hora de acostarse. Después de dos semanas de tratamiento, si no existe mejoría en los síntomas, la dosis puede aumentarse a 50 mg una vez al día, tomando como una dosis única de dos tabletas al acostarse. La dosis máxima recomendada no debe ser excedida.

La escalada de la dosis se ha asociado con un aumento de la incidencia de elevaciones de transaminasas séricas. Los aumentos de dosis hasta 50 mg solo deben ocurrir después de una evaluación de los beneficios y riesgos y la evaluación de la función hepática.

Las pruebas de función hepática deben realizarse en todos los pacientes antes de iniciar el tratamiento y antes de aumentar la dosis a 50 mg. El tratamiento no debe iniciarse si los niveles de transaminasas séricas son > 3 veces el límite superior del rango normal.

Durante el tratamiento, las transaminasas deben controlarse periódicamente después de alrededor de 3, 6 (final de la fase aguda), 12 y 24 (final de la fase de mantenimiento) semanas con el régimen a ser repetido después del aumento de la dosis a 50 mg y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado. El tratamiento debe interrumpirse si los niveles de transaminasas séricas son > 3 veces el límite superior del rango normal.

Duración del tratamiento:

Los pacientes con depresión deben recibir tratamiento durante un período suficiente de al menos seis meses para asegurarse de que no presenten síntomas.

Cambio de la terapia del antidepresivo SSRI/SNRI a agomelatina:

Los pacientes pueden experimentar síntomas de interrupción después de dejar de tomar un antidepresivo SSRI/SNRI.

El SSRI/SNRI real debe consultarse sobre cómo retirar el tratamiento para evitar esto. La agomelatina puede iniciarse inmediatamente mientras se reduce la dosis de un ISRS/ISRN.

Poblaciones especiales:

Ancianos:

La eficacia y seguridad de agomelatina (25 a 50 mg/día) se han establecido en pacientes ancianos deprimidos (< 75 años). Ningún efecto está documentado en pacientes ≥ 75 años. Por lo tanto, los pacientes de este grupo de edad no deben usar agomelatina. No se requiere ajuste de dosis en relación con la edad.

Insuficiencia renal:

No se ha observado modificación relevante en los parámetros farmacocinéticos de agomelatina en pacientes con insuficiencia renal grave. Sin embargo, solo se dispone de datos clínicos limitados sobre el uso de AGOMELATINA TABLETAS en pacientes deprimidos con insuficiencia renal grave o moderada con episodios depresivos mayores. Por lo tanto, se debe tener precaución al prescribir AGOMELATINA TABLETAS a estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

AGOMELATINA TABLETAS está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica:

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de AGOMELATINA TABLETAS en niños a partir de 2 años para el tratamiento de episodios depresivos mayores. No existen datos disponibles.

No existe uso relevante de AGOMELATINA TABLETAS en niños desde el nacimiento hasta los 2 años para el tratamiento de los episodios depresivos mayores.

Interrupción del tratamiento:

No es necesario disminuir la dosis durante la interrupción del tratamiento, ya que AGOMELATINA TABLETAS no induce síntomas después de la interrupción brusca del tratamiento.

Interacción con otros productos medicinales y otras formas de interacción:

Posibles interacciones que afectan a agomelatina:

Agomelatina se metaboliza principalmente por el citocromo P450 1A2 (CYP1A2) (90 %) y por CYP2C9/19 (10 %). Los medicamentos que interactúan con estas isoenzimas pueden disminuir o aumentar la biodisponibilidad de agomelatina.

Fluvoxamina, un potente inhibidor de CYP1A2 y moderado de CYP2C9, inhibe notablemente el metabolismo de agomelatina, lo que resulta en un aumento de 60 veces (rango 12-412) de la exposición a la agomelatina.

La combinación de agomelatina con estrógenos (inhibidores moderados de CYP1A2) da como resultado un aumento varias veces mayor de la exposición de agomelatina. Si bien no hubo una señal de seguridad específica en los 800 pacientes tratados en combinación con estrógenos, se debe tener precaución al prescribir agomelatina con otros inhibidores

moderados del CYP1A2 (por ejemplo, propranolol, enoxacina) hasta que se obtenga más experiencia.

Rifampicina, un inductor de los tres citocromos involucrados en el metabolismo de la agomelatina, puede disminuir la biodisponibilidad de agomelatina.

Fumar induce a CYP1A2 y se ha demostrado que disminuye la biodisponibilidad de la agomelatina, especialmente en fumadores intensos (≥ 15 cigarrillos/día).

Potencial para que agomelatina afecte a otros medicamentos:

In vivo, agomelatina no induce isoenzimas CYP450. Agomelatina no inhibe el CYP1A2 in vivo ni el otro CYP450 in vitro. Por lo tanto, agomelatina no modificará la exposición a los medicamentos metabolizados por el CYP450.

Medicamentos altamente ligados a la proteína plasmática:

Agomelatina no modifica las concentraciones libres de medicamentos altamente unidos a proteínas plasmáticas o viceversa.

Otros medicamentos:

No se encontró evidencia de interacción farmacocinética o farmacodinámica con los medicamentos que pudieran prescribirse concomitantemente con AGOMELATINA TABLETAS en la población incluida en los ensayos clínicos de fase I : benzodiazepinas, litio, paroxetina, fluconazol y teofilina.

Alcohol:

La combinación de AGOMELATINA TABLETAS y alcohol no es aconsejable.

Terapia electroconvulsiva (TEC):

No existe experiencia del uso concurrente de agomelatina con ECT. Los estudios en animales no han mostrado propiedades proconvulsivas. Por lo tanto, las consecuencias clínicas del tratamiento concomitante de TEC con AGOMELATINA TABLETAS se consideran poco probables.

Población pediátrica:

Los estudios de interacción solo se han realizado en adultos.

Uso en Embarazo y lactancia:

Embarazo: Categoría B₁

No existen datos o una cantidad limitada de estos (menos de 300 resultados del embarazo) sobre el uso de agomelatina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos dañinos directos o indirectos con respecto al embarazo, el desarrollo embrionario/fetal, el parto o el desarrollo postnatal. Como medida de precaución, es preferible evitar el uso de AGOMELATINA TABLETAS durante el embarazo.

Lactancia:

No se conoce si agomelatina/metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales han demostrado la excreción de agomelatina/metabolitos en la leche. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/bebés. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o suspender/abstenerse de la terapia con AGOMELATINA TABLETAS teniendo en cuenta el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio de la terapia para la mujer.

Efectos sobre la conducción de vehículos/maquinarias:

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas.

Sin embargo, considerando que los mareos y la somnolencia son reacciones adversas comunes, se debe advertir a los pacientes acerca de su capacidad para conducir un automóvil u operar maquinaria.

Sobredosis:

Síntomas:

La experiencia con la sobredosis de agomelatina es limitada. La experiencia con agomelatina en sobredosis ha indicado que se han notificado casos de epigastralgia, somnolencia, fatiga, agitación, ansiedad, tensión, mareos, cianosis o malestar general.

Una persona que ingirió 2450 mg de agomelatina, se recuperó espontáneamente sin anomalías cardiovasculares y biológicas.

Tratamiento de sobredosis:

No se conocen antídotos específicos para agomelatina. El tratamiento de la sobredosis debe consistir en el tratamiento de los síntomas clínicos y el control de rutina. Se recomienda el seguimiento médico en un entorno especializado.

Propiedades farmacodinámicas:

ATC: N06AX22

Grupo farmacoterapéutico: Psicoanalépticos, Antidepresivos, Otros antidepresivos.

Agomelatina es un agonista melatoninérgico (receptores MT₁ y MT₂) y antagonista 5HT_{2C}. Los estudios de unión indican que agomelatina no tiene efecto sobre la captación de monoamina y no tiene afinidad por los receptores α , β adrenérgicos, histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos y benzodiacepinas.

Agomelatina resincroniza los ritmos circadianos en modelos animales de interrupción del ritmo circadiano. Agomelatina aumenta la liberación de noradrenalina y dopamina específicamente en la corteza frontal y no tiene influencia en los niveles extracelulares de serotonina.

Agomelatina ha mostrado un efecto antidepresivo en modelos animales de depresión (ensayo de incapacidad aprendida, ensayo de desesperación, estrés crónico leve), así como en modelos con desincronización del ritmo circadiano y en modelos relacionados con el estrés y la ansiedad.

En los seres humanos, Agomelatina tiene propiedades de cambio de fase positiva, induce un avance de la fase del sueño, la disminución de la temperatura corporal y el inicio de la melatonina.

Propiedades farmacocinéticas (Absorción, distribución, biotransformación, eliminación):

Absorción y biodisponibilidad:

Agomelatina se absorbe rápidamente y bien ($\geq 80\%$) después de la administración oral. La biodisponibilidad absoluta es baja ($< 5\%$ a la dosis oral terapéutica) y la variabilidad interindividual es sustancial. La biodisponibilidad aumenta en las mujeres en comparación con los hombres. La biodisponibilidad aumenta con la ingesta de anticonceptivos orales y se reduce al fumar. La concentración plasmática máxima se alcanza en 1 a 2 horas.

En el rango de dosis terapéutica, la exposición sistémica a agomelatina aumenta proporcionalmente con la dosis. A dosis más altas, se produce una saturación del efecto de primer paso.

La ingesta de alimentos (comida estándar o alta en grasa) no modifica la biodisponibilidad ni la velocidad de absorción. La variabilidad se incrementa con alimentos altos en grasa.

Distribución:

El volumen de distribución en estado estacionario es de aproximadamente 35 L y la unión a proteínas plasmáticas es del 95 %, independientemente de la concentración y no se modifica con la edad y en pacientes con insuficiencia renal, pero la fracción libre se duplica en pacientes con insuficiencia hepática.

Biotransformación:

Después de la administración oral, agomelatina se metaboliza rápidamente principalmente a través del CYP1A2 hepático; Las isoenzimas CYP2C9 y CYP2C19 también están involucradas pero con una contribución baja.

Los metabolitos principales, agomelatina hidroxilada y desmetilada, no son activos y se conjugan y eliminan rápidamente en la orina.

Eliminación:

La eliminación es rápida, la vida media plasmática está entre 1 a 2 horas y el aclaramiento es alto (alrededor de 1.100 ml/min) y es esencialmente metabólica.

La excreción es principalmente (80 %) urinaria y en forma de metabolitos, mientras que la recuperación de compuestos no modificados en la orina es despreciable.

La cinética no se modifica después de la administración repetida.

Insuficiencia renal:

No se ha observado una modificación relevante de los parámetros farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal grave (n=8, dosis única de 25 mg), pero se debe tener

precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave, ya que solo se dispone de datos clínicos limitados en estos pacientes.

Insuficiencia hepática:

En un estudio específico con pacientes cirróticos con insuficiencia hepática crónica leve (Child-Pugh tipo A) o moderada (Child-Pugh tipo B), la exposición a agomelatina 25 mg aumentó sustancialmente (70 veces y 140 veces, respectivamente), en comparación a voluntarios emparejados (edad, peso y hábito de fumar) sin insuficiencia hepática.

Ancianos:

En un estudio farmacocinético en pacientes ancianos (≥ 65 años), se demostró que a una dosis de 25 mg, el AUC media y la $C_{\text{máx}}$ media eran aproximadamente 4 veces y 13 veces más altas para pacientes ≥ 75 años en comparación con pacientes < 75 años. El número total de pacientes que recibieron 50 mg fue demasiado bajo para llegar a conclusiones. No se requiere adaptación de la dosis en pacientes ancianos.

Grupos étnicos:

No existen datos sobre la influencia de la raza en la farmacocinética de agomelatina.

Instrucciones de uso, manipulación y destrucción del remanente no utilizable del producto:

Desechar cualquier remanente no utilizado.

Fecha de aprobación/ revisión del texto: 22 de febrero de 2022.