DISPOSICIÓN Nº 1843

BUENOS AIRES, 25 MAR 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000654-14-1 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., en representación de la firma LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE (FRANCIA), solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VALDOXAN / AGOMELATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AGOMELATINA 25 mg, aprobada por Certificado Nº 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 y Circular Nº 4/13.

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

Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

Que a fojas 118 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 1271/13.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada VALDOXAN / AGOMELATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AGOMELATINA 25 mg, aprobada por Certificado Nº 54.863 y Disposición Nº 0194/09, propiedad de la firma SERVIER ARGENTINA S.A., en representación de la firma LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE (FRANCIA), cuyos textos constan de fojas 44 a 82, para los prospectos y de fojas 84 a 98, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 0194/09 los prospectos autorizados por las fojas 44 a 56 y la información para el paciente autorizada por las fojas 84 a 88, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

ARTICULO 3º. - 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 Nº 54.863 en los términos de la Disposición ANMAT Nº 6077/97.

ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente disposición conjuntamente con los prospectos, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE Nº 1-0047-0000-000654-14-1

DISPOSICIÓN Nº 1 843

js

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición Nº 1.843 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 54.863 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SERVIER ARGENTINA S.A., en representación de la firma 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, AGOMELATINA 25 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 0194/09.-

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

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 7228/13.-	Prospectos de fs. 44 a 82, corresponde desglosar de fs. 44 a 56. Información para el paciente de fs. 84 a 98, corresponde desglosar de fs. 84 a 88.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SERVIER ARGENTINA S.A., en representación de la firma LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE (FRANCIA), Titular del Certificado de Autorización Nº 54.863 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....25 MAR 2014.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-000654-14-1

DISPOSICIÓN Nº 1843

Dr. OTTO A. ORSINGHER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

js

Información para el paciente 1843

A.N.M.A.T. FOLIO 0000084 MESA DE ENTRADA

VALDOXAN®
AGOMELATINA 25 mg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada
Industria Francesa

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto contiene:
Agomelatina 25 mg
Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona (K 30), glicolato sódico de almidón tipo A, ácido esteárico, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, hipromelosa, óxido de hierro amarillo (E 172), glicerol, macrogol 6000, dióxido de titanio (E 171).

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a tomar el medicamento, porque contiene información importante para usted.
- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Este medicamento se le ha recetado solamente a usted y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarles.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

Contenido del prospecto:

1. Qué es Valdoxan y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de tomar Valdoxan
3. Cómo tomar Valdoxan
4. Posibles efectos adversos
5 Conservación de Valdoxan
6. Información adicional

1. Qué es Valdoxan y para qué se utiliza

Valdoxan contiene el principio activo agomelatina. Agomelatina pertenece a un grupo de medicamentos llamados antidepresivos y le ha sido recetado para tratar su depresión. Valdoxan se utiliza en adultos.

La depresión es una alteración continuada del estado de ánimo que interfiere con la vida diaria. Los síntomas de la depresión varían de una persona a otra, pero suelen consistir en una profunda tristeza, sentimientos de inutilidad, pérdida de interés por las aficiones, alteraciones del sueño, sensación de lentitud, sensación de ansiedad y cambios de peso. Los beneficios esperados de Valdoxan son reducir y eliminar gradualmente los síntomas relacionados con su depresión.

2. Qué necesita saber antes de empezar a tomar Valdoxan

No tome Valdoxan
- si es alérgico a la agomelatina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento (ver composición).
- si su hígado no funciona adecuadamente (insuficiencia hepática).
- si está tomando fluvoxamina (otro medicamento utilizado en el tratamiento de la depresión) o ciprofloxacina (un antibiótico).

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

Advertencias y precauciones

Puede haber motivos por los que Valdoxan no resulte adecuado para usted:

- Si tiene trastorno bipolar, ha experimentado o desarrolla síntomas maníacos (periodo de gran excitabilidad y exaltación anormal de las emociones) informe a su médico antes de empezar a tomar este medicamento o antes de continuar tomándolo (ver también "Posibles efectos adversos").
- Si está tomando medicamentos que se sabe que afectan al hígado, pida consejo a su médico sobre estos medicamentos.
- Si tiene obesidad o sobrepeso, pida consejo a su médico.
- Si es diabético, pida consejo a su médico.
- Si tiene los niveles de enzimas hepáticas aumentados antes del tratamiento, su médico decidirá si Valdoxan es apropiado para usted.
- Si padece demencia, su médico realizará una evaluación individual para decidir si es apropiado para usted tomar Valdoxan.

Durante su tratamiento con Valdoxan:

Reacciones adversas hepáticas potencialmente graves:

- Algunos pacientes pueden experimentar aumentos de los niveles en sangre de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con Valdoxan. Por tanto, su médico le pedirá análisis para comprobar que su hígado funciona adecuadamente, al inicio del tratamiento y, después, periódicamente durante el tratamiento. En función de los resultados de estos análisis el médico decidirá si debe continuar tomando Valdoxan o no (ver también *"Cómo tomar Valdoxan")*
- Si desarrolla alguno de estos signos y síntomas de problema hepático: oscurecimiento inusual de la orina, heces de color claro, piel/ojos amarillos, dolor en la parte superior derecha del vientre, fatiga inusual (especialmente asociada con otros síntomas antes mencionados), deje de tomar Valdoxan inmediatamente y pida consejo urgente de un médico y dígale que está tomando este medicamento.

El efecto de Valdoxan no está documentado en pacientes a partir de 75 años. Valdoxan por tanto no se debe utilizar en estos pacientes.

Pensamientos de suicidio y empeoramiento de su depresión

Si se encuentra deprimido, puede en ocasiones tener pensamientos de autolesión o de suicidio. Estos pensamientos pueden verse incrementados al principio del tratamiento con antidepresivos, puesto que todos estos medicamentos tardan un tiempo en ejercer su efecto, normalmente unas dos semanas pero a veces más tiempo.

Es más probable que tenga pensamientos de este tipo:

- si ha tenido previamente pensamientos de autolesión o de suicidio.
- si es un adulto joven. Existe información procedente de ensayos clínicos, que ha mostrado un riesgo aumentado de comportamiento suicida en adultos jóvenes (menores de 25 años) que padecen un trastorno psiquiátrico y que están siendo tratados con antidepresivos.

Contacte con su médico o diríjase directamente al hospital en el momento que tenga cualquier pensamiento de autolesión o de suicidio.

Puede ser útil que le comente a un pariente o amigo cercano que se encuentra deprimido y pedirles que lean este prospecto. Puede pedirles que le digan si notan que su depresión está empeorando, o si están preocupados por cambios en su comportamiento.

Niños y adolescentes

Valdoxan no está dirigido al uso en niños y adolescentes (menores de 18 años).

Uso de Valdoxan con otros medicamentos

Informe a su médico si está utilizando o ha utilizado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

1 843 000086 FOLIO MESA DE ENTRADAS

No debe tomar Valdoxan junto con ciertos medicamentos (ver también *"No tome Valdoxan"*): fluvoxamina (otro medicamento utilizado en el tratamiento de la depresión) y ciprofloxacina (un antibiótico) ya que pueden modificar la dosis prevista de agomelatina en su sangre.
Asegurese de informar a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos: propranolol (un betabloqueante utilizado en el tratamiento de la hipertensión), grepafloxacina y enoxacina (antibióticos) y si fuma más de 15 cigarrillos/día.

Toma de Valdoxan con alcohol
No es aconsejable beber alcohol mientras esté siendo tratado con Valdoxan.

Embarazo
Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedar embarazada, consulte a su médico antes de utilizar este medicamento.

Lactancia
Consulte con su médico si está amamantando a su hijo o tiene intención de hacerlo ya que si toma Valdoxan debe interrumpir la lactancia.
Consulte a su médico antes de utilizar cualquier medicamento.

Conducción y uso de máquinas
Puede sentir mareos o somnolencia que podrían afectar a su capacidad para conducir o usar maquinaria. Debe estar seguro de que su reacción es normal antes de conducir o usar maquinaria.

Valdoxan contiene lactosa
Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar Valdoxan.

3. Cómo tomar Valdoxan

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico.

La dosis recomendada de Valdoxan es de un comprimido (25 mg) antes de acostarse. En algunos casos, su médico puede prescribirle una dosis mayor (50 mg), es decir, dos comprimidos que deben tomarse juntos antes de acostarse.

En la mayoría de las personas con depresión, Valdoxan empieza a actuar sobre los síntomas de la depresión dentro del plazo de dos semanas desde el inicio del tratamiento. Su médico puede continuar prescribiéndole Valdoxan cuando se sienta mejor para prevenir que la depresión vuelva a aparecer.
Su depresión debe ser tratada durante un periodo suficiente de al menos 6 meses para asegurar que ya no tiene síntomas. No deje de tomar su medicamento sin consultar con su médico incluso si se siente mejor.

Valdoxan es para administración oral. Debe tragar su comprimido con la ayuda de un vaso de agua. Puede tomar Valdoxan con o sin alimentos.

Control de la función hepática:
Su médico le pedirá análisis para comprobar que su hígado está funcionando adecuadamente al inicio del tratamiento y, después, periódicamente durante el tratamiento, normalmente después de 3 semanas, 6 semanas, 12 semanas y 24 semanas. Si su médico aumenta la dosis a 50 mg, se deben realizar análisis en el momento del aumento de dosis y, después, periódicamente durante el tratamiento,

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

normalmente después de 3 semanas, 6 semanas, 12 semanas y 24 semanas. Posteriormente, los análisis se realizarán si el médico lo considera necesario.
No debe utilizar Valdoxan si su hígado no funciona adecuadamente.

Si tiene problemas con sus riñones, su médico realizará una evaluación individual para decidir si es seguro que tome Valdoxan.

Si toma más Valdoxan del que debiera
Si ha tomado más comprimidos de Valdoxan de los que debiera, o si por ejemplo un niño ha tomado el medicamento por accidente, contacte inmediatamente a su médico.
La experiencia de sobredosis con Valdoxan es limitada, pero los síntomas comunicados incluyen dolor en la parte superior del estómago, somnolencia, cansancio, agitación, ansiedad, tensión, mareo, cianosis o malestar general.

Si olvidó tomar Valdoxan
No tome una dosis doble para compensar las dosis olvidadas. Simplemente tome la siguiente dosis a la hora habitual.

Si interrumpe el tratamiento con Valdoxan
Debe preguntar a su médico antes de interrumpir el tratamiento con este medicamento.
Si piensa que el efecto de Valdoxan es demasiado fuerte o demasiado leve, consulte a su médico

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico.

4. Posibles efectos adversos
Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La mayoría de efectos adversos son leves o moderados. Normalmente aparecen en las dos primeras semanas del tratamiento y son normalmente pasajeros.

Estos efectos adversos incluyen:
- Efectos adversos frecuentes (puede afectar a 1 de cada 10 personas): mareo, somnolencia, dificultad para dormir (insomnio), migraña, dolor de cabeza, náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, sudoración excesiva (hiperhidrosis), dolor de espalda, cansancio, ansiedad, aumento de los niveles de las enzimas hepáticas en la sangre, vómitos.
- Efectos adversos poco frecuentes (puede afectar a 1 de cada 100 personas): hormigueo en los dedos de las manos y de los pies (parestesia), visión borrosa, síndrome de piernas inquietas (un trastorno que se caracteriza por una necesidad irresistible de mover las piernas), pitidos en los oídos, eczema, prurito, urticaria, agitación, irritabilidad, inquietud, comportamiento agresivo, pesadillas, sueños anormales.
- Efectos adversos raros (puede afectar a 1 de cada 1000 personas): erupción cutánea grave (rash eritematoso), edema de la cara (hinchazón) y angioedema (hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta que puede causar dificultad al respirar o al tragar), hepatitis, coloración amarilla de la piel o del blanco de los ojos (ictericia), insuficiencia hepática*, manía/hipomanía (ver también "Advertencias y precauciones"), alucinaciones, aumento de peso, pérdida de peso.
- Otros posibles efectos adversos:
  Frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles): pensamientos o comportamiento suicidas.

* Se notificó un número reducido de casos que derivaron en trasplante de hígado o fallecimiento.

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14783
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

FOLIO
1 843
DE ENTRADAS

Notificación de supuestas reacciones adversas:
Informe a su médico si observa cualquier efecto adverso, incluso si el efecto adverso no aparece mencionado en este prospecto.
Al señalar los efectos adversos, contribuirá a proporcionar más información sobre la seguridad del medicamento.

5. Conservación de Valdoxan

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.
Conservar en su envase original a temperatura no mayor a 30° C.
No debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

6. Información adicional

Aspecto de Valdoxan y contenido del envase
Los comprimidos recubiertos con película de Valdoxan 25 mg son oblongos, de color amarillo-anaranjado, con el logotipo de la compañía grabado en azul en una de sus caras.

PRESENTACIONES
Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº: 54.863
Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie - Francia
Importador:
SERVIER ARGENTINA S.A.
Av. Libertador 5926- 8°piso (C1428ARP) C.A.B.A.
Directora Técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

1843

A.N.M.A.T. FOLIO 44 MESA DE ENTRADAS

PROYECTO DE PROSPECTO

VALDOXAN®
AGOMELATINA 25 mg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada
Industria Francesa

COMPOSICIÓN
Cada comprimido recubierto contiene:
Agomelatina 25 mg
Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona (K 30), glicolato sódico de almidón tipo A, ácido esteárico, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, hipromelosa, óxido de hierro amarillo (E 172), glicerol, macrogol 6000, dióxido de titanio (E 171).

ACCIÓN TERAPÉUTICA
Antidepresivo.

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA
Grupo fármaco terapéutico: Antidepresivo.
Código ATC: N06AX22.

Mecanismo de acción
La Agomelatina es un agonista melatoninérgico (receptores MT_1 y MT_2) y un antagonista de 5-HT_{2C}. En los estudios de unión se señala que la Agomelatina carece de efectos sobre la captación de monoaminas y no posee afinidad por los receptores adrenérgicos α o β, histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos y benzodiazepínicos.
La Agomelatina resincroniza los ritmos circadianos en modelos animales de alteración del ritmo circadiano.
La Agomelatina aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina, específicamente en la corteza frontal, y no tiene influencia en los niveles extracelulares de serotonina.

Efectos farmacodinámicos
Ha demostrado que ejerce un efecto antidepresivo en modelos animales de depresión (prueba de la indefensión aprendida, prueba de desesperanza, estrés crónico leve) así como en modelos con desincronización del ritmo circadiano o relacionados con el estrés y la ansiedad.
En humanos, Valdoxan tiene efectos positivos sobre el cambio de fase; induce un adelanto de la fase del sueño, una disminución de la temperatura corporal y liberación de melatonina.

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 0045 MESA DE ENTRADAS

Eficacia clínica y seguridad

La eficacia y la seguridad en los episodios de depresión mayor se han estudiado en un programa clínico en el que se incluyeron 7.900 pacientes tratados con Valdoxan.

Se han realizado diez ensayos clínicos controlados con placebo para evaluar la eficacia a corto plazo de Valdoxan en el trastorno depresivo mayor en adultos, con dosis fijas y/o ajuste ascendente de la dosis. Al final del tratamiento (más de 6 u 8 semanas), se observó una eficacia significativa de 25-50 mg de Agomelatina en 6 de los 10 estudios a corto plazo doble ciego y controlados con placebo. La variable principal fue el cambio en la puntuación de la escala HAMD-17 en relación al valor basal. La Agomelatina no se diferenció del placebo en dos estudios en los que el control activo paroxetina o fluoxetina mostraron sensibilidad en el ensayo. Agomelatina no fue comparada directamente con paroxetina y fluoxetina ya que estos comparadores fueron añadidos para asegurar la sensibilidad de los estudios. En otros dos estudios, no fue posible extraer ninguna conclusión ya que los controles activos, paroxetina o fluoxetina, no se diferenciaron del placebo.

Sin embargo, en estos estudios no estaba permitido aumentar la dosis inicial de agomelatina, paroxetina o fluoxetina incluso si la respuesta no era adecuada.

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

Estadísticamente, las tasas de respuesta resultaron significativamente mayores con Valdoxan en comparación con placebo.

Se ha demostrado superioridad (2 estudios) y no-inferioridad (4 estudios) en seis de siete ensayos de eficacia en poblaciones heterogéneas de pacientes adultos deprimidos versus ISRS/IRSN (sertralina, escitalopram, fluoxetina, venlafaxina o duloxetina). La eficacia antidepresiva se evaluó como variable principal o secundaria utilizando la escala HAMD-17.

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

Valdoxan no altera la atención diurna ni la memoria en voluntarios sanos. En pacientes con depresión, el tratamiento con 25 mg de Agomelatina aumentó la fase lenta del sueño sin modificar la cantidad ni la latencia del sueño REM (Movimiento rápido de los ojos). También indujo una mejora del tiempo hasta la conciliación del sueño y un adelanto en la observación de la frecuencia cardíaca mínima. Desde la primera semana del tratamiento, la conciliación y

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 046 MESA DE ENTRADAS

la calidad del sueño mejoraron significativamente sin embotamiento diurno según evaluaron los propios pacientes.
En un estudio comparativo y específico sobre disfunción sexual con pacientes con depresión que habían remitido, hubo una tendencia numérica (no estadísticamente significativa) hacia una menor aparición de síntomas de disfunción sexual con Valdoxan que con Venlafaxina en la escala "Sex Effects" (SEXFX) para las puntuaciones del deseo y el orgasmo.
El análisis conjunto de estudios utilizando la Escala de Experiencia Sexual de Arizona (ASEX) mostró que Valdoxan no estaba asociado con disfunción sexual. En voluntarios sanos Valdoxan mantuvo inalterada la función sexual en comparación con paroxetina.
Valdoxan no presentó efectos sobre la frecuencia cardiaca y la presión sanguínea en los ensayos 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 ningún síndrome de discontinuación después de la interrupción abrupta del tratamiento.
Valdoxan no tiene potencial de adicción según se ha medido en estudios con voluntarios sanos en una escala analógica visual específica o por la lista de comprobación de 49 puntos del Inventario Central de Investigación de Adicciones (ARCI).
Un estudio controlado con placebo de 8 semanas con agomelatina 25-50 mg/día en pacientes deprimidos de edad avanzada (≥ 65 años, N=222, de los cuales 151 tratados con agomelatina) demostró una diferencia estadísticamente significativa de 2.67 puntos en la puntuación total de la escala HAM-D, la variable principal. El análisis de los resultados mostró que la tasa de respondedores fue favorable a agomelatina. No se observó mejoría en pacientes de edad muy avanzada (≥ 75 años, N=69, de los cuales 48 tratados con agomelatina). La tolerancia a agomelatina en pacientes de edad avanzada fue comparable a la observada en los adultos más jóvenes.

Farmacocinetica

Absorción y biodisponibilidad:

La Agomelatina se absorbe bien y rápidamente (≥80%) luego de su administración oral. La biodisponibilidad absoluta es baja (<5% para la dosis terapéutica por vía oral) y la variabilidad interindividual es sustancial.
La biodisponibilidad aumenta en mujeres en comparación con los hombres. La biodisponibilidad aumenta por la coadministración de anticonceptivos orales y disminuye por el tabaco.
El pico de concentración plasmática se alcanza entre 1 y 2 horas tras su administración.
En el intervalo posológico terapéutico, la exposición sistémica a la Agomelatina aumenta de manera proporcional a la dosis. Con las dosis superiores, se observa una saturación del efecto de primer paso.
La ingesta de alimentos (comida normal o rica en grasas) no modifica la biodisponibilidad ni la velocidad de absorción. La variabilidad aumenta con comidas ricas en grasas.

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

FOLIO
MESA DE ENTRADAS

Distribución:
El volumen de distribución en equilibrio es de aproximadamente 35 l y la unión a las proteínas plasmáticas es del 95%, independientemente de la concentración, y no se modifica con la edad ni en pacientes con insuficiencia renal, pero la fracción libre es el doble en pacientes con insuficiencia hepática.
Biotransformación:
La Agomelatina se metaboliza rápidamente, después de su administración oral, principalmente mediante la isoenzima hepática CYP 1A2; las isoenzimas CYP2C9 y CYP2C19 también están implicadas pero con una menor contribución.
Los principales metabolitos, la Agomelatina hidroxilada y desmetilada, carecen de actividad, se conjugan enseguida y se eliminan por la orina.
Eliminación:
La eliminación es rápida, la semivida media plasmática varía entre 1 y 2 horas y el aclaramiento es alto (aprox. 1.100 ml/min) y esencialmente metabólico.
La excreción es principalmente urinaria (80%) en forma de metabolitos, mientras la excreción en orina del compuesto inalterado es insignificante.
La cinética no se modifica después de la administración repetida.

Poblaciones de riesgo:
Insuficiencia renal: No se ha observado una modificación relevante de los parámetros farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal grave (n=8, dosis única de 25 mg), pero debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave ya que sólo se dispone de datos clínicos limitados en estos pacientes (ver Advertencias y precauciones de empleo).
Insuficiencia hepática: En un estudio específico que incluía pacientes cirróticos con insuficiencia hepática crónica leve (tipo A de Child-Pugh) o moderada (tipo B de Child-Pugh), la exposición a 25 mg de Agomelatina aumentó de forma sustancial (70 veces y 140 veces, respectivamente), en comparación con los voluntarios agrupados (por edad, peso y tabaquismo) sin insuficiencia hepática (ver Contraindicaciones y Advertencias y precauciones de empleo).
Pacientes de edad avanzada: En un estudio farmacocinético en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años), se mostró que a una dosis de 25 mg la AUC media y la Cmax media fueron aproximadamente 4 veces y 13 veces más altas en pacientes ≥ 75 años en comparación con pacientes < 75 años. El número total de pacientes que recibió 50 mg fue demasiado bajo para llegar a alguna conclusión. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Grupos étnicos: No hay datos sobre la influencia de la raza en la farmacocinética de Agomelatina.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN
Vía oral
Posología: según indicación médica.
Posología orientativa:
La dosis diaria recomendada es de un comprimido de 25 mg por vía oral antes de acostarse. Luego de dos semanas de tratamiento, si se requiere una

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

FOLIO 0048 MESA DE ENTRADAS

mejoría clínica, la dosis puede incrementarse hasta su dosis máxima de 50 mg en una toma única, antes de acostarse.
La decisión de aumentar la dosis debe valorarse teniendo en cuenta un mayor riesgo de elevación de transaminasas. Cualquier aumento de dosis a 50 mg debe realizarse tras una evaluación individual del beneficio/riesgo para cada paciente y con un estricto seguimiento de las pruebas de función hepática.

Duración del tratamiento:
La medicación antidepresiva debería ser continuada por al menos 6 meses para asegurar la remisión total de los síntomas. La continuación del tratamiento con Agomelatina queda a criterio del profesional médico tratante.
Interrupción del tratamiento
No es necesaria una disminución gradual de la dosis cuando se interrumpe el tratamiento.

Forma de administración: Los comprimidos pueden tomarse con las comidas o alejados de las mismas.

Poblaciones especiales:
Pacientes de edad avanzada: Se ha demostrado la eficacia y seguridad de agomelatina (25 a 50 mg/día) en pacientes deprimidos de edad avanzada (<75 años). No se han documentado efectos en pacientes ≥75 años. Por lo tanto, Agomelatina no debe utilizarse en pacientes de este grupo de edad. No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad.

Pacientes con insuficiencia renal:
No se ha observado una modificación relevante en los parámetros farmacocinéticos de agomelatina en pacientes con insuficiencia renal grave. Sin embargo, sólo se dispone de datos clínicos limitados sobre el uso de Valdoxan en pacientes con depresión con insuficiencia renal grave o moderada que presentan episodios de depresión mayor. Por tanto, debe tenerse precaución cuando se prescriba Valdoxan a estos pacientes (ver Advertencias y precauciones de empleo).

Insuficiencia hepática:
Valdoxan está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica:
No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de Valdoxan en niños desde 2 años en adelante para el tratamiento de episodios de depresión mayor. No se dispone de datos.No existe una recomendación de uso específica para Valdoxan en niños desde el nacimiento hasta los 2 años para el tratamiento de episodios de depresión mayor.

CONTRAINDICACIONES
Hipersensibilidad a la sustancia activa o a sus excipientes.
Insuficiencia hepática (cirrosis o enfermedad hepática activa) o valores de transaminasas que sobrepasen 3 veces el límite superior del rango normal.

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

A.N.M.A.T.
FOLIO
MESA DE ENTRADAS

Uso concomitante de potentes inhibidores de la isoenzima CYP 1A2 (por ejemplo: fluvoxamina, ciprofloxacina) (ver Advertencias y precauciones de empleo).

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

Control de la función hepática

Se han notificado casos de daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática (se notificaron, excepcionalmente, en pacientes con factores de riesgo hepático, un número reducido de casos con desenlace fatal o trasplante de hígado), aumentos de las enzimas hepáticas que sobrepasaban en 10 veces el rango superior normal, hepatitis e ictericia en pacientes tratados con Valdoxan en el periodo 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 Valdoxan 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), doce semanas 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 Valdoxan debe interrumpirse inmediatamente.

Se debe tener precaución cuando se administre Valdoxan a pacientes con las transaminasas elevadas antes del tratamiento (> al límite superior del rango normal y ≤ 3 veces el límite superior del rango normal).

Se debe tener precaución cuando se prescriba Valdoxan 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

Valdoxan 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 Valdoxan. En ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con otros antidepresivos, se han observado con mayor frecuencia comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14703
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 50 MESA DE ENTRADAS

suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamientos oposicionistas e ira) en comparación con aquellos tratados con placebo.

Pacientes de edad avanzada

No se han documentado efectos de agomelatina en pacientes ≥75 años, por tanto agomelatina no debe ser utilizada por pacientes de este grupo de edad .

Uso en pacientes de edad avanzada con demencia:

Agomelatina no debe utilizarse para el tratamiento de episodios depresivos mayores en pacientes de edad avanzada con demencia, debido a que aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de la Agomelatina en esos pacientes.

Trastorno Bipolar / Manía / Hipomanía:

La Agomelatina se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, manía o hipomanía y se suspenderá el tratamiento si el paciente desarrolla síntomas maníacos (ver Reacciones adversas).

Riesgo de suicidio:

El uso de antidepresivos con indicación aprobada por ensayos clínicos controlados en adultos con Trastorno Depresivo Mayor y otras condiciones psiquiátricas deberá establecerse en un marco terapéutico adecuado a cada paciente en particular. Esto incluye:

a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;

b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;

c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el Trastorno Depresivo Mayor como para otras indicaciones (psiquiátricas y no psiquiátricas) los siguientes síntomas: ansiedad, agitación, ataques de pánico, insomnio, irritabilidad, hostilidad (agresividad), impulsividad, acatisia, hipomanía y manía. Aunque la causalidad ante la aparición de estos síntomas y el empeoramiento de la depresión y/o la aparición de impulsos suicidas no ha sido establecida, existe la inquietud de que dichos síntomas puedan ser precursores de ideación suicida emergente.

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos como de la aparición de ideación suicida y reportarlos inmediatamente a los profesionales tratantes.

Dicho seguimiento debe incluir la observación diaria de los pacientes por sus familiares o quienes estén a cargo de sus cuidados.

Si se toma la decisión de discontinuar el tratamiento la medicación debe ser reducida lo más rápidamente posible, pero teniendo en cuenta el esquema indicado para cada principio activo, dado que en algunos casos la discontinuación abrupta puede asociarse con ciertos síntomas de retirada.

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.
Se sabe que los pacientes con antecedentes de episodios relacionados con suicidio o aquellos que presentan un grado significativo de pensamientos suicidas antes del comienzo del tratamiento, tienen mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben ser cuidadosamente vigilados 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.

Pacientes con insuficiencia renal:
No se ha observado una modificación relevante en los parámetros farmacocinéticos de Agomelatina en pacientes con insuficiencia renal grave.
Al disponer sólo de datos clínicos limitados sobre su uso en pacientes con insuficiencia renal grave o moderada, que presentan episodios de depresión mayor, Valdoxan debe ser utilizado con precaución en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática:
No debe ser utilizado en pacientes con insuficiencia hepática.

Asociación con inhibidores del CYP 1A2 (ver Interacciones medicamentosas y otras):
Debe tenerse precaución al prescribir Valdoxan con inhibidores moderados del CYP 1A2 (ej. propranolol, grepafloxacino, enoxacino), ya que puede producirse un aumento de la exposición a Agomelatina.

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

EMBARAZO
No hay datos o éstos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de agomelatina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario / fetal, parto o desarrollo post natal. Como medida de precaución no utilizar en mujeres embarazadas.

LACTANCIA

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

FOLIO
MESA DE ENTRADAS

Se desconoce si agomelatina y sus metabolitos se excretan en la leche humana. Los datos farmacodinámicos/toxicológicos disponibles en animales muestran que agomelatina y sus metabolitos se excretan en la leche. No se puede excluir el riesgo en recién nacidos/niños. Se debe decidir si interrumpir la lactancia o interrumpir el tratamiento con Valdoxan tras considerar el beneficio de la lactancia para el niño y el beneficio del tratamiento para la madre.

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.

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. Considerando que el mareo y la somnolencia son reacciones adversas frecuentes, los pacientes deben ser advertidos sobre su capacidad para conducir vehículos o manejar maquinaria.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS
Interacciones potenciales que afectan a la Agomelatina:
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).
La asociación de Agomelatina con estrógenos (inhibidores moderados del CYP 1A2) produce que aumente varias veces la exposición a Agomelatina. Aunque no se observó en los 800 pacientes tratados ningún indicio de falta seguridad, debe tenerse precaución al prescribir Agomelatina junto con otros inhibidores moderados del CYP 1A2 (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 CYP 1A2 y se ha demostrado que disminuye la biodisponibilidad de la agomelatina, especialmente en fumadores severos (>15 cigarrillos / día).

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 exposición a los medicamentos metabolizados por CYP 450.

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

S.N.M.E.T. FOLIO 053 MESA DE ENTRADAS

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.

Otros medicamentos:
En estudios clínicos de fase I no se encontró evidencia de interacción farmacocinética o farmacodinámica con medicamentos que podrían ser prescriptos de forma concomitante con Agomelatina, como benzodiazepinas, litio, paroxetina, fluconazol, teofilina.

Alcohol
No se aconseja la combinación de Agomelatina con alcohol.

Terapia Electroconvulsiva (TEC):
No hay experiencia sobre la utilización conjunta de Agomelatina y terapia electroconvulsiva. Los estudios en animales no muestran propiedades proconvulsivas (ver Datos Preclínicos de Seguridad), por lo que parece poco probable que se deriven secuelas clínicas de la utilización de esta terapia durante la administración de Agomelatina.

REACCIONES ADVERSAS
La Agomelatina ha sido estudiada en ensayos clínicos que incluyeron más de 7.900 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.
Las reacciones adversas están incluidas a continuación usando la siguiente convención: muy frecuentes (≥1/10); frecuentes (≥1/100 a <1/10); poco frecuentes (≥1/1.000 a <1/100); raras (≥1/10.000 a <1/1.000); muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las frecuencias no se han corregido respecto al placebo.

Trastornos del sistema nervioso:
Frecuentes: cefalea, mareo, somnolencia, insomnio, migraña.
Poco frecuentes: parestesia, síndrome de la pierna inquieta*

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 (ver Advertencias y precauciones de empleo).
- alucinaciones*.
Frecuencia no conocida: pensamientos o comportamiento suicida (ver Advertencias y precauciones de empleo).

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 0054 MESA DE ENTRADAS

Trastornos oculares:
Poco frecuentes: visión borrosa.

Trastornos del oído y del laberinto:
Poco frecuentes: Acúfenos*.
Trastornos gastrointestinales:
Frecuentes: náuseas, diarrea, constipación, dolor abdominal, vómitos*.

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:
Frecuentes: hiperhidrosis.
Poco frecuentes: eczema, prurito*, urticaria*
Raras: rash eritematoso, edema de cara y angioedema*.

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 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*(1), 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.

(1) se notificaron, excepcionalmente, en pacientes con factores de riesgo hepático, un número reducido de casos con desenlace fatal o trasplante de hígado.

Notificación de supuestas reacciones adversas
Informe a su médico si observa cualquier efecto adverso, incluso si el efecto adverso no aparece mencionado en este prospecto.
Al señalar los efectos adversos, contribuirá a proporcionar más información sobre la seguridad del medicamento.

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

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 0055 MESA DE ENTRADAS

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 atraviesa la placenta y pasa a los fetos de ratas preñadas.
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 concluye que la Agomelatina no presenta potencial mutagénico o clastogénico.
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. Los tumores de hígado están más probablemente relacionados con la inducción de enzimas específicos de roedores. A altas dosis (60 veces la dosis terapéutica) se observó un aumento en la frecuencia de fibroadenomas mamarios 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.
No se observaron efectos de agomelatina en la función visual y reproductiva, ni en la conducta de animales jóvenes. Hubo pérdidas de peso leves no dosis dependiente relacionadas con las propiedades farmacológicas y algunos efectos menores en el aparato reproductor masculino sin ningún daño en las funciones reproductoras

SOBREDOSIS
En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar inmediatamente a su médico o al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, tel. 0800-333-0160 (011) 4658-7777 – Hospital de Niños Ricardo Gutierrez, tel. 0800-444-8694 (011) 4962-6666/2247 – Hospital Pedro de Elizalde, Tel. (011) 4300-2115 / (011) 4362-6063 e informar el estado del paciente.
Se dispone de experiencia limitada en relación con sobredosis de Agomelatina. Tras la experiencia de sobredosis con Agomelatina, se han notificado casos de epigastralgia, somnolencia, cansancio, agitación, ansiedad, tensión, mareo, cianosis o malestar general.
Un paciente que ingirió 2.450 mg de Agomelatina, se recuperó espontáneamente sin anomalías cardiovasculares ni biológicas. No se conocen antídotos específicos para Agomelatina. El manejo de la sobredosis debe consistir en el tratamiento de los síntomas clínicos y la supervisión rutinaria. Se recomienda seguimiento médico en un entorno especializado.

PRESENTACIONES
Envases conteniendo 14 y 28 comprimidos recubiertos.

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

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.

A.N.M.A.T. FOLIO 0056 MESA DE ENTRADAS

No debe utilizarse después de la fecha de vencimiento indicada en el envase.

MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.
Certificado Nº: 54.863
Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie - Francia
Importador:
SERVIER ARGENTINA S.A.
Av. Libertador 5926- 8°piso (C1428ARP) C.A.B.A.
Directora Técnica: Nayla Sabbatella - Farmacéutica.

Versión: Fecha de aprobación por ANMAT

Farm. NAYLA SABBATELLA
M.N. 14763
DIRECTORA TÉCNICA
SERVIER ARGENTINA S.A.