



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

**DISPOSICIÓN N° 3278**

BUENOS AIRES, 03 JUN 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-017396-11-1 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones DR. LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I. 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 Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los



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

## DISPOSICIÓN N° 3278

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 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 la firma DR, LAZAR Y CIA. presentó un Plan de Gestión de Riesgo que deberá ser aprobado por el Departamento de Farmacovigilancia de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la 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;



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

**DISPOSICIÓN N° 3278**

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 AGOMELATINA LAZAR 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 DR. LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse 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 de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - 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 5º - Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá



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

**DISPOSICIÓN N° 3278**

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 6º - Establécese que la firma DR. LAZAR Y CIA S.A.Q. E I. 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 7º - En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas 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 8º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por 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°:1-0047-0000-017396-11-1

DISPOSICIÓN N°: **3278**

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°: **3278**

Nombre comercial: AGOMELATINA LAZAR

Nombre/s genérico/s: AGOMELATINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: AV. VELEZ SARFIELD 5855, CARAPACHAY, PROVINCIA  
DE BUENOS AIRES.

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

5. Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: AGOMELATINA LAZAR.

Clasificación ATC: N06AX22.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR  
(SEGÚN DSM IV) EN ADULTOS.

Concentración/es: 25 mg DE AGOMELATINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AGOMELATINA 25 mg.



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

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.80 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.45 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.08 mg, POVIDONA K 30 2.25 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 4.50 mg, ALMIDON DE MAIZ 38.40 mg, LACTOSA MONOHIDRATO CD 77.6 MG, HPMC LAY AQ 5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 28, 56, 100 Y 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta ENVASES CONTENIENDO 14, 28, 56, 100 Y 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA DESDE 15°C HASTA 30°C

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN N°: **3 2 7 8**

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 II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S  
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE  
DISPOSICIÓN ANMAT Nº **3278**

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



**PROYECTO DE PROSPECTO Y/O INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

**AGOMELATINA LAZAR®**  
**AGOMELATINA 25 mg**  
Comprimidos recubiertos  
Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

**FORMULA:**

Cada comprimido recubierto contiene:

Agomelatina	25,00 mg
Lactosa monohidrato CD	77,60 mg
Almidón de maíz	38,40 mg
Povidona K30	2,25 mg
Almidón glicolato de sodio	4,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,45 mg
Estearato de magnesio	1,80 mg
HPMC Lay AQ	5,00 mg
Oxido de hierro amarillo	0,08 mg

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antidepresivo.

**INDICACIONES**

Tratamiento del trastorno depresivo mayor (según DSM IV) en adultos.

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

Grupo fármaco terapéutico: Antidepresivo. Código ATC: N06AX22

La Agomelatina es un agonista melatoninérgico (Receptores MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub>) y antagonista 5-HT<sub>2c</sub>.

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

La Agomelatina resincroniza los ciclos circadianos en modelos animales con alteración del mismo. 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 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.

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
**Química e Industrial**

**DANIELA A. CASAS**  
**FARMACÉUTICA**  
**DIRECTORA TÉCNICA**



**FARMACOCINÉTICA**

**Absorción y Biodisponibilidad.**

La 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, pero la fracción libre se duplica en la insuficiencia hepática.

**Biotransformación:**

Después de la administración oral, la Agomelatina es rápidamente metabolizada, principalmente por la isoenzima hepática CYP1A2. 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 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, de no haber una mejora clínica, la dosis puede incrementarse hasta su dosis máxima de 50 mg en una toma única, antes de acostarse.

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
**Química e Industrial**

**DANIELA A. CASAS**  
**FARMACÉUTICA**  
**DIRECTORA TÉCNICA**

**Dr. LAZAR & Cía. S. A.**

La medicación antidepressiva debería ser continuada por al menos 6 meses para asegurar la remisión total de los síntomas. La continuación del tratamiento con AGOMELATINA LAZAR 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 CYP1A2 (por ejemplo: fluvoxamina-ciprofloxacina).

**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO****Control de la función hepática:**

Se han notificado casos de daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática, 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 (ver sección 4.8). 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 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 tres semanas, 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. 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. 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 se presentan síntomas o signos 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), el tratamiento con Agomelatina debe interrumpirse inmediatamente.

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
Química e Industrial

**DANIELA A. CASAS**  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA



Se debe tener precaución cuando se administre Agomelatina a pacientes con las transaminasas elevadas antes del tratamiento (> al límite superior del rango normal y  $\leq 3$  veces el límite superior del rango 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 población pediátrica:**

Agomelatina Lazar no está recomendado en el tratamiento de la depresión en pacientes menores de 18 años de edad debido a que en este grupo de edad no se ha establecido la seguridad y eficacia de la 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.

**Uso en pacientes de edad avanzada con demencia:**

Agomelatina Lazar 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 la Agomelatina en estos pacientes.

**Trastorno bipolar/manía/Hipomanía:**

Valdoxan se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, manía o hipomanía y se suspenderá 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.

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.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.  
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA



## Dr. LAZAR & Cía. S. A.

### **Asociación con inhibidores del CYP1A2:**

La asociación con inhibidores potentes del CYP1A2 está contraindicada. Debe tenerse precaución al prescribir Agomelatina Lazar con inhibidores moderados del CYP1A2 (ej. propranolol, grepafloxacino, enoxacino), ya que puede producirse un aumento de la exposición a agomelatina.

### **Intolerancia a lactosa:**

Agomelatina Lazar contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp (insuficiencia observada en ciertas poblaciones de Laponia), o malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

### **Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción**

#### *Posibles interacciones que afectan a la agomelatina:*

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 Valdoxan junto con inhibidores potentes del CYP1A2 (ej. fluvoxamina, ciprofloxacino).

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. La rifampicina, un inductor de los tres citocromos implicados en el metabolismo de la agomelatina puede disminuir la biodisponibilidad de la agomelatina.

Fumar induce al CYP1A2 y se ha demostrado que disminuye la biodisponibilidad de la agomelatina, especialmente en fumadores severos ( $\geq 15$  cigarrillos/día).

#### *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 el otro 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.

#### **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 Valdoxan en la población diana: benzodiazepinas, litio, paroxetina, fluconazol y teofilina.

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
**Química e Industrial**

**DANIELA A. CASAS**  
**FARMACÉUTICA**  
**DIRECTORA TÉCNICA**



**Alcohol:**

No es aconsejable la combinación de Agomelatina y alcohol.

**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.

**Población pediátrica**

Los estudios de interacciones se han realizado sólo en adultos.

**Fertilidad, embarazo y lactancia**

**Fertilidad**

En los estudios sobre la función reproductora en la rata y en el conejo no se mostraron efectos de la agomelatina sobre la fertilidad.

**Embarazo**

En los estudios sobre la función reproductora en la rata y en el conejo no se mostraron efectos de la agomelatina sobre el desarrollo embrifetal y desarrollo pre y postnatal.

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 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**

No se conoce 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.

**Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas**

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.

**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.

Dr. LAZAR y Cia. S.A.  
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA



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.

Las reacciones adversas están incluidas a continuación usando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  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:**

Frecuentes: cefalea, mareo, somnolencia, insomnio, migraña

Poco frecuentes: parestesia

**Trastornos psiquiátricos:**

Frecuentes: ansiedad

Poco frecuentes: agitación y síntomas relacionados\* (como irritabilidad e inquietud), agresión\*, pesadillas\*, sueños anormales\*

Raras:

-manía/hipomanía\*. Estos síntomas también pueden ser debidos a la enfermedad subyacente

-alucinaciones\*

Frecuencia no conocida:

pensamientos o comportamiento suicida.

**Trastornos oculares:**

Poco frecuentes: visión borrosa

**Trastornos gastrointestinales:**

Frecuentes: náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, vómitos\*

**Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:**

Frecuentes: hiperhidrosis

Poco frecuentes: eczema, prurito\*

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 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

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
**Química e Industrial**

**DANIELA A. CASAS**  
**FARMACÉUTICA**  
**DIRECTORA TÉCNICA**



al día de agomelatina y en 2,5% de los pacientes con 50 mg al día de agomelatina vs. 0,6% con placebo).

Raras: hepatitis, gamma glutamiltransferasa elevada\* (GGT) (>3 veces el límite superior del rango normal), fosfatasa alcalina elevada\* (>3 veces el límite superior del rango normal), insuficiencia hepática\*, ictericia\*.

*Exploraciones complementarias*

Raras: aumento de peso\*, pérdida de peso\*.

\* Frecuencia de los acontecimientos adversos detectados por notificación espontánea estimada a partir de los ensayos clínicos

**DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD**

Se observaron efectos sedantes en ratones, ratas y monos, que habían recibido dosis altas tanto en dosis única como repetida.

En roedores, se observó una marcada inducción del CYP2B y una inducción moderada de CYP1A y de CYP3A a partir de 125 mg/kg/día mientras que en monos la inducción fue pequeña para CYP2B y para CYP3A a la dosis de 375 mg/kg/día. No se observó hepatotoxicidad en roedores ni en monos en los estudios de toxicidad a dosis repetidas.

La agomelatina pasa a la placenta y a los fetos de las ratas preñadas.

En los estudios sobre la función reproductora en la rata y en el conejo no se mostraron efectos de la agomelatina sobre la fertilidad, desarrollo embrionario y desarrollo pre y postnatal.

Una batería de estudios de genotoxicidad estándar in vitro e in vivo concluye que la agomelatina no presenta potencial mutagénico o clastogénico.

En los estudios de carcinogenicidad la agomelatina inducía un aumento en la incidencia de tumores hepáticos en la rata y el ratón, a una dosis al menos 110 veces más alta que la dosis terapéutica. Los tumores de hígado están más probablemente relacionados con la inducción de enzimas específicos de roedores. La frecuencia de fibroadenomas mamarios benignos observados en la rata aumentó con altas exposiciones (60 veces la exposición a la dosis terapéutica) pero se mantiene en el rango de los controles.

Los estudios de seguridad farmacológica no mostraron un efecto de agomelatina sobre la corriente hERG (human Ether à-go-go Related Gene) o sobre el potencial de acción de las células de Purkinje en el perro. La agomelatina no mostró propiedades proconvulsivantes a dosis intraperitoneales de hasta 128 mg/kg en ratones y ratas.

**SOBREDOSIFICACION**

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.

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

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
**Química e Industrial**

**DANIELA A. CASAS**  
**FARMACÉUTICA**  
**DIRECTORA TÉCNICA**

3278



## Dr. LAZAR & Cía. S. A.

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.

### PRESENTACIONES

Envases conteniendo 14, 28, 56, 100 y 500 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso exclusivo hospitalario.

### CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30° C.

**"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"**

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: .....

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.  
Av. Vélez Sársfield 5855 B1606 ARI Carapachay  
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Fecha revisión del prospecto:....

Dr. LAZAR y Cía. S.A.  
Química e Industrial

DANIELA A. CASAS  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA



## 9. PROYECTO DE RÓTULOS

**AGOMELATINA LAZAR®**  
**AGOMELATINA 25 mg**  
Comprimidos recubiertos  
Venta bajo receta archivada  
Industria Argentina

### CONTENIDO:

14 comprimidos recubiertos.

### FORMULA:

Cada comprimido recubierto contiene:

Agomelatina	25,00 mg
Lactosa monohidrato CD	77,60 mg
Almidón de maíz	38,40 mg
Povidona K30	2,25 mg
Almidón glicolato de sodio	4,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,45 mg
Estearato de magnesio	1,80 mg
HPMC Lay AQ	5,00 mg
Oxido de hierro amarillo	0,08 mg

### POSOLÓGIA

Ver prospecto adjunto.

### CONSERVACIÓN:

Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30° C.

**"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"**

### MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: .....

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.  
Av. Vélez Sársfield 5855 B1606 ARI Carapachay  
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Lote:..... Vence:.....

### NOTA:

El mismo texto acompañará a los envases 28 y 56 comprimidos recubiertos.

Dr. LAZAR y Cía. S.A.  
Química e Industrial

  
DANIELA A. CASAS  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA

  
DR. EDUARDO FERNÁNDEZ  
GERENTE

  
ELENA RUT ZIFFER  
APODERADA



**AGOMELATINA LAZAR®**  
**AGOMELATINA 25 mg**  
Comprimidos recubiertos  
Venta bajo receta archlvada  
Industria Argentina

**CONTENIDO:**  
100 comprimidos recubiertos.

**FORMULA:**  
Cada comprimido recubierto contiene:

Agomelatina	25,00 mg
Lactosa monohidrato CD	77,60 mg
Almidón de maíz	38,40 mg
Povidona K30	2,25 mg
Almidón glicolato de sodio	4,50 mg
Dióxido de silicio coloidal	0,45 mg
Estearato de magnesio	1,80 mg
HPMC Lay AQ	5,00 mg
Oxido de hierro amarillo	0,08 mg

**POSOLÓGIA**  
Ver prospecto adjunto.

**CONSERVACIÓN:**  
Conservar en su envase original a temperatura no mayor de 30° C.

**"Este medicamento debe ser usado bajo prescripción y vigilancia médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica"**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS**

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud.  
Certificado N°: .....

Dr. LAZAR y Cía. S.A.Q. e I.  
Av. Vélez Sársfield 5855 B1606 ARI Carapachay  
Directora Técnica: Daniela A. Casas, Farmacéutica y Bioquímica.

Lote:..... Vence:.....

**NOTA:**  
El mismo texto acompañará a los envases 500 comprimidos recubiertos.

**Dr. LAZAR y Cía. S.A.**  
**Química e Industrial**

  
**DANIELA A. CASAS**  
FARMACÉUTICA  
DIRECTORA TÉCNICA

  
**DR. EDUARDO BERNÁNDEZ**  
GERENTE

  
**ELENA RUT ZIFFER**  
APODERADA



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

ANEXO III

CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-017396-11-1

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº 3278, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1., por DR.LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: AGOMELATINA LAZAR

Nombre/s genérico/s: AGOMELATINA

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: AV. VELEZ SARFIELD 5855, CARAPACHAY, PROVINCIA DE BUENOS AIRES.

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

Forma farmacéutica: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS.

Nombre Comercial: AGOMELATINA LAZAR.

Clasificación ATC: N06AX22.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (SEGÚN DSM IV) EN ADULTOS.



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

Concentración/es: 25 mg DE AGOMELATINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AGOMELATINA 25 mg.

Excipientes: ESTEARATO DE MAGNESIO 1.80 mg, DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0.45 mg, OXIDO DE HIERRO AMARILLO 0.08 mg, POVIDONA K 30 2.25 mg, ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 4.50 mg, ALMIDON DE MAIZ 38.40 mg, LACTOSA MONOHIDRATO CD 77.6 MG, HPMC LAY AQ 5 mg.

Origen del producto: Sintético o Semisintético.

Vía/s de administración: ORAL.

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

Presentación: ENVASES CONTENIENDO 14, 28, 56, 100 Y 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Contenido por unidad de venta ENVASES CONTENIENDO 14, 28, 56, 100 Y 500 COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, SIENDO LOS DOS ÚLTIMOS PARA USO HOSPITALARIO EXCLUSIVO.

Período de vida Útil: 24 meses.

Forma de conservación: TEMPERATURA DESDE 15°C HASTA 30°C

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a DR. LAZAR Y CIA. S.A.Q. E I. el Certificado N° **57157**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los \_\_\_\_\_ días del mes de **03 JUN 2013** de \_\_\_\_\_, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **3278**  
-9-

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