

Ref. N° 231752/10 Reg. I.S.P. N° F-18667/11
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACORDAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

FOLLETO INFORMACION AL PROFESIONAL

ACORDAL
COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

INSTITUTO DE SALUD PUBLICA DE CHILE	
DEPARTAMENTO CONTROL NACIONAL	
SUBDEPTO. REGISTRO	
UNIDAD PRODUCTOS FARMACÉUTICOS NUEVOS	
08 JUN 2011	
N° Ref.	RF 231752/10
N° Registro.	F 18667/11
Firma Profesional:	[Firma]

COMPOSICION:

Cada comprimido recubierto contiene:
Agomelatina 25 mg

Excipientes: Povidona, manitol, almidón glicolato de sodio, talco, estearato de magnesio, hipromelosa, macrogol, dióxido de titanio, colorante FD y C rojo N° 40 laca alumínica.

FARMACOLOGIA:

La agomelatina es un agonista melatoninérgico (receptores MT₁ y MT₂) y un antagonista de 5-HT_{2C}.

En los estudios de unión se señala que la agomelatina carece de efectos sobre la captación de monoaminas y no posee afinidad por los receptores adrenérgicos α o β , histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos y benzodiazepínicos.

La agomelatina resincroniza los ritmos circadianos en modelos animales de alteración del ritmo circadiano.

La agomelatina aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina, específicamente en la corteza frontal, y no tiene influencia en los niveles extracelulares de serotonina.

La agomelatina ha mostrado que ejerce un efecto antidepresivo en modelos animales de depresión (prueba de la indefensión aprendida, prueba de la desesperanza, estrés crónico leve) así como en modelos con desincronización del ritmo circadiano o relacionados con el estrés y la ansiedad.

En humanos, agomelatina tiene efectos positivos sobre el cambio de fase; induce un adelanto de la fase del sueño, una disminución de la temperatura corporal y liberación de melatonina.

Se observó también eficacia en pacientes con depresión más intensa (HAM-D basal ≥ 25) en todos los estudios positivos controlados con placebo.

Las tasas de respuesta resultaron estadísticamente significativamente mayores con agomelatina en comparación con placebo.

La mantención de la eficacia antidepresiva se demostró en un estudio de prevención de recaídas.

Ref. N° 231752/10 Reg. I.S.P. N° F-18667/11
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACORDAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

Los pacientes que respondían a un tratamiento agudo de 8-10 semanas con 25-50 mg de agomelatina vía oral una vez al día fueron aleatorizados en estudio abierto para recibir bien 25-50 mg de agomelatina o placebo una vez al día durante otros 6 meses. La pauta de 25-50 mg de agomelatina una vez al día demostró una superioridad estadísticamente significativa en comparación con el placebo ($p = 0,0001$), para la variable principal, la prevención de recaídas de la depresión, medida como tiempo hasta la recaída. La incidencia de recaídas durante el periodo de seguimiento doble ciego de 6 meses de duración fue del 22% y 47% para agomelatina y placebo, respectivamente.

Agomelatina no altera la atención diurna ni la memoria en voluntarios sanos. En pacientes con depresión, el tratamiento con 25 mg de agomelatina aumentó la fase lenta del sueño sin modificar la cantidad de sueño REM (Rapid Eye Movement) o la fase de latencia del sueño REM. Agomelatina 25 mg indujo también una disminución del tiempo hasta la conciliación del sueño y un adelanto en la observación de la frecuencia cardiaca mínima. Desde la primera semana del tratamiento, la conciliación del sueño y la calidad del sueño mejoraron significativamente sin embotamiento diurno según evaluaron los propios pacientes.

Agomelatina no presentó efectos sobre el peso corporal, la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea en los ensayos clínicos.

En un estudio diseñado para evaluar los síntomas de retirada, a través de la lista de comprobación de signos y síntomas surgidos durante la retirada del tratamiento (DESS, "Discontinuation Emergent Signs and Symptoms") en pacientes deprimidos que habían remitido, agomelatina no indujo ningún síndrome de retirada tras la interrupción brusca del tratamiento.

Agomelatina no tiene potencial de adicción según se ha medido en estudios con voluntarios sanos en una escala analógica visual específica o por la lista de comprobación de 49 puntos de la "Addiction Research Center Inventory" (ARCI).

FARMACOCINETICA:

Absorción y biodisponibilidad: La agomelatina se absorbe bien y de forma rápida ($\geq 80\%$) después de su administración oral. La biodisponibilidad absoluta es baja ($< 5\%$ para la dosis terapéutica por vía oral) y la variabilidad interindividual es importante. La biodisponibilidad aumenta en mujeres en comparación con los hombres. La biodisponibilidad aumenta por la toma de anticonceptivos orales y disminuye por el tabaco. La concentración plasmática máxima se alcanza entre 1 a 2 horas tras la administración de agomelatina.

En el intervalo posológico terapéutico, la exposición sistémica a la agomelatina aumenta de manera proporcional a la dosis. Con las dosis superiores, se observa una saturación del efecto de primer paso.

Ref. N° 231752/10 Reg. I.S.P. N° F-18667/11
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACORDAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

La ingesta de alimentos (comida normal o rica en grasas) no modifica la biodisponibilidad ni la velocidad de absorción. La variabilidad aumenta con comidas ricas en grasas.

Distribución: El volumen de distribución en equilibrio es de aproximadamente 35 l y la unión a las proteínas plasmáticas es del 95%, independientemente de la concentración, y no se modifica con la edad ni en pacientes con insuficiencia renal, pero la fracción libre es el doble en pacientes con insuficiencia hepática.

Biotransformación: La agomelatina se metaboliza rápidamente, después de su administración oral, principalmente mediante la isoenzima hepática CYP 1A2; las isoenzimas CYP2C9 y CYP2C19 también están implicadas pero con una menor contribución.

Los principales metabolitos, agomelatina hidroxilada y desmetilada, carecen de actividad, se conjugan enseguida y se eliminan por la orina.

Eliminación: La eliminación es rápida, la semivida media plasmática varía entre 1 y 2 horas y el aclaramiento es alto (aprox. 1.100 ml/min) y es esencialmente metabólico.

La excreción es fundamentalmente urinaria (80%) en forma de metabolitos, mientras la excreción en orina del compuesto inalterado es inapreciable.

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 debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave ya que sólo se dispone de datos clínicos limitados en estos pacientes.

Insuficiencia hepática: En un estudio específico que incluía pacientes cirróticos con insuficiencia hepática crónica leve (tipo A de Child-Pugh) o moderada (tipo B de Child-Pugh), la exposición a 25 mg de agomelatina aumentó de forma sustancial (70 veces y 140 veces, respectivamente), en comparación con los voluntarios agrupados (por edad, peso y tabaquismo) sin insuficiencia hepática.

INDICACION:

Tratamiento de episodios de depresión mayor en adultos.

**FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL**

Ref. N° 231752/10 Reg. I.S.P. N° F-18667/11
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACORDAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

POSOLOGIA:

Vía de Administración: oral

Dosis habitual en adultos: La dosis recomendada es de 25 mg una vez al día por vía oral antes de acostarse.

Al cabo de dos semanas de tratamiento, si no hay una mejoría de los síntomas, la dosis se puede aumentar hasta 50 mg una vez al día, es decir 2 comprimidos de 25 mg que se tomarán juntos antes de acostarse.

Se deben realizar pruebas de función hepática en todos los pacientes: al inicio del tratamiento y después, periódicamente tras aproximadamente seis semanas (final de la fase aguda), doce semanas y veinticuatro semanas (final de la fase de mantención) y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado.

Los pacientes con depresión deben ser tratados durante un periodo de tiempo suficiente, al menos 6 meses, para asegurar que estén libres de síntomas.

Los comprimidos de agomelatina se pueden tomar con o sin alimentos.

Dosis en pacientes geriátricos: No se ha demostrado adecuadamente la eficacia en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años). Sólo se dispone de datos clínicos limitados sobre el uso de agomelatina en pacientes de edad avanzada ≥ 65 años con episodios de depresión mayor. Por tanto, debe tenerse precaución cuando se prescriba agomelatina a estos pacientes.

Interrupción del tratamiento: No es necesaria una disminución progresiva de la dosis cuando se interrumpe el tratamiento.

CONTRAINDICACIONES:

Este medicamento no debe ser usado en:

- Pacientes que presenten antecedentes de hipersensibilidad a agomelatina o a cualquier otro componente de la formulación.
- Insuficiencia hepática (cirrosis o enfermedad hepática activa)
- Uso concomitante de inhibidores potentes de CYP1A2 (ej. fluvoxamina, ciprofloxacino)

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS:

- Antes de iniciar la terapia con un antidepresivo se deben investigar cuidadosamente los antecedentes psiquiátricos del paciente, incluyendo historia familiar y personal de suicidios y desorden bipolar.

Ref. N° 231752/10 Reg. I.S.P. N° F-18667/11
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACORDAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

- **Embarazo:** No se dispone de datos clínicos sobre mujeres expuestas a la agomelatina durante el embarazo.
Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrional/fetal, parto o desarrollo posnatal. Se debe actuar con precaución cuando se prescriba este medicamento a mujeres embarazadas.
- **Lactancia:** Se desconoce si la agomelatina se excreta en la leche humana. La agomelatina o sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. No se han establecido los efectos potenciales de agomelatina sobre los lactantes. Si se considera necesario el tratamiento con agomelatina, se debe interrumpir la lactancia materna.
- **Uso pediátrico:** Este medicamento no debe administrarse a menores de 18 años de edad. Se ha visto que el uso de antidepresivos en niños y adolescentes aumenta el riesgo de pensamientos y conductas suicidas.
- En un análisis de 24 estudios clínicos a corto plazo (4 meses), que involucraron a 4400 pacientes niños con depresión mayor, desorden obsesivo-compulsivo u otras alteraciones psiquiátricas, placebo controlados, quienes fueron tratados con antidepresivos inhibidores selectivos de la recaptación de serotonina y antidepresivos de otra clase, se observó un incremento del doble en riesgo de suicidio del grupo que recibió el antidepresivo versus el grupo que recibió placebo (4% versus 2%).
- **Uso en ancianos:** Agomelatina no debe utilizarse para el tratamiento de episodios depresivos mayores en pacientes de edad avanzada con demencia debido a que no se han establecido la seguridad y eficacia de este medicamento en estos pacientes.
- **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.
- Agomelatina se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de manía o de hipomanía y deberá suspenderse el tratamiento si el paciente desarrolla síntomas maníacos.
- **Suicidio/pensamientos suicidas:** La depresión está asociada con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesión y suicidio (acontecimientos relacionados con el suicidio). Este riesgo persiste hasta que se produce una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, se debe realizar un cuidadoso seguimiento de los pacientes hasta que se produzca dicha mejoría. La experiencia clínica general indica que el riesgo de suicidio puede aumentar en las primeras fases de la recuperación.

Ref. N° 231752/10 Reg. I.S.P. N° F-18667/11
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACORDAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

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 durante el tratamiento. Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un aumento del riesgo del comportamiento suicida cuando se administraban antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

Se debe realizar una cuidadosa supervisión de los pacientes y, en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Se debe informar a los pacientes (y cuidadores de los pacientes) 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.

- **Asociación con inhibidores del CYP1A2:** La asociación con inhibidores potentes del CYP1A2 está contraindicada. Debe tenerse precaución al prescribir agomelatina con inhibidores moderados del CYP1A2 (ej. propranolol, grepafloxacino, enoxacino), ya que puede producirse un aumento de la exposición a agomelatina.
- **Aumento de las transaminasas séricas:** En los ensayos clínicos, se ha observado un aumento de las transaminasas séricas (>3 veces el límite superior del rango normal) en pacientes tratados con agomelatina especialmente a la dosis de 50 mg. Cuando se interrumpió el tratamiento con agomelatina en estos pacientes, las transaminasas séricas generalmente volvieron a los valores normales. Se deben realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes: al inicio del tratamiento y después periódicamente tras aproximadamente seis semanas (final de la fase aguda), tras aproximadamente doce y veinticuatro semanas (final de la fase de mantención) y posteriormente cuando esté clínicamente indicado. Cualquier paciente que presente un aumento de las transaminasas séricas debe repetir las pruebas de función hepática en las siguientes 48 horas. El tratamiento debe interrumpirse si el aumento de las transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior del rango normal y las pruebas de la función hepática deben realizarse periódicamente hasta que las transaminasas séricas vuelvan al valor normal.

Si algún paciente desarrolla síntomas que indiquen una alteración hepática se deben realizar pruebas de función hepática. La decisión sobre la conveniencia de que el paciente continúe con el tratamiento con agomelatina, debe basarse en una evaluación clínica y en los resultados de las pruebas de laboratorio. Si se observa ictericia debe interrumpirse el tratamiento.

FOLLETO DE INFORMACION
AL PROFESIONAL

Ref. N° 231752/10 Reg. I.S.P. N° F-18667/11
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACORDAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

Debe tenerse precaución cuando se administre agomelatina a pacientes **con obesidad/sobrepeso/esteatosis hepática no alcohólica o quienes** que consuman cantidades considerables de alcohol o que estén tratados con medicamentos asociados con riesgo de daño hepático.

- No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, considerando que el mareo y la somnolencia son reacciones adversas frecuentes, se debe advertir a los pacientes que tengan cuidado ya que su capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas puede verse afectada.

INTERACCIONES:

Posibles interacciones que afectan a la agomelatina:

- **Inhibidores potentes del CYP1A2:** La agomelatina se metaboliza principalmente por el citocromo P450 1A2 (CYP1A2) (90%) y por el CYP2C9/19 (10%). Los medicamentos que interactúan 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 que aumente 60 veces (rango 12-412) la exposición a agomelatina. En consecuencia está contraindicada la administración de Agomelatina junto con inhibidores potentes del CYP1A2 (ej. fluvoxamina, ciprofloxacino).

- **Inhibidores moderados del CYP1A2:** La asociación de agomelatina con estrógenos (inhibidores moderados del CYP1A2) produce que aumente varias veces la exposición a agomelatina. Aunque no se observó ningún indicio específico de seguridad en los 800 pacientes tratados con agomelatina en asociación con estrógenos, debe tenerse precaución al prescribir agomelatina junto con otros inhibidores moderados del CYP1A2 (ej. propranolol, grepofloxacino, enoxacino) hasta que se adquiera más experiencia.

Posibilidad de que agomelatina afecte a otros medicamentos:

- La agomelatina no induce las isoenzimas del CYP450 *in vivo*. La agomelatina no inhibe ni CYP1A2 *in vivo* ni CYP450 *in vitro*. Por tanto, la agomelatina no modificará la exposición a los medicamentos metabolizados por el CYP 450.
- **Medicamentos con elevada unión a proteínas plasmáticas:** La agomelatina no modifica la concentración libre de medicamentos con elevada unión a proteínas plasmáticas ni *viceversa*.



Ref. N° 231752/10 Reg. I.S.P. N° F-18667/11
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACORDAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg

LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

- **Otros medicamentos:** En ensayos clínicos de fase I no se encontró evidencia de interacción farmacocinética ó farmacodinámica con medicamentos que podrían ser prescritos de forma concomitante con agomelatina en la población blanco: benzodiazepinas, litio, paroxetina, fluconazol y teofilina.
- **Alcohol y tabaco:** No es aconsejable la combinación de agomelatina con alcohol y tabaco.
- **Tratamiento electroconvulsivante (TEC):** No hay experiencia sobre la utilización conjunta de agomelatina y tratamiento electroconvulsivante. Los estudios en animales no muestran propiedades proconvulsivantes. Así pues, parece poco probable que se deriven secuelas clínicas de la utilización de tratamiento electroconvulsivante durante la administración de Agomelatina.

REACCIONES ADVERSAS:

Las reacciones adversas fueron normalmente de leve a moderadas y aparecieron en las dos primeras semanas de tratamiento.

Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas y mareo. Estas reacciones adversas fueron normalmente transitorias y en general no condujeron al abandono del tratamiento.

Los pacientes con depresión presentan un número de síntomas que están asociados con la enfermedad en sí misma. Por ello, a veces es difícil determinar qué síntomas son consecuencia de la propia enfermedad y cuáles son consecuencia del tratamiento con agomelatina.

A continuación se encuentran las reacciones adversas clasificadas por sistemas orgánicos y detalladas en orden de frecuencia decreciente:

- **Trastornos del sistema nervioso:**
Frecuentes: cefalea, mareo, somnolencia, insomnio, migraña.
Poco frecuentes: parestesia
- **Trastornos psiquiátricos:**
Frecuentes: ansiedad
Frecuencia no conocida: pensamientos o comportamiento suicida, agitación (experiencia post-comercialización).

Ref. N° 231752/10 Reg. I.S.P. N° F-18667/11
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACORDAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

- **Trastornos oculares:**
Poco frecuentes: visión borrosa
- **Trastornos gastrointestinales:**
Frecuentes: náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal epigástrico
- **Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**
Frecuentes: hiperhidrosis
Poco frecuentes: eczema
Raras: rash eritematoso
- **Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:**
Frecuentes: dolor de espalda
- **Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:**
Frecuentes: cansancio
- **Trastornos hepato biliares:**
Frecuentes: aumentos (>3 veces el límite superior del rango normal) en ALAT y/o ASAT (es decir 1,1% con agomelatina 25/50 mg vs. 0,7% con placebo).
Raras: hepatitis.

SOBREDOSIS:

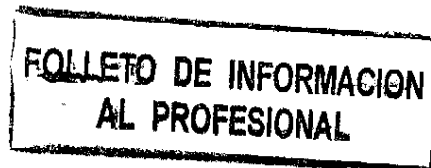
Se dispone de experiencia limitada en relación con sobredosis de agomelatina. La experiencia de sobredosis con agomelatina ha mostrado signos y síntomas limitados incluyendo somnolencia y epigastralgia. Un paciente que ingirió 2.450 mg de agomelatina, se recuperó espontáneamente sin anomalías cardiovasculares ni biológicas. No se conocen antídotos específicos para agomelatina. El manejo de la sobredosis debe consistir en el tratamiento de los síntomas clínicos y la supervisión rutinaria. Se recomienda seguimiento médico en un entorno especializado.

PRESENTACION:

Envases con xx comprimidos recubiertos.

ALMACENAMIENTO:

Almacenar en un lugar fresco y seco, a no más de 25° C y fuera del alcance de los niños.



Ref. N° 231752/10 Reg. I.S.P. N° F-18667/11
FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
ACORDAL COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg



LABORATORIOS RECALCINE S.A.
Depto. Registros y Asuntos Regulatorios
Av. Carrascal 5670, Santiago - Chile
Fono: 6746900 - Fax: 6781650

BIBLIOGRAFIA

- European Medicines Agency (EMA), European Public Assessment Reports (EPARs), Anexo I Ficha técnica o resumen de las características del producto Thymanax 25 mg comprimidos recubiertos con película. This EPAR was last updated on 23/09/2010 .
Product information, 26/08/2010 Thymanax -EMA/H/C/000916 -II/0004
http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000916/WC500038317.pdf
- The electronic Medicines Compendium (eMC), Valdoxan 25 mg fim coated tablets; date of revision of the text: August 2010.
<http://www.medicines.org.uk/EMC/medicine/21830/SPC/Valdoxan/>
- "Resolución Exenta N° 380 del 25/01/05, Advertencia en los folletos de información al profesional y al paciente de los productos farmacéuticos que contienen antidepresivos", Instituto de Salud Pública de Chile.

FOLLETO DE INFORMACION
" AL PROFESIONAL