



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 11923

BUENOS AIRES, 27 ABR 2010

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-011762-09-7 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SERVIER ARGENTINA S.A. representante de LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE (Francia), solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VALDOXAN / AGOMELATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25mg, aprobada por Certificado N° 54.863.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N° 5904/96.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT N° 5755/96; se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.

Que a fojas 173 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.7.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 19231

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

EL INTERVENTOR DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada VALDOXAN / AGOMELATINA, aprobada por Certificado N° 54.863 y Disposición N° 0194/09, propiedad de la firma SERVIER ARGENTINA S.A. representante de LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE (Francia), cuyos textos constan de fojas 16 a 24, 148 a 156 y 157 a 165.

ARTICULO 2°. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0194/09 los prospectos autorizados por las fojas 157 a 165, de las aprobadas en el artículo 1°, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3°. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.863 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.



*Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A.T.*

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

DISPOSICIÓN N° 1923

ARTICULO 4º. - Regístrese; gírese a la Coordinación de Informática a los efectos de su inclusión en el legajo electrónico, por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, gírese al Departamento de Registro para que efectúe la agregación del Anexo de modificaciones al certificado original y entrega de la copia autenticada de la presente Disposición. Cumplido, archívese PERMANENTE.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-011762-09-7

DISPOSICION N°

js

1923

**DR. CARLOS CHIALE
INTERVENTOR
A.N.M.A.T.**



Ministerio de Salud
Secretaría de Políticas,
Regulación e Institutos
A.N.M.A. 7.

"2010 - Año del Bicentenario de la Revolución de Mayo"

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N° 1923 a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.863 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SERVIER ARGENTINA S.A. representante de LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE, (Francia), del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: VALDOXAN / AGOMELATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0194/09.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-019833-07-1.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos	Anexo de Disposición N° 0194/09.-	Prospectos de fs. 16 a 24, 148 a 156 y 157 a 165, corresponde desglosar de fs. 157 a 165.-

El presente sólo tiene valor probatorio anexo al certificado de Autorización antes mencionado.



7 9 2 31

Proyecto de Prospecto

VALDOXAN® 25 mg
AGOMELATINA

Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada
Industria Francesa

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto contiene:

Agomelatina 25 mg

Excipientes: estearato de magnesio, lactosa monohidrato, sílice coloidal anhidra, almidón de maíz, povidona (K 30), glucoato sódico de almidón tipo A, ácido esteárico, glicerol, hipromelosa, macrogol 6000, óxido de hierro amarillo (E 172), dióxido de titanio (E171).

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo

INDICACIONES

Tratamiento del trastorno depresivo mayor (según DSM IV)

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Grupo fármaco terapéutico: Antidepresivo.

Código ATC: N06AX22

Agomelatina es un agonista melatoninérgico (Receptores MT1 y MT2) y antagonista 5-HT_{2C}.

Estudios de afinidad indican que la Agomelatina no tiene efecto en la recaptación de monoaminas, y no tiene afinidad por los receptores α y β adrenérgicos, histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos y receptores de benzodiazepinas.

La Agomelantina resincroniza los ciclos circadianos en modelos animales de alteración de ciclo circadiano.

Incrementa la liberación de noradrenalina y dopamina, especialmente en la corteza frontal; y no tiene influencia en los niveles extracelulares de serotonina.

Ha demostrado un efecto antidepresivo en modelos animales de depresión (learned helplessness test, despair test, chronic mild stress) así como en modelos con desincronización de ritmo circadiano y en modelos relacionados a stress y ansiedad.

En humanos, demostró un efecto positivo sobre los ritmos biológicos alterados; indujo una mejora en los tiempos de conciliación del sueño, de disminución de la temperatura corporal y de aumento de melatonina.

ESTUDIOS CLÍNICOS

La eficacia y la seguridad de Agomelatina en el trastorno depresivo mayor han sido estudiadas en un programa clínico incluyendo a 5800 pacientes de los cuales 3900 fueron tratados con Agomelatina.

Dr. MARÍA MARTHA BARRAVECHE
M.P. 131
DIRECTORA CLÍNICA
LABORATORIO SERVICER ARGENTINA

19231



Se realizaron seis estudios con control de placebo para investigar la eficacia en el corto plazo para el trastorno depresivo mayor: dos estudios de dosis flexible y cuatro de dosis fija. Al final del tratamiento (6 u 8 semanas), ambos estudios de dosis flexibles y uno de los de dosis fija mostraron estadísticamente superioridad sobre el placebo, medido por la mejora en la puntuación total de los 17 ítems de la escala de Depresión de Hamilton (HAM-D). Esta mejora se observó después de dos semanas de tratamiento. La eficacia también se observó en pacientes con depresión más severa (línea de base HAM-D \geq 25). Comparada con el placebo, las tasas de respuesta obtenidas con Agomelatina fueron significativamente superiores, evaluadas estadísticamente. También fue un tratamiento efectivo para depresión en pacientes con niveles altos de ansiedad inicial, así como para el tratamiento de los síntomas de ansiedad con depresión.

El mantenimiento de la eficacia antidepressiva fue evaluada de manera preferente en los estudios controlados con placebo de prevención de recaídas y en ampliaciones complementarias de carácter doble ciego de estudios de corta duración controlados con placebo (total 1743 pacientes).

La eficacia de la Agomelatina en la prevención de recaídas de la depresión en pacientes con depresión recidivante se evaluó en dos estudios diseñados específicamente. Sobre un total de 709 pacientes que respondieron al tratamiento agudo y abierto con Agomelatina 25/50 mg una vez al día luego de 8 semanas de tratamiento, fueron randomizados a Agomelatina 25/50mg o placebo durante al menos 6 meses. El primer estudio (CL3-021) no reveló ningún efecto significativo de la Agomelatina, en dosis de 25 mg en comparación con el placebo a juzgar por el criterio principal aplicado a la población total, debido a una tasa inesperadamente baja de recaídas con placebo (24,8%) luego de 6 meses.

En los pacientes con depresión más grave la Agomelatina demostró una eficacia significativamente superior en la prevención de recaídas. en el segundo estudio (CL3 041) de prevención de recaídas una dosis diaria de Agomelatina 25/50mg demostró una superioridad estadísticamente significativa para la prevención de recaídas en comparación con el placebo; la tasa de recaídas fue del 21,7% con Agomelatina y del 46,6% con placebo luego de 6 meses de tratamiento.

Agomelatina no afecta la memoria ni el estado de alerta durante el día, en pacientes voluntarios sanos. En pacientes deprimidos, el tratamiento con Agomelatina 25 mg aumentó el sueño de ondas lentas, sin modificar la cantidad ni la latencia del sueño REM (Movimiento Rápido de Ojos). también indujo una mejora del tiempo de conciliación del sueño y de la frecuencia cardíaca mínima. Desde la primera semana de tratamiento, mejoró significativamente la aparición del sueño y la calidad del mismo, sin que los pacientes experimenten torpeza durante el día.

En un estudio comparativo específico para disfunción sexual en pacientes con depresión en remisión, Agomelatina indujo menos disfunción sexual emergente que Venlafaxina. El análisis global de estudios versus placebo utilizando una escala específica de experiencia sexual se vio que Agomelatina no estaba asociada a disfunción sexual.

En voluntarios sanos Agomelatina preservó la función sexual en comparación con paroxetina.

La Agomelatina no tuvo efecto en el peso corporal de los pacientes en estudios clínicos.

En un estudio en pacientes con depresión en remisión diseñado para evaluar los Síntomas de Discontinuación a través del cuestionario DESS (Signos y Síntomas Emergentes por Discontinuación); Agomelatina no indujo Síndrome de Discontinuación después de cese abrupto del tratamiento

Dra. ANA MARTHA BARRAECHEDE DE BERGÓ
M.P. 7081
DIRECTORA TÉCNICA
LABORATORIO SEVIER ARGENTINA

La Agomelatina no tiene abuso potencial según fue medido en estudios con voluntarios sanos en una escala visual análoga específica o en el checklist del Inventario Central de Investigación de Adicciones (ARCI).

FARMACOCINÉTICA

Absorción y Biodisponibilidad.

Agomelatina es rápidamente absorbida ($\geq 80\%$) luego de su administración oral. La Biodisponibilidad absoluta es baja (aproximadamente 3% en la dosis terapéutica oral) y la variabilidad interindividual es sustancial.

LA BIODISPONIBILIDAD SE VE INCREMENTADA EN MUJERES RESPECTO A HOMBRES, Y CON LA COADMINISTRACIÓN DE ANTICONCEPTIVOS ORALES; Y SE VE DISMINUIDA EN FUMADORES

El pico de concentración plasmática se alcanza luego de 1 a 2 horas de su administración.

En el rango de dosis terapéutica, la concentración de Agomelatina se incrementa proporcionalmente con la dosis. A altas dosis, se produce saturación del efecto de primer paso.

La ingesta de comidas, sean ricas en grasa o no, no modifica ni la biodisponibilidad, ni la tasa de absorción.

Distribución:

El volumen de distribución es de aproximadamente 35 litros. La unión a proteínas plasmáticas es de 95% independientemente de la concentración y no se modifica por la edad o en pacientes con compromiso renal.

Biotransformación:

Después de la administración oral, la Agomelatina es rápidamente metabolizada, principalmente por la isoenzima hepática CYP 1A2. Las CYP2C9 y CYP2C19 también están involucradas, pero con una contribución baja.

Los metabolitos principales, Agomelatina hidroxilada y desmetilada, no son activos y son rápidamente conjugados y eliminados en orina.

Eliminación:

La eliminación es rápida, la vida media promedio en plasma es de entre 1 y 2 horas y el Clearance es alto (cerca de 1100 mL/min) y esencialmente metabólico.

La excreción es primordialmente urinaria (80%) y corresponde a los metabolitos. La recuperación urinaria de la sustancia inalterada es insignificante.

La cinética no se modifica luego de administraciones repetidas.

Poblaciones de riesgo:

No hay modificaciones relevantes en los parámetros de farmacocinética en pacientes con compromiso renal severo.

En un estudio específico que involucró a pacientes cirróticos con insuficiencia hepática crónica suave (de tipo Child-Pugh A) o moderado (de tipo Child-Pugh B), la concentración con dosis de 25 mg de Agomelatina se vio incrementada comparada con voluntarios cruzados (edad, peso y hábito de fumar) sin insuficiencia hepática.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Vía oral

Posología: según indicación médica.

Posología orientativa :

La dosis diaria recomendada es de un comprimido de 25 mg antes de acostarse. Luego de dos semanas de tratamiento, si se requiere una mejora clínica, la dosis puede incrementarse hasta su dosis máxima de 50 mg en una toma única, antes de acostarse.

DR. MARÍA MARTHA BARRIARTE
M.P. 7637
DIRECTORA TÉCNICA
LABORATORIO SERVIDER ARGENTINA

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.

Los comprimidos puede tomarse con las comidas, o alejado de las mismas.

Pacientes de edad avanzada: No se requiere ajuste de dosis (ver advertencias y precauciones de empleo)

Pacientes con compromiso renal: no se requiere ajuste de dosis. (ver advertencias y precauciones de empleo)

Discontinuación de tratamiento: No requiere la reducción gradual de la dosis.

NIÑOS Y ADOLESCENTES: la administración en pacientes menores a 24 años no es recomendable, puesto que no ha sido aún establecida su seguridad y eficacia en esta población. (ver advertencias y precauciones de empleo)

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a sus excipientes.

Insuficiencia hepática (**cirrosis o enfermedad hepática activa**)

Uso concomitante de potentes inhibidores de la isoenzima CYP 1A2 (por ejemplo: Fluvoxamina- ciprofloxacina)

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

Se recomienda 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), doce semanas y veinticuatro semanas (final de la fase de mantenimiento) y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado

No debe utilizarse en pacientes con insuficiencia hepática

Uso en pacientes de edad avanzada:

Los datos clínicos disponibles sobre el uso de Agomelatina en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad o **con demencia**), con depresión mayor son limitados. Es por lo que la agomelatina debe ser utilizada con precaución en dichos pacientes.

Manía / Hipomanía

Al igual que con otros antidepresivos, la Agomelatina debe ser utilizada con precaución en pacientes con antecedentes de manía o hipomanía y discontinuada si un paciente desarrolla síntomas maniacos.

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:

- 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;
- que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- 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 éstos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido

DR. MARÍA MARTHA BARRAVERDUELO
 M.P. 7637
 DIRECTORA TÉCNICA
 LABORATORIO SERVICIOS FARMACÉUTICOS

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 descritos como de la aparición de ideación suicida y reportarlo 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 24 años no ha sido establecida.

INTOLERANCIA A LA LACTOSA:

Los comprimidos de Agomelatina contienen lactosa. Los pacientes con intolerancia a la galactosa, por deficiencia de Lapp lactasa, o mala absorción de glucosa-galactosa no deberían tomar este medicamento.

.PACIENTES CON INSUFICIENCIA RENAL:

debe ser utilizado con precaución en pacientes con insuficiencia renal grave o moderada que presentan episodios de depresión mayor, dado que los datos clínicos disponibles son limitados.

PACIENTES CON INSUFICIENCIA HEPÁTICA:

NO DEBE SER UTILIZADO EN PACIENTES CON ENFERMEDAD HEPÁTICA,

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 interrumpe el tratamiento en estos pacientes, las transaminasas séricas generalmente volvieron a los valores normales.

Se recomienda realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes: al inicio del tratamiento y luego en forma periódica, tras aproximadamente seis semanas (final de la fase aguda), tras aproximadamente doce y veinticuatro semanas (final de la fase de mantenimiento) y posteriormente cuando esté clínicamente indicado.

El paciente que presente un aumento de las transaminasas séricas debe repetir las pruebas de la 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 la función hepática. La decisión sobre la conveniencia de que el paciente continúe con el tratamiento,

debe basarse en una valoración clínica y en los resultados de las pruebas de laboratorio. Si se observa ictericia debe interrumpirse el tratamiento.

Dra. MARÍA MARTHA BARRA VECCHIJA
 M.P. 2637
 DIRECTORA TÉCNICA
 LABORATORIO SERVICIO ARGENTINA

Debe tenerse precaución cuando se administre a pacientes que consuman cantidades considerables de alcohol o que estén tratados con medicamentos asociados con riesgo de daño hepático

NIÑOS Y ADOLESCENTES:

La Agomelatina no se recomienda en el tratamiento de depresión en pacientes menores de 24 años dado que la seguridad y la eficacia no han sido establecidas en este grupo etario. En las pruebas clínicas entre niños y adolescentes tratados con otros antidepresivos, los comportamientos relacionados con suicidio (el intento de suicidio y los pensamientos suicidas), la hostilidad (predominantemente la agresión, el comportamiento desafiante y la cólera) fueron observados más frecuentemente comparados con los tratados con placebo.

EMBARAZO

No utilizar en mujeres embarazadas dado que a la fecha no se dispone de datos clínicos de embarazadas expuestas a Agomelatina. Estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario / fetal, parto o desarrollo pos natal. Se debe prescribir con precaución a mujeres embarazadas.

LACTANCIA

No utilizar durante el periodo de lactancia. Se desconoce si la Agomelatina es excretada en la leche humana. La Agomelatina y sus metabolitos son excretado en la leche de ratas tratadas durante la lactancia. Los efectos potenciales de la Agomelatina en el lactante no han sido establecidos. Si el tratamiento con Agomelatina se considera necesario, el amamantamiento debe ser discontinuado.

EFFECTOS SOBRE LA PROLONGACIÓN DEL QT:

Las modificaciones del trazado ECG de la Agomelatina fueron muy similares a las del placebo (18.1% frente a 23.5% respectivamente). Ninguno de los cinco casos de prolongación del QT descritos con la Agomelatina sobre la base de los trazados CG habituales se consideró clínicamente relevante. Se efectuó un estudio especial con voluntarios sanos de ambos sexos tratados con 100 mg y 200 mg de Agomelatina frente a un placebo. No hubo cambios relevantes en los trazados ECG. Las medidas de QTc no revelaron ningún signo importante de prolongación. Este dato, junto con la ausencia de cualquier signo de prolongación de QT en los estudios con animales, indica que la Agomelatina no induce trastornos del ritmo.

EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la la capacidad para conducir y utilizar máquinas, **considerando que el mareo y la somnolencia son reacciones adversas frecuentes**, los pacientes deben ser advertidos sobre su capacidad para conducir un automóvil o manejar maquinaria.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS

Interacciones potenciales que afectan a la gomelatina:

DR. MARÍA MARTHA BARRAVECCHIA DE BELLÓ
M.P. 2637
DIRECTORA TÉCNICA
LABORATORIO SERRA ARGENTINA



La Agomelatina es metabolizada principalmente por el citocromo P450 1A2 (CYP 1A2) (90 %) y por el CYP 2C9/19 (10 %). Los medicamentos que interactúan con estas isoenzimas pueden disminuir o pueden aumentar la biodisponibilidad de la Agomelatina.

La Fluvoxamina, un inhibidor potente de CYP 1A2 y moderado del CYP 2C9, inhibe notablemente el metabolismo de la Agomelatina, dando como resultado un gran incremento de la concentración de la misma. En consecuencia está contraindicada la administración de Agomelatina con inhibidores potentes del citocromo P1A2 (por ejemplo fluvoxamina- ciprofloxacina).

Asociación de agomelatina con estrógenos (inhibidores moderados del CYP1A2) produce que aumente varias veces la exposición a agomelatina. Aunque no se observó en los 800 pacientes tratados ningún indicio de seguridad. Debe tenerse precaución al prescribir agomelatina junto con otros inhibidores moderados del CYP1A2 (ej. propranolol, grepofloxacino, enoxacino)

POSIBILIDAD DE QUE LA AGOMELATINA AFECTE A OTROS MEDICAMENTOS:

La Agomelatina no induce o inhibe las isoenzimas del CYP 450. Por consiguiente, no modifica la concentración de los medicamentos metabolizados por CYP 450.

Medicamentos con alta unión a proteínas plasmáticas:

En drogas con alta unión a proteínas plasmáticas, la Agomelatina no modifica las concentraciones de droga libre ni viceversa.

En los estudios clínicos, no se halló evidencia de interacciones clínicas o cinéticas con productos medicinales comúnmente prescritos concomitantes con Agomelatina. Estos productos medicinales incluyen: los tranquilizantes /hipnóticos, principalmente benzodiazepinas; litio; paroxetina; fluconazol; teofilina; paracetamol; analgésicos no esteroideos e inhibidores de la bomba de protones.

Alcohol:

Al igual que con todos los antidepresivos, no se aconseja la combinación de Agomelatina con Alcohol.

TERAPIA ELECTROCONVULSIVA (ECT):

No existen estudios clínicos que establezcan el riesgo o beneficio de utilizar en forma combinada la terapia electroconvulsiva y Agomelatina.

REACCIONES ADVERSAS

La Agomelatina ha sido estudiada en ensayos clínicos que incluyeron más de 3900 pacientes deprimidos.

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.

Los Efectos adversos reportados por al menos un 1 % de los pacientes en estudios doble ciego controlados, contra placebo de 24 semanas de duración. Se detallan a continuación en la tabla

Sistema	Corporal Agomelatina 25/50mg	[%] Placebo
Efectos Adversos	N=511	N=406
<u>Sistema Nervioso</u>		
Cefalea	8,2 %	6,9 %
Insomnio,	2,4 %	0,5 %
Mareos	1,2 %	1,0 %
Infecciones		

DR. MARÍA MARTHA BARRAVERCHEN DE LOS RÍOS
 M.A. (P. 32)
 DIRECTORA TÉCNICA
 LABORATORIO SERVICIOS ARGENTINA

19231



Influenza	2,5 %	3,4 %
Nasofaringitis	2,2 %	2,7 %
Sinusitis	1,4 %	0,0 %
Sistema Gastrointestinal		
Diarrea	1,6 %	1,0 %
Náuseas	1,6 %	0,7 %
Dispepsia	1,4 %	1,5 %
Dolor Abdominal Superior	1,2 %	0,5 %
Constipación	1,2 %	0,5 %
Psiquiátricos		
Ansiedad	1,4 %	0,2 %
Musculoesqueléticos		
Dolor de Espalda	2,7 %	2,0 %

Otras observadas

Frecuentemente : migraña, cansancio, hiperhidrosis

Poco frecuente : parestesia, visión borrosa, eczema , rash

Raramente : hepatitis

De frecuencia desconocida pensamiento o comportamiento suicida

Hallazgos de laboratorio:

Incrementos (> 3 veces el límite superior del rango normal) en TGO y TGP fueron reportados en un 0,3% para TGO y en un 0,5% para TGP en pacientes tratados con Agomelatina 25 mg, con la dosis de 50 mg se encontraron en un 0,9% para TGO y 1,2% para TGP

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

En ratones, ratas y monos los efectos sedativos fueron observados después de la administración simple y repetida de altas dosis.

En roedores, se observó una inducción marcada de la isoenzima CYP 2B y moderada de la CYP 1A y CYP 3A, desde dosis de 125 mg/kg/día, mientras que en monos la inducción fue leve para CYP 2B y 3A (con una dosis de 375mg/kg/día). No se observó hepatotoxicidad en roedores ni en monos.

La Agomelatina atraviesa la placenta y pasa a los fetos de ratas embarazadas.

Los estudios de reproducción en la rata y el conejo no demostraron efectos sobre la fertilidad, desarrollo embrio-fetal y desarrollo pre y pos natal.

Una batería de ensayos de genotoxicidad estándar in vitro e in vivo no mostraron potencialidad mutagénica ni clastogénica de la Agomelatina.

En estudios de carcinogénesis, la Agomelatina indujo un incremento en la incidencia de tumores hepáticos en la rata y el ratón, a dosis al menos 110 veces más altas que las terapéuticas. Este efecto está relacionado con mecanismos no genotóxicos (inducción enzimática) específicos de roedores y no relevantes en humanos. A altas dosis (60 veces la dosis terapéutica) se observó un aumento en la frecuencia de fibroadenomas benignos en ratas, pero dentro de los rangos de los controles.

Los estudios de seguridad farmacológica no mostraron efectos de la Agomelatina en la corriente hERG o en los potenciales de acción de células de Purkinje de perros. La Agomelatina no manifestó propiedades proconvulsivas en dosis intraperitoneales de hasta 128 mg/kg en ratones y ratas.

SOBREDOSIS

En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar inmediatamente a su médico o al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, Tel. (011) 4658-7777/4654-6648 - Hospital de Niños Gutierrez, Tel. (011) 4962-2247 - Hospital Pedro de Elizalde, Tel. (011) 4300-2115 e informar el estado del paciente.

Dra. INI. MARTHA BARRAVECCHIA DE...
M.P. 7637
DIRECTORA TÉCNICA
LABORATORIO SERUM ARGENTINA

19231



La experiencia con sobredosis es limitada. Durante el desarrollo clínico, hubo algunos informes de sobredosis de Agomelatina tomada sola (hasta 450 mg) o en combinación con otro medicamento psicotrópico (hasta 525 mg). Los signos y los síntomas de sobredosis fueron limitados e incluyeron somnolencia y epigastralgia.

No se conocen antídotos específicos para la Agomelatina. El manejo de una sobredosis debe consistir en el tratamiento de los síntomas clínicos y monitoreo de rutina. Se recomienda el seguimiento médico en un ambiente especializado.

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:

El médico tratante le informará al paciente los riesgos, sus síntomas y su tratamiento, así como las situaciones predisponentes.

Este medicamento le ha sido prescrito sólo para su problema médico actual, no lo recomiende a otras personas, siga las instrucciones y ante cualquier duda consulte a su médico.

PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14, 28 y 56 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 N°: 54863

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie - Francia

Importador:

SERVIER ARGENTINA S.A.

Av. Belgrano 1480 (1093) Capital Federal

Acondicionado en La Paz 1151 Martínez -Prov. de Bs. As.

Directora Técnica: Dra. A. M. Barravecchia - (Farmacéutica)

DR. A. M. MARTHA BARRAVECCHIA
M.P. 7637
DIRECTORA TÉCNICA
LABORATORIO SERVIER ARGENTINA

Versión 8 de julio 2009