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

"2014 – Año de Homenaje al Almirante Guillermo Brown en el Bicentenario del Combate Naval de Montevideo"

DISPOSICIÓN Nº 3057

BUENOS AIRES, 14 MAY 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-000028-14-8 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada LC 2296 / AGOMELATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AGOMELATINA 25,000 mg, aprobada por Certificado Nº 57.211.

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 159 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 LC 2296 / AGOMELATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AGOMELATINA 25,000 mg, aprobada por Certificado Nº 57.211 y Disposición Nº 4739/13, propiedad de la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., cuyos textos constan de fojas 88 a 123, para los prospectos y de fojas 124 a 147, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT Nº 4739/13 los prospectos autorizados por las fojas 88 a 99 y la información para el paciente autorizada por las fojas 124 a 131, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.

DISPOSICIÓN Nº 3057

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 57.211 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 1-0047-0000-000028-14-8

DISPOSICIÓN Nº 3057

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 3057 a los efectos de su anexado en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal Nº 57.211 y de acuerdo a lo solicitado por la firma LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

Nombre comercial / Genérico/s: LC 2296 / AGOMELATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AGOMELATINA 25,000 mg.-

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal Nº 4739/13.-

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-021463-11-4.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos e información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 4739/13.-	Prospectos de fs. 88 a 123, corresponde desglosar de fs. 88 a 99. Información para el paciente de fs. 124 a 147, corresponde desglosar de fs. 124 a 131.-

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 LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C., Titular del Certificado de Autorización Nº 57.211 en la Ciudad de Buenos Aires, a los días.....14 MAY 2014.....,del mes de.....

Expediente Nº 1-0047-0000-000028-14-8

DISPOSICIÓN Nº 3057

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

Js

3057 ORIGINAL

A.N.M.A.T. Refollado N° 124

A.N.M.A.T. FOLIO 124 MESA DE ENTRADAS

INFORMACION PARA EL PACIENTE

- CONSULTE A SU MÉDICO -

Lea esta información para el paciente antes de comenzar a tomar **LC 2296** y cada vez que repita la receta ya que puede haber nueva información. Esta información no reemplaza a su conversación con el médico sobre su enfermedad o su tratamiento.

¿Qué es* LC 2296 *para qué se usa?

LC 2296 contiene el principio activo agomelatina. Agomelatina pertenece a un grupo de medicamentos llamados antidepresivos y le ha sido recetado para tratar su depresión. **LC 2296** 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 **LC 2296** son reducir y eliminar gradualmente los síntomas relacionados con la depresión.

Antes de usar LC 2296

No use* LC 2296 *si

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

***Tenga especial cuidado con* LC 2296**

Puede haber motivos por los que **LC 2296** 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,

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO

- 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 **LC 2296** es apropiado para usted,
- si padece demencia, su médico realizará una evaluación individual para decidir si es apropiado para usted tomar **LC 2296**.

Toma simultánea de otros medicamentos

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

No debe tomar **LC 2296** junto con ciertos medicamentos (ver también *"No tome* LC **2296***"* en la sección 2): fluvoxamina (otro medicamento utilizado en el tratamiento de la depresión) y ciprofloxacino (un antibiótico) ya que pueden modificar la dosis prevista de agomelatina en su sangre.

Asegúrese de informar a su médico si está tomando cualquiera de los siguientes medicamentos: propranolol (un betabloqueante utilizado en el tratamiento de la hipertensión), grepafloxacino y enoxacino (antibióticos) y si fuma más de 15 cigarrillos/día.

Embarazo

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

Lactancia

Consulte con su médico si está dando de mamar a su hijo o tiene intención de hacerlo ya que si toma **LC 2296** debe interrumpir la lactancia.

Consulte a su médico o farmacéutico antes de utilizar cualquier medicamento.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.027

ORIGINAL

3057

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

A.N.M.A.T. 126
Refollado N°

LC 2296 ***contiene lactosa***

Si su médico le ha indicado que padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar **LC 2296**.

¿Cómo tomar LC 2296?

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

La dosis recomendada de **LC 2296** 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 **LC 2296** 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 **LC 2296** 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.

LC 2296 es para administración oral. Debe tragar su comprimido con la ayuda de un vaso de agua. Puede tomar **LC 2296** 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, 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 **LC 2296** 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 **LC 2296**.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.027

ORIGINAL

3057

Si toma dosis de **LC 2296** *mayores de las que debiera*

Si ha tomado más comprimidos de **LC 2296** de los que debiera, o si por ejemplo un niño ha tomado el medicamento por accidente, contacte inmediatamente con su médico.

La experiencia de sobredosis con **LC 2296** es limitada, pero los síntomas comunicados incluyen dolor en la parte superior del estómago, somnolencia, cansancio, agitación, ansiedad, tensión, mareo, cianosis o malestar general.

Uso en niños y adolescentes

LC 2296 no está dirigido al uso en niños y adolescentes (menores de 18 años).

Uso en ancianos

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

Efectos sobre la capacidad de conducción de vehículos

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.

Toma conjunta de LC 2296 con alimentos o bebidas

No es aconsejable beber alcohol mientras esté siendo tratado con **LC 2296**.

Uso aprobado de LC 2296

Tratamiento del trastorno depresivo mayor (según DSM IV).

Si olvidó tomar **LC 2296**

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

El calendario impreso en el blíster que contiene los comprimidos le ayudará a recordar cuándo tomó por última vez un comprimido de **LC 2296**.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.0

ORIGINAL

3057

A.N.M.A.T. Refollado N° 128

A.N.M.A.T. FOLIO 128 MESA DE ENTRADAS

***Si interrumpe el tratamiento con* LC 2296**

Debe preguntar a su médico antes de interrumpir el tratamiento con este medicamento.

Si piensa que el efecto de LC 2296 es demasiado fuerte o demasiado leve, consulte a su médico o farmacéutico.

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

Efectos indeseables (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 (pueden afectar hasta 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 (pueden afectar hasta 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 (habones), agitación, irritabilidad, inquietud, comportamiento agresivo, pesadillas, sueños anormales.

-Efectos adversos raros (pueden afectar hasta 1 de cada 1.000 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" en la sección 2), 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.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. [illegible]

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

Reacciones adversas hepáticas potencialmente graves

- Algunos pacientes pueden experimentar aumentos de los niveles en sangre de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con LC 2296. 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 LC 2296 o no (ver también *"Cómo tomar* LC 2296*"* en la sección 3).

- 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 LC 2296 inmediatamente y pida consejo urgente de un médico y dígale que está tomando este medicamento.

El efecto de LC 2296 no está documentado en pacientes a partir de 75 años. LC 2296 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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACEUTICO
CO-DIRECTOR TECNICO
PROF

3057 ORIGINAL

A.N.M.A.T. Refollado N° 130

su depresión está empeorando, o si están preocupados por cambios en su comportamiento.

A.N.M.A.T. FOLIO 4 MESA DE ENTRADAS

¿Cómo conservar* LC 2296*?

Conservar en lugar fresco y seco, temperatura ambiente hasta 30ºC.

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el envase y blíster. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que no necesita. De esta forma ayudará a proteger el medio ambiente.

Presentación

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

Si Ud. se aplica dosis mayores de* LC 2296 *de las que debiera Inmediatamente

En caso de sobredosis, contacte inmediatamente con su médico o farmacéutico.,

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

Hospital A. Posadas: (0ll) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (0ll) 4962-6666/2247.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS Refollado N° 31

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la Página Web de la ANMAT

http://anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

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

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N° 57.211

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 - Ciudad Autónoma de Buenos Aires

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.057

ORIGINAL

3057

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

PROYECTO DE PROSPECTO

LC 2296

AGOMELATINA, 25 mg

Comprimidos recubiertos

Venta Bajo Receta Archivada

Industria Argentina

Fórmula

Cada comprimido recubierto x 25 mg. contiene:

AGOMELATINA	**25,000 mg**
Excipientes	
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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

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

A.N.M.A.T. FOLIO 89 MESA DE ENTRADAS

alcohólica, consumo considerable de alcohol o medicamentos relacionados con daño hepático. Esta información debe aparecer también en el prospecto.

Acción Farmacológica

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 benzodiacepinas.

La agomelantina 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 (≥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.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. FROE. 11.09

3057
ORIGINAL
A.N.M.A.T.
Refollado N° 90
FOLIO
MESA DE ENTRADAS

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

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 recomendada es de 25 mg una vez al día por vía oral antes de acostarse.

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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.07

A.N.M.A.T. 3057
Rotulado N° ORIGINAL
MESA DE ENTRADAS

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.

Se deben realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes: al inicio del tratamiento 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.

Duración del tratamiento

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

Interrupción del tratamiento

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

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

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

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 **LC 2296** en pacientes con depresión con insuficiencia renal grave o moderada que presentan episodios de depresión mayor. Por tanto, debe tenerse precaución cuando se prescriba **LC 2296** a estos pacientes.

Insuficiencia hepática

LC 2296 está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

Población pediátrica

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

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

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de agomelatina 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 agomelatina en niños desde el nacimiento hasta los 2 años para el tratamiento de episodios de depresión mayor.

Forma de administración: los comprimidos de **LC 2296** se pueden tomar con o sin alimentos.

Contraindicaciones: hipersensibilidad al principio activo o alguno de los excipientes incluidos en la fórmula. Insuficiencia hepática (es decir, cirrosis o enfermedad hepática activa) o valores de transaminasas que sobrepasen 3 veces el límite superior del rango normal. Uso concomitante de inhibidores potentes de CYP1A2 (ej. 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

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO

3105
A.N.M.A.T.
Refollado N° 93
ORIGINAL
A.N.M.A.T. FOLIO 103 MESA DE ENTRADAS

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 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

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

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

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.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11-

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.

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

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.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF.

3057
A.N.M.A.T.
ORIGINAL
A.N.M.A.T. FOLIO 95 MESA DE ENTRADAS

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 prescriptos con agomelatina. Estos productos medicinales incluyen: los tranquilizantes/hipnóticos, principalmente benzodiacepinas; litio; paroxetina; fluconazol; teofilina; paracetamol; analgésicos no esteroides 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.

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: LC 2296 no está recomendado en el tratamiento de la depresión en pacientes menores de 18 años de edad debido a que en este grupo de

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

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

3057 A.N.M.A.T. 96
ORIGINAL
A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

edad no se ha establecido la seguridad y eficacia de 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.

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

Se detallan a continuación en la tabla

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS
A.N.M.A.T.
Refollado N° 97

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 embriofetal y desarrollo pre y pos natal.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.

A.N.M.A.T.
Rotulado N° 3057
ORIGINAL
A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS

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.

Riesgos identificados recientemente: urticaria, edema facial y angioedema.

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 antídotos 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: (0ll) 4654-6648/4658-7777.

Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (0ll) 4962-6666/2247.

Optativamente 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: ../../..

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.
Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.037

3057

ORIGINAL

A.N.M.A.T. FOLIO MESA DE ENTRADAS A.N.M.A.T. Refollado N° 99

Forma de conservación

- Conservar en lugar fresco y seco, temperatura ambiente hasta 30ºC.
- Mantener alejado del alcance de los niños.

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

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD.

Certificado N° 57.211

Laboratorios CASASCO S.A.I.C.

Boyacá 237 Ciudad Autónoma de Buenos Aires

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

INES ADRIANA GARCIA
APODERADA

LABORATORIOS CASASCO S.A.I.C.

Dr. RICARDO FELIPE COSTANZO
FARMACÉUTICO
CO-DIRECTOR TÉCNICO
MAT. PROF. 11.017