



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

DISPOSICIÓN N° 4739

BUENOS AIRES, 23 JUL 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-021463-11-4 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3° del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de



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

DISPOSICIÓN N° **4739**

Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que por Expediente N° 1-47-7303-13-1 la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. presentó un Plan de Gestión de Riesgo que deberá ser aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la

Mh



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

DISPOSICIÓN N° 4739

especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto 1490/92 y del Decreto 425/10.

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial LC 2296 y nombre/s genérico/s AGOMELATINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite N° 1.2.1, por LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízase los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndese, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III



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

DISPOSICIÓN N° 4739

de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4° - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°...", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5° - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente, y presentar el Plan de Gestión de Riesgo aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 6° - Establécese que la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. deberá cumplir el Plan de Gestión de Riesgo, el cual deberá ser aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 7°- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTICULO 8° - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3° será por



DISPOSICIÓN N° 4739

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

cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 9º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II, y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N°: 1-0047-0000-021463-11-4

DISPOSICIÓN N°: **4739**


Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT N°: **4739**

Nombre comercial: LC 2296

Nombre/s genérico/s: AGOMELATINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: BOYACA 237, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LC 2296.

Clasificación ATC: N06AX22.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento del trastorno depresivo mayor (según DSM IV).

Concentración/es: 25 mg de AGOMELATINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

5
A
H



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

Genérico/s: AGOMELATINA 25 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.300 mg, LACTOSA 67.950 mg, TALCO 1.470 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO 10.400 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.660 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.070 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 0.650 mg, POVIDONA K 30 5.200 mg, BIOXIDO DE TITANIO 1.530 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 1.270 mg, ALMIDON DE MAIZ 19.500 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC/PVDC/AL

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 28, 30, 56, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LAS DOS ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 28, 30, 56, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LAS DOS ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR FRESCO Y SECO; TEMPERATURA AMBIENTE HASTA: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **4739**

Dr. OTTO A. ORSINGHER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.



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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE
DISPOSICIÓN ANMAT N° **4739**

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.

4739



DECRETO Nº 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93
RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92
ARTICULO 3º - INCISO d) PROYECTO DE PROSPECTO
PROYECTO DE PROSPECTO
LC 2296
AGOMELATINA, 25,000 mg
Comprimidos recubiertos
Venta Bajo Receta Archivada
Industria Argentina

Fórmula

Cada comprimido recubierto x 25 mg. contiene:

AGOMELATINA	25,000 mg
<i>Excipientes</i>	
Lactosa	67,950 mg
Almidon de maíz	19,500 mg
Almidon glicolato sódico	10,400 mg
Povidona K-30	5,200 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,650 mg
Estearato de magnesio	1,300 mg
Bióxido de titanio	1,530 mg
Talco	1,470 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E -15	1,270 mg
Oxido de hierro amarillo	0,070 mg
Polietilenglicol 6000	0,660 mg

Acción Terapéutica: antidepresivo.

Indicaciones: tratamiento del trastorno depresivo mayor (según DSM IV).

Farmacovigilancia: LC 2296 se encuentra incluido en Plan de Gestión de Riesgo.

Se debe tener precaución cuando se prescriba agomelatina a pacientes con factores de riesgo de daño hepático como obesidad/sobrepeso/esteatosis hepática no alcohólica, consumo considerable de alcohol o medicamentos relacionados con daño hepático. Esta información debe aparecer también en el prospecto.

Acción Farmacológica

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 44.137

Grupo fármaco terapéutico: antidepresivo.

Código ATC: N06AX22

Agomelatina es un agonista melatoninérgico (Receptores MT1 y MT2) y antagonista 5-HT2C.

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

La agomelatina resincroniza los ciclos circadianos en modelos animales de ciclo circadiano alterado.

Incrementa la liberación de noradrenalina y dopamina, especialmente en la corteza frontal, y no modifica 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 de stress y ansiedad.

En humanos tuvo un efecto positivo sobre los ritmos biológicos alterados; mejoró el tiempo de conciliación del sueño y moduló la disminución de la temperatura corporal y el aumento de melatonina.

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 con 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 terapéuticas, la concentración de agomelatina se incrementa proporcionalmente con la dosis.

A altas dosis, se produce saturación del efecto de primer paso.

La ingesta alimenticia, sea rica en grasa o no, no modifica ni la biodisponibilidad, ni la tasa de absorción.

Distribución

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

El volumen de distribución es de aproximadamente es 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

La farmacocinética de la agomelatina no se modifica en pacientes con compromiso renal severo.

En un estudio específico que involucró a pacientes cirróticos con insuficiencia hepática crónica suave (de tipo Chil-Pugh A) o moderada (de tipo Chil-Pugh B), la concentración con dosis de 25 mg de agomelatina se vio incrementada en relación con voluntarios pareados (edad, peso y hábito de fumar) sin insuficiencia hepática.

Posología y Modo de administración: 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.

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 pueden tomarse con las comidas, o alejado de las mismas.

Pacientes de edad avanzada: no se requiere ajuste de dosis.

Pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada: dosis máxima, 25 mg/día.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 41.037

Discontinuación de tratamiento: no se 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.

Contraindicaciones: hipersensibilidad a la sustancia activa o a sus excipientes. Insuficiencia hepática severa. Uso concomitante de potentes inhibidores de la isoenzima CYP 1A2 (por ejemplo: fluvoxamina-ciprofloxacina)

Advertencias y Precauciones

La presente especialidad medicinal se encuentra incluida dentro de un Plan de Farmacovigilancia evaluado por la ANMAT.

Control de la función hepática

Se han notificado casos de daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática, aumento de las enzimas hepáticas que sobrepasaban en 10 veces el rango superior normal, hepatitis e ictericia en pacientes tratados con agomelatina en el período post comercialización. La mayoría de ellos aparecieron durante los primeros meses de tratamiento. El patrón de afectación del hígado fue predominantemente hepatocelular. Cuando se interrumpió el tratamiento con agomelatina en estos pacientes las transaminasas séricas volvieron generalmente a los valores normales. Se deben realizar pruebas de función hepática en todos los pacientes al inicio del tratamiento, y luego periódicamente tras tres semanas, seis semanas (final de la fase aguda), doce y veinticuatro semanas (final de la fase de mantenimiento) y posteriormente cuando esté clínicamente indicado. Cuando se aumente la dosis, deben realizarse nuevamente las pruebas de función hepática con la misma periodicidad que al inicio del tratamiento. Todo 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 supera tres veces el límite superior normal y las pruebas de función hepática deben entonces realizarse periódicamente hasta que las transaminasas séricas recuperen su valor normal. Si se presentan signos o síntomas de un posible daño hepático (tales como orinas oscuras, heces claras, piel/ojos amarillos, dolor en la parte superior derecha del vientre, fatiga

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

repentina, inexplicable y prolongada), el tratamiento con agomelatina debe interrumpirse inmediatamente.

Se debe tener precaución cuando se administre agomelatina a pacientes con las transaminasas elevadas antes del tratamiento (por encima del límite superior normal y hasta tres veces el límite superior normal).

Se debe tener precaución cuando se prescriba agomelatina a pacientes con factores de riesgo de daño hepático como por ejemplo obesidad/sobrepeso/esteatosis hepática no alcohólica, diabetes, consumo considerable de alcohol, o medicamentos concomitantes asociados con riesgo de daño hepático.

Uso en pacientes de edad avanzada

Existe poca información sobre el uso de agomelatina en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años de edad) con depresión mayor, por lo cual 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 maníacos.

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 aparición 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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037



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 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 dosis 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 LC 2296 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 hepática

No debería ser utilizado si presentan enfermedad hepática, que resulte en deterioro de la función hepática.

Enzimas hepáticas incrementadas: se han comunicado raros casos de incremento en las enzimas hepáticas (> 3 veces el límite superior del rango normal) agomelatina debe usarse con precaución en pacientes tratados con drogas asociadas a daño hepático.

Interacciones medicamentosas

Interacciones potenciales que afecten a la agomelatina

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.837

4739



La agomelatina es metabolizada principalmente por el citocromo P450 1A2 (CYP 1A2) (90%) y por el CYP2C9/19 (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.

Consecuentemente está contraindicada la coadministración de agomelatina con inhibidores potentes del citocromo P1A2 (por ejemplo fluvoxamina-ciprofloxacina).

Potencialidad de la agomelatina para afectar a otros productos medicinales: la agomelatina no induce ni inhibe las isoenzimas del CYP 450. Por consiguiente, no modifica la concentración de drogas metabolizadas por CYP 450.

Productos medicinales 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.

Otros productos medicinales: en los estudios clínicos, no se halló evidencia de interacciones clínicas o cinéticas con productos medicinales comúnmente prescritos 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.

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 daño directo o indirecto sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo pos natal. Debe prescribirse con precaución en mujeres embarazadas.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

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 excretados 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.

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.

Efecto 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.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

No se han realizado estudios sobre los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas, sin embargo, dado que el vértigo es un efecto adverso común, los pacientes deben ser advertidos sobre su habilidad para conducir un automóvil o manejar maquinaria.

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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

4739



pacientes en estudio doble ciego controlados contra placebo de 24 semanas de duración.

Se detallan a continuación en la tabla

Sistema Corporal Efectos adversos	Agomelatina 25/50 mg (%) N = 511	Placebo (%) N = 406
Sistema Nervioso		
Cefalea	8,2%	6,9%
Insomnio	2,4%	0,5%
Mareos	1,2%	1,0%
Infecciones		
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%
Musculo-esqueléticos		
Dolor de espalda	2,7%	2,0%

Hallazgos de laboratorio

Incrementos (> 3 veces el límite superior del rango normal) en TGO y TGP fueron comunicados 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 375 mg/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 embrionario y desarrollo pre y pos natal.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 44-037

4739



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.

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

No se conocen antidotos específicos para la agomelatina. El manejo de una sobredosis será sintomático y debe incluir monitoreo de rutina. Se recomienda el seguimiento médico en un ambiente especializado.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247.

Opcionalmente otros Centros de Intoxicaciones.

Presentación: envases con 10, 14, 28, 30, 56, 60, 500 y 1.000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos para Uso Hospitalario Exclusivo.

Fecha de última revisión: ././..

Forma de conservación

- Conservar en lugar fresco y seco a temperatura inferior a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici – Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

4739



Certificado N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Airés

A handwritten signature or mark on the right side of the page.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

rab

4739



DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO e) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

LC 2296

AGOMELATINA, 25,000 mg

Comprimidos recubiertos

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 10 comprimidos recubiertos.

Fórmula

Cada comprimido recubierto x 25 mg. contiene:

AGOMELATINA	25,000 mg
<i>Excipientes</i>	
Lactosa	67,950 mg
Almidon de maíz	19,500 mg
Almidon glicolato sódico	10,400 mg
Povidona K-30	5,200 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,650 mg
Estearato de magnesio	1,300 mg
Bióxido de titanio	1,530 mg
Talco	1,470 mg
Hidroxipropilmetilcelulosa E -15	1,270 mg
Oxido de hierro amarillo	0,070 mg
Polietilenglicol 6000	0,660 mg

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación

- Conservar en lugar fresco y seco a temperatura inferior a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

4739



Precio de venta: \$

Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 14, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 41157

rab

4739



DECRETO N° 150/92 y su modificatoria DECRETO 177/93

RESOLUCION CONJUNTA 470/92 y 268/92

ARTICULO 3° - INCISO c) PROYECTO DE ROTULO

PROYECTO DE ROTULO

LC 2296

AGOMELATINA, 25,000 mg

Comprimidos recubiertos

Fecha de vencimiento:

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Contenido: 500 comprimidos recubiertos.

Fórmula:

Cada comprimido recubierto x 25 mg. contiene:

AGOMELATINA	25,000 mg
<i>Excipientes</i>	
Lactosa	67,950 mg
Almidon de maíz	19,500 mg
Almidon glicolato sódico	10,400 mg
Povidona K-30	5,200 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,650 mg
Estearato de magnesio	1,300 mg
Bióxido de titanio	1,530 mg
Talco	1,470 mg
Hidroxipropilmetilcetulosa E-15	1,270 mg
Oxido de hierro amarillo	0,070 mg
Polietilenglicol 6000	0,660 mg

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

Posología: ver prospecto interno.

Forma de conservación

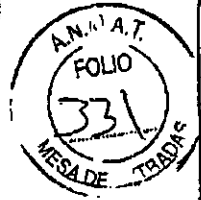
- Conservar en lugar fresco y seco a temperatura inferior a 30°C.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

Dirección Técnica: Dr. Luis M. Radici - Farmacéutico.

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.
LABORATORIOS CASASCO S.A. C.A.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.031

4739



Certificado N°

Lote N°

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Buenos Aires

Nota: el mismo rótulo llevará el envase con 1.000 comprimidos recubiertos.

USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

rab



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-021463-11-4

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 4739, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1. , por LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: LC 2296

Nombre/s genérico/s: AGOMELATINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: BOYACA 237, CIUDAD AUTONOMA DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: LC 2296.

Clasificación ATC: N06AX22.

Indicación/es autorizada/s: Tratamiento del trastorno depresivo mayor (según



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

Concentración/es: 25 mg de AGOMELATINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AGOMELATINA 25 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.300 mg, LACTOSA 67.950 mg, TALCO 1.470 mg, ALMIDON GLICOLATO SODICO 10.400 mg, POLIETILENGLICOL 6000 0.660 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.070 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLIDAL 0.650 mg, POVIDONA K 30 5.200 mg, BIOXIDO DE TITANIO 1.530 mg, HIDROXIPROPILMETILCELULOSA E-15 1.270 mg, ALMIDON DE MAIZ 19.500 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético

Vía/s de administración: ORAL

Envase/s Primario/s: BLISTER PVC/PVDC/AL

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 28, 30, 56, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LAS DOS ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 28, 30, 56, 60, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LAS DOS ULTIMAS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida Útil: 24 meses

Forma de conservación: CONSERVAR EN LUGAR FRESCO Y SECO; TEMPERATURA AMBIENTE HASTA: 30 °C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.



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

Se extiende a LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C. el Certificado N°
57211, en la Ciudad de Buenos Aires, a los ____ días del mes de
23 JUL 2013 de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de
la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°:

4739

Dr. OTTO A. ORSINGER
SUB-INTERVENTOR
A.N.M.A.T.