Valdoxan®

Agomelatina 25mg

INFORMACIÓN DE SEGURIDAD PARA PROFESIONALES DE LA SALUD

Recomendaciones sobre cómo realizar el control de la función hepática del paciente y la interacción con inhibidores potentes de CYP1A2.

INFORMACIÓN GENERAL

Riesgo de hepatotoxicidad

Se han notificado casos de daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática (excepcionalmente, se ha notificado un número reducido de casos con desenlace fatal o trasplante hepático en pacientes con factores de riesgo hepático), aumentos de las enzimas hepáticas que sobrepasaban en 10 veces el límite superior del rango normal, hepatitis e ictericia, en pacientes tratados con Valdoxan® durante el período post-comercialización. La mayoría de estos casos aparecieron durante los primeros meses de tratamiento. El patrón de afectación del hígado fue predominantemente hepatocelular con niveles de transaminasas séricas que generalmente volvieron a sus valores normales tras la interrupción del tratamiento.

Recomendaciones para el control de la función hepática

El uso de Valdoxan® **está contraindicado en caso de:**

Insuficiencia hepática (es decir, cirrosis o enfermedad hepática activa).

Valores de transaminasas > 3 veces el límite superior normal (LSN).

Antes de iniciar el tratamiento

Precaución para iniciar tratamiento en paciente con factores de riesgo de daño hepático.

Informe a sus pacientes sobre:

- La importancia de controlar la función hepática.
- Los signos y síntomas de daño hepático.
- La necesidad de interrumpir inmediatamente el tratamiento con este medicamento si aparecen síntomas de daño hepático.

Recuerde que, en pacientes con factores de riesgo de daño hepático, el tratamiento con Valdoxan® únicamente deberá prescribirse después de haber realizado una evaluación minuciosa del balance beneficio-riesgo.

Por ejemplo en pacientes con:

- obesidad/sobrepeso/esteatosis hepática no alcohólica, diabetes
- trastornos con el consumo de alcohol
- pacientes que reciben medicamentos concomitantes asociados con riesgo de daño hepático.

Antes de iniciar el tratamiento se deberán realizar pruebas de función hepática basal a todos los pacientes.

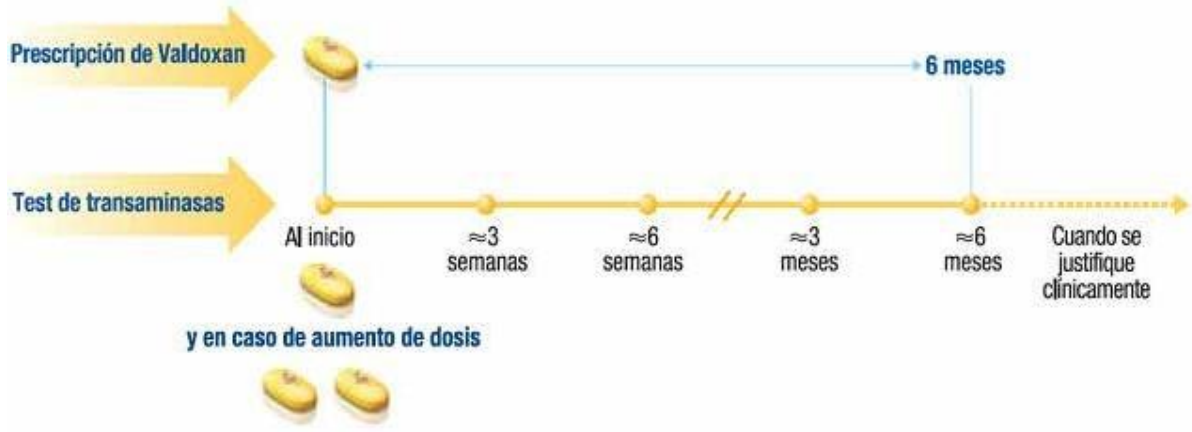
En función de los resultados de dichas pruebas:

- No deberá iniciarse la administración de agomelatina en pacientes con valores basales de TGO y/o TGP > 3 veces el límite superior normal (LSN).

- En los pacientes con valores basales de TGO y/o TGP > límite superior normal (LSN) y ≤ 3 veces el límite superior normal (LSN) se deberá tener precaución a la hora de administrar el tratamiento.

- Se deberá realizar seguimiento de todos los pacientes, antes y durante el tratamiento y especialmente si hay factores de riesgo de daño hepático asociados o existe uso concomitante de medicamentos con potencial riesgo de producir dicho daño.

Frecuencia para la realización de las pruebas de función hepática



Tal y como se indica en el esquema, las pruebas de función hepática deberán realizarse:

- **Antes de iniciar el tratamiento.**
- **Después de iniciar el tratamiento:**
  - **tras aproximadamente 3 semanas,**
  - **tras aproximadamente 6 semanas (final de la fase aguda),**
  - **tras aproximadamente 12 y 24 semanas (final de la fase de mantenimiento) y posteriormente cuando esté clínicamente indicado.**

Además, tenga en cuenta que:

- Cuando se aumente la dosis, se deberán realizar de nuevo pruebas de función hepática con la misma periodicidad que al inicio del tratamiento.

- Cualquier paciente que presente un aumento de transaminasas séricas se le deberán repetir las pruebas de función hepática en las siguientes 48 horas.

Durante el período de tratamiento

El tratamiento con Valdoxan® deberá interrumpirse inmediatamente si:

- El paciente desarrolla signos o síntomas sugestivos de daño hepático (tales como, coluria, acolia, ictericia de piel y/o mucosas, dolor en hipocondrio derecho, fatiga repentina inexplicable y prolongada).
- El aumento de transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior normal (LSN).

Una vez interrumpido el tratamiento con Valdoxan® las pruebas de función hepática deberán repetirse hasta que las transaminasas séricas vuelvan a presentar sus valores dentro del rango de la normalidad.

Recordatorio

¿Qué hacer en caso de?:

Aumento de TGO y/o TGP ≤ 3 veces el límite superior normal (LSN)	Repetir los análisis de sangre en las siguientes 48h
Aumento de TGO y/o TGP > 3 veces el límite superior normal (LSN)	Interrumpir el tratamiento inmediatamente, repetir los análisis de sangre hasta la normalización.
Signos y síntomas de daño hepático*	Interrumpir el tratamiento inmediatamente, repetir los análisis de sangre hasta la normalización.

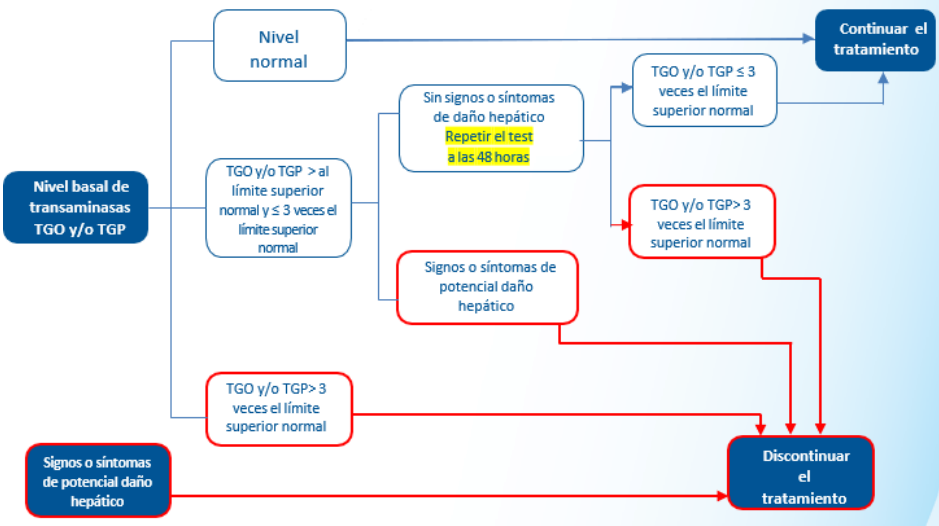
** coluria, acolia, ictericia de piel y/o mucosas, dolor en hipocondrio derecho, fatiga repentina inexplicable y prolongada.*

Interacción con inhibidores del CYP1A2

Valdoxan® está contraindicado en uso concomitante de inhibidores potentes del CYP1A2 (por ejemplo: fluvoxamina, ciprofloxacina). La agomelatina se metaboliza principalmente por el citocromo P450 1A2 (CYP1A2) (90%) y por el CYP2C9/19 (10%). Los medicamentos que interaccionan con estas isoenzimas pueden disminuir o aumentar la biodisponibilidad de la agomelatina. La fluvoxamina, un potente inhibidor del CYP1A2 e inhibidor moderado del CYP2C9, inhibe de manera notable el metabolismo de la agomelatina produciendo un aumento de la exposición a este principio activo.

La agomelatina no induce ni inhibe las isoenzimas del CYP 450. Por consiguiente, no modifica la exposición a los medicamentos metabolizados por el CYP 450.

Esquema de monitoreo de enzimas hepáticas



VALDOXAN® AGOMELATINA 25 mg. Comprimidos recubiertos con película. Venta bajo receta archivada. Industria Francesa. COMPOSICIÓN: Cada comprimido recubierto contiene: Agomelatina 25 mg. Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona (K 30), glicolato sódico de almidón tipo A, ácido esteárico, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, hipromelosa, óxido de hierro amarillo (E 172), glicerol, macrogol 6000, dióxido de titanio (E171). ACCIÓN TERAPÉUTICA: Antidepresivo. INDICACIONES: Tratamiento del trastorno depresivo mayor en adultos (según DSM). POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN: Vía oral. Según indicación médica. Posología orientativa: La dosis diaria recomendada es de un comprimido de 25 mg por vía oral antes de acostarse, con las comidas o alejados de las mismas. Luego de dos semanas de tratamiento, si se requiere una mejoría clínica, la dosis puede incrementarse hasta su dosis máxima de 50 mg en una toma única, antes de acostarse. La decisión de aumentar la dosis debe valorarse teniendo en cuenta un mayor riesgo de elevación de transaminasas (ver Advertencias y precauciones de empleo). Se deben realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes antes del inicio del tratamiento. El tratamiento no se debe iniciar si los valores de transaminasas superan en 3 veces el límite superior de la normalidad (ver Contraindicaciones y Advertencias y Precauciones). Durante el tratamiento se deben monitorizar las transaminasas periódicamente tras aproximadamente 3 semanas, 6 semanas (final de la fase aguda), 12 semanas y 24 semanas (final de la fase de mantenimiento) y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado. El tratamiento se debe interrumpir si los valores de transaminasas superan en 3 veces el límite superior de la normalidad. Cuando se aumente la dosis, se deben realizar otra vez pruebas de función hepática con la misma periodicidad que al inicio del tratamiento. Duración del tratamiento: La medicación antidepresiva debería ser continuada por al menos 6 meses para asegurar la remisión total de los síntomas. La continuación del tratamiento con Agomelatina queda a criterio del profesional médico tratante. Cambio de tratamiento de antidepresivos ISRS / IRSN a agomelatina: Los pacientes pueden experimentar síntomas de retirada tras la interrupción de un antidepresivo ISRS / IRSN. Se debe consultar el prospecto del ISRS / IRSN para saber cómo retirar el tratamiento y evitar estos síntomas. El tratamiento con Agomelatina puede iniciarse inmediatamente mientras se reduce paulatinamente la dosis de un ISRS / IRSN. Interrupción del tratamiento: No es necesaria una disminución gradual de la dosis cuando se interrumpe el tratamiento. Poblaciones especiales: Pacientes de edad avanzada: Se ha demostrado la eficacia y seguridad de agomelatina (25 a 50 mg/día) en pacientes deprimidos de edad avanzada (<75 años). No se han documentado efectos en pacientes ≥75 años. Por lo tanto, Agomelatina no debe utilizarse en pacientes de este grupo de edad. No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad. Pacientes con insuficiencia renal: No se ha observado una modificación relevante en los parámetros farmacocinéticos de agomelatina en pacientes con insuficiencia renal grave. Sin embargo, sólo se dispone de datos clínicos limitados sobre el uso de Agomelatina en pacientes con depresión con insuficiencia renal grave o moderada que presentan episodios de depresión mayor. Por tanto, debe tenerse precaución cuando se prescriba Agomelatina a estos pacientes (ver Advertencias y precauciones de empleo). Pacientes con insuficiencia hepática: Agomelatina está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática. Población pediátrica: No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Agomelatina en niños desde 2 años en adelante para el tratamiento de episodios de depresión mayor. No se dispone de datos. No existe una recomendación de uso específica para Agomelatina en niños desde el nacimiento hasta los 2 años para el tratamiento de episodios de depresión mayor. CONTRAINDICACIONES: Hipersensibilidad a la sustancia activa o a sus excipientes. Insuficiencia hepática (cirrosis o enfermedad hepática activa) o valores de transaminasas que sobrepasen 3 veces el límite superior del rango normal. Uso concomitante de potentes inhibidores de la isoenzima CYP 1A2 (por ejemplo: fluvoxamina, ciprofloxacina) (ver Advertencias y precauciones de empleo). ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO: Control de la función hepática: Se han notificado casos de daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática (se notificaron, excepcionalmente, en pacientes con factores de riesgo hepático, un número reducido de casos con desenlace fatal o trasplante de hígado), aumentos de las enzimas hepáticas que sobrepasaban en 10 veces el rango superior normal, hepatitis e ictericia en pacientes tratados con Agomelatina en el periodo post-comercialización. La mayoría de ellos aparecieron durante los primeros meses de tratamiento. El patrón de afectación del hígado es predominantemente hepatocelular con valores de transaminasas séricas que generalmente vuelven a los valores normales cuando se interrumpe el tratamiento con Agomelatina. Se debe tener precaución antes de iniciar el tratamiento y se debe realizar un estrecho seguimiento durante el periodo de tratamiento en todos los pacientes, especialmente si hay factores de riesgo de daño hepático o uso concomitante de medicamentos asociados con riesgo de daño hepático. Antes de iniciar el tratamiento: El tratamiento con Agomelatina se debe prescribir únicamente tras una evaluación minuciosa del balance beneficio / riesgo en pacientes con factores de riesgo de daño hepático, por ejemplo, obesidad, sobrepeso, esteatosis hepática no alcohólica, diabetes, trastornos con el consumo de alcohol y/o consumo considerable de alcohol y en pacientes que reciben medicamentos concomitantes asociados con riesgo de daño hepático. La analítica de función hepática basal debe realizarse en todos los pacientes y el tratamiento no debe iniciarse en pacientes con valores basales de ALAT y/o ASAT > 3 veces el límite superior de la normalidad (ver Contraindicaciones). Se debe tener precaución cuando se administre Agomelatina a pacientes con las transaminasas elevadas antes del tratamiento (> al límite superior del rango normal y ≤ 3 veces el límite superior del rango normal). Frecuencia de las pruebas de función hepática: antes de iniciar el tratamiento y después: tras aproximadamente 3 semanas, tras aproximadamente 6 semanas (final de la fase aguda), tras aproximadamente 12 y 24 semanas (final de la fase de mantenimiento) y posteriormente cuando esté clínicamente indicado. Cuando se aumente la dosis, se deben realizar otra vez pruebas de función hepática con la misma periodicidad que al inicio del tratamiento. Cualquier paciente que presente un aumento de las transaminasas séricas debe repetir las pruebas de la función hepática en las siguientes 48 horas. Durante el periodo de tratamiento: El tratamiento con Agomelatina se debe interrumpir inmediatamente si el paciente desarrolla signos o síntomas de un posible daño hepático (tales como orina oscura, heces de color claro, piel/ojos amarillos, dolor en la parte superior derecha del vientre, fatiga repentina inexplicable y prolongada) o si el aumento de las transaminasas séricas supera en 3 veces el límite superior de la normalidad. Tras la interrupción del tratamiento con Agomelatina las pruebas de la función hepática se deben repetir hasta que las transaminasas séricas vuelvan al valor normal. Uso en población pediátrica: Agomelatina no está recomendado en el tratamiento de la depresión en pacientes menores de 18 años de edad debido a que en este grupo etario no se ha establecido la seguridad y eficacia de Agomelatina. En ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con otros antidepresivos, se han observado con mayor frecuencia comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamientos oposicionistas e ira) en comparación con aquellos tratados con placebo. Pacientes de edad avanzada: No se han documentado efectos de agomelatina en pacientes ≥75 años, por tanto agomelatina no debe ser utilizada por pacientes de este grupo etario. Uso en pacientes de edad avanzada con demencia: Agomelatina no debe utilizarse para el tratamiento de episodios depresivos mayores en pacientes de edad avanzada con demencia, debido a que aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de la Agomelatina en esos pacientes. Trastorno Bipolar / Manía / Hipomanía: La Agomelatina se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, manía o hipomanía y se debe suspender el tratamiento si el paciente desarrolla síntomas maníacos (ver Reacciones adversas). Riesgo de suicidio: El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con Trastorno Depresivo Mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye: a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación; b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados; c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial. Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente. Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlos inmediatamente a los profesionales tratantes. Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados. Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento, la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada. La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida. Se sabe que los pacientes con antecedentes de episodios relacionados con suicidio o aquellos que presentan un grado significativo de pensamientos suicidas antes del comienzo del tratamiento, tienen mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben ser cuidadosamente vigilados al inicio del tratamiento, durante el tratamiento y tras los cambios de dosis. Se debe informar a los pacientes (y cuidadores) sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales del comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si aparecen estos síntomas. Pacientes con insuficiencia renal: No se ha observado una modificación relevante en los parámetros farmacocinéticos de Agomelatina en pacientes con insuficiencia renal grave. Al disponer sólo de datos clínicos limitados sobre su uso en pacientes con insuficiencia renal grave o moderada, que presentan episodios de depresión mayor, Agomelatina debe ser utilizado con precaución en estos pacientes. Pacientes con insuficiencia hepática: No debe ser utilizado en pacientes con insuficiencia hepática. Asociación con inhibidores del CYP 1A2 (ver Interacciones medicamentosas y otras): Debe tenerse precaución al prescribir Agomelatina con inhibidores moderados del CYP 1A2 (ej. propranolol, enoxacino), ya que puede producirse un aumento de la exposición a Agomelatina. Intolerancia a la lactosa: Los comprimidos de Agomelatina contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia a la galactosa, deficiencia de lactasa o problemas de absorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este medicamento. Embarazo: No hay datos o éstos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de agomelatina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no sugieren efectos perjudiciales directos ni indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo post natal. Como medida de precaución, no utilizar en mujeres embarazadas. Lactancia: Se desconoce si agomelatina y sus metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que agomelatina y sus metabolitos se excretan en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Agomelatina tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre. Fertilidad: En estudios para la reproducción en la rata y en el conejo no se mostraron efectos de la agomelatina sobre la fertilidad. Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas: EFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS: Sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es pequeña. Considerando que el mareo y la somnolencia son reacciones adversas frecuentes, los pacientes deben ser advertidos sobre su capacidad para conducir o manejar maquinaria. REACCIONES ADVERSAS: Las reacciones adversas fueron usualmente leves o moderadas y ocurrieron dentro de las primeras dos semanas de tratamiento. Las reacciones adversas más comunes fueron náuseas y mareo. Estas reacciones adversas fueron usualmente transitorias y no provocaron la interrupción del tratamiento. Las reacciones adversas están incluidas a continuación usando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las frecuencias no se han corregido respecto al placebo. Trastornos del sistema nervioso: Muy Frecuentes: cefalea. Frecuente: mareo, somnolencia, insomnio. Poco frecuentes: migraña, parestesia, síndrome de la pierna inquieta*. Raras: Acatisia*. Trastornos psiquiátricos: Frecuentes: ansiedad, sueños anormales*. Poco frecuentes: pensamientos o comportamientos suicida, agitación y síntomas relacionados* (como irritabilidad e inquietud), agresión*, manía/hipomanía*. Estos síntomas también pueden ser debidos a la enfermedad subyacente, pesadillas*, estado de confusión*. Raras:, alucinaciones*. Trastornos oculares: Poco frecuentes: visión borrosa. Trastornos del oído y del laberinto: Poco frecuentes: Acúfenos*. Trastornos gastrointestinales: Frecuentes: náuseas, diarrea, constipación, dolor abdominal, vómitos*. Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Poco frecuentes: hiperhidrosis, eczema, prurito*, urticaria*. Raras: rash eritematoso, edema de cara y angioedema*. Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Frecuentes: dolor de espalda. Poco frecuentes: mialgia* Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración: Frecuentes: cansancio. Trastornos renales y urinarios: Raras: retención urinaria*. Trastornos hepatobiliares: Frecuentes: ALAT y/o ASAT elevadas (en los ensayos clínicos, se observaron aumentos >3 veces el límite superior del rango normal para ALAT y/o ASAT en 1,4% de los pacientes tratados con 25 mg al día de agomelatina y en 2,5% de los pacientes con 50 mg al día de agomelatina vs 0,6% con placebo). Poco frecuentes: gamma glutamiltransferasa elevada* (GGT) (>3 veces el límite superior del rango normal). Raras: hepatitis, fosfatasa alcalina elevada* (>3 veces el límite superior del rango normal), insuficiencia hepática*(1), ictericia*. Exploraciones complementarias: Frecuentes: aumento de peso*. Poco frecuente: pérdida de peso*. (* Frecuencia de reacciones adversas detectadas por notificación espontánea estimada a partir de los ensayos clínicos). ((1) Se notificó, de manera excepcional en pacientes con factores de riesgo hepático, un número reducido de casos con desenlace fatal o trasplante de hígado). PRESENTACIONES: Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos. CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD: Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30° C. No debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase. MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS. Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud. Certificado Nº: 54863. Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie – Francia. Importador: SERVIER ARGENTINA S.A. - Av. Castañares 3222 (C1406IHS) C.A.B.A. – Tel.: 0800-777-SERVIER (7378437) Directora Técnica: Nayla D. Sabbatella – Farmacéutica. Última revisión: Abril 2022.