

## DISPOSICIÓN N° 6345



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

BUENOS AIRES, 04 DE SEPTIEMBRE DE 2014.-

VISTO el Expediente N° 1-0047-0001-000058-14-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

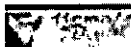
### CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma INVESTI FARMA S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será elaborada en la República Argentina.

Que de la mencionada especialidad medicinal existe un producto similar registrado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que la solicitud efectuada encuadra en el Artículo 3° del Decreto N° 150/92 (t.o. 1993).



## DISPOSICIÓN N° 6345



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

Que el INSTITUTO NACIONAL DE MEDICAMENTOS (INAME) emitió los informes técnicos pertinentes en los que constan los Datos Identificatorios Característicos aprobados por cada una de las referidas áreas para la especialidad medicinal cuya inscripción se solicita, los que se encuentran transcritos en el certificado que obra en el Anexo de la presente disposición.

Que asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo correspondientes.

Que la DIRECCIÓN GENERAL DE ASUNTOS JURÍDICOS ha tomado la intervención de su competencia.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal solicitada.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por los Decretos Nros. 1490/92 y 1271/13.

Por ello,

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

DISPONE:



## DISPOSICIÓN N° 6345



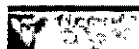
Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

ARTÍCULO 1º.- Autorízase a la firma INVESTI FARMA S.A. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial AGM y nombre/s genérico/s AGOMELATINA, la que será elaborada en la República Argentina según los Datos Identificatorios Característicos incluidos en el Certificado que, como Anexo, forma parte integrante de la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s que obran en los documentos denominados: INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE\_VERSION01.PDF - 21/03/2014 16:44:15, PROYECTO DE PROSPECTO\_VERSION01.PDF - 21/03/2014 16:44:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE PRIMARIO\_VERSION01.PDF - 21/03/2014 16:44:15, PROYECTO DE RÓTULO DE ENVASE SECUNDARIO\_VERSION01.PDF - 21/03/2014 16:44:15.

ARTÍCULO 3º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: "ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO N°", con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 4º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación



## DISPOSICIÓN N° 6345



Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT

técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTÍCULO 5°.- Establécese que la firma INVESTI FARMA S.A. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) que obra en el documento denominado PLAN DE GESTIÓN DE RIESGO\_VERSION01.PDF - 21/03/2014 16:44:15 aprobado.

ARTÍCULO 6°.- En caso de incumplimiento de la obligación prevista en el artículo precedente, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto autorizado por la presente disposición cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 7°.- La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 1° de la presente disposición será de cinco (5) años contados a partir de la fecha impresa en él.

ARTÍCULO 8°.- Regístrese. Inscríbese el nuevo producto en el Registro de Especialidades Medicinales. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, los proyectos de rótulos y prospectos y el Plan de Gestión de Riesgo (PGR) aprobados. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente. Cumplido, archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0001-000058-14-7



CHIALE Carlos  
Administrador  
Ministerio de  
ANMAT



## DISPOSICIÓN N° 6345



*Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
ANMAT*





## PROSPECTO: INFORMACIÓN PARA PACIENTES

AGM

AGOMELATINA

Comprimidos recubiertos

Vía oral

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

### ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO:

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede necesitar volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico o farmacéutico.
- Este medicamento le ha sido recetado solamente a usted y no debe dársele ni recomendárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas que usted, ya que puede perjudicarlas.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

### No use AGM:

Si es alérgico a la agomelatina o a cualquiera de los demás componentes de este medicamento.

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).

Embarazo: Si está embarazada, 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 dando de mamar a su hijo o tiene intención de hacerlo ya que si toma AGM debe interrumpir la lactancia.

Niños y adolescentes: AGM no debe utilizarse en niños y adolescentes menores de 18 años.

Antes de edad avanzada: AGM no debe ser usada en pacientes  $\geq 75$  años.



*Firma/*

*Dispositivo*  
**Advertencias y precauciones**

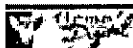
**SANTOLI Gustavo Gabriel**

**Apoderado** por motivos por los que AGM no resulte adecuado para usted:

**Investi Farma S.A.**

**96-94783830-7**

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.





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 AGM es apropiado para usted.

Si padece demencia, su médico realizará una evaluación individual para decidir si es apropiado para usted tomar AGM.

### **Otros medicamentos y AGM**

Informe a su médico si está tomando, ha tomado recientemente o podría tener que tomar cualquier otro medicamento.

No debe tomar AGM junto con ciertos medicamentos: fluvoxamina (otro medicamento utilizado en el tratamiento de la depresión) y ciprofloxacina (un antibiótico) ya que pueden modificar la cantidad 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), grepafloxacina y enoxacina (antibióticos) y si fuma más de 15 cigarrillos/día.

### **AGM contiene lactosa**

Si su médico le ha indicado que Usted padece una intolerancia a ciertos azúcares, consulte con él antes de tomar este medicamento.

### **Consumo de alcohol**

No es recomendable beber alcohol mientras esté siendo tratado con AGM.

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

## **USO APROPIADO DE ESTE MEDICAMENTO**

### **¿Qué es AGM y para qué se utiliza?**

AGM contiene un principio activo llamado agomelatina que pertenece a un grupo de medicamentos llamados antidepresivos y se utilizan para tratar la depresión. AGM se utiliza en adultos.

La depresión es una alteración 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 en el peso. Se espera que el tratamiento con AGM sea capaz de reducir y eliminar gradualmente los síntomas relacionados con su depresión.

### **Cómo usar AGM**

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico. Consulte a su médico o farmacéutico si tiene dudas.

La dosis recomendada de AGM 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 AGM comienza a actuar sobre los síntomas de la depresión dentro del plazo de dos semanas desde el inicio del tratamiento. Su médico puede continuar prescribiéndole AGM 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.

AGM es para administración oral. Debe tragar su comprimido con la ayuda de un vaso de agua. Puede tomar AGM con los alimentos o lejos de ellos.

#### *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.

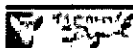
Posteriormente, los análisis se realizarán si el médico lo considera necesario. No debe utilizar AGM si su hígado no funciona adecuadamente.

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

No use más dosis que la que le indicó el médico.

### **Si tomó más AGM del que debiera**

Si usa más AGM del que le recomendaron o si alguien usa sus comprimidos accidentalmente, consulte con su médico inmediatamente o concurra al centro de urgencias más cercano con el







envase de AGM. Puede que necesite atención médica. La experiencia de sobredosis con agomelatina es limitada, pero los síntomas comunicados incluyen dolor en la parte superior del abdomen, somnolencia, cansancio, agitación, ansiedad, tensión, mareo, cianosis o malestar general.

#### **Si olvidó tomar AGM**

Si olvida tomar una dosis de AGM, no tome una dosis doble para compensar la dosis olvidada. Simplemente tome la siguiente dosis en el horario habitual.

#### **Si interrumpe el tratamiento con AGM**

No interrumpa el tratamiento con AGM sin consultar previamente con su médico. Si piensa que el efecto de AGM es demasiado fuerte o demasiado leve, consulte a su médico o farmacéutico.

#### **Cuánto tiempo debe continuar el tratamiento**

Continúe el tratamiento durante el tiempo que su médico le indique. Consulte a su médico si tiene dudas acerca de cuánto tiempo debe continuar el tratamiento.

#### **MODO DE CONSERVACIÓN**

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

No utilice este medicamento después de la fecha de vencimiento que aparece en el envase.

Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°.

Conservar los comprimidos en el envase original para protegerlos de la humedad y no extraerlos hasta el momento preciso antes de usar.

No utilice este medicamento si observa que el envase está dañado o deteriorado.

#### **EFFECTOS INDESEABLES**

Como sucede con todos los medicamentos, AGM puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran.

La mayoría de efectos adversos son leves o moderados. Generalmente 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), zumbidos en los oídos, eczema, prurito, urticaria, 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, alucinaciones, aumento de peso, pérdida de peso.

Otros posibles efectos adversos:

Frecuencia no conocida: pensamientos o comportamientos suicidas.

Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico o farmacéutico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

## **INFORMACION ADICIONAL**

### AGM Comprimidos recubiertos:

- Ingredientes Activos: Agomelatina 25,00 mg.

Ingredientes Inactivos: Almidón de maíz; Lactosa monohidrato c.s.p.; Dióxido de silicio coloidal; Almidón glicolato de sodio; Povidona; Estearato de magnesio; Ácido esteárico; Óxido de hierro amarillo; Polietilenglicol 6000; Hidroxipropilmetilcelulosa; Dióxido de titanio; Triacetina

## **RECORDATORIO**

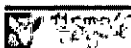
Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

## **PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA ESTE MEDICAMENTO**

### Reacciones adversas hepáticas potencialmente graves:

Algunos pacientes pueden experimentar aumentos de los niveles en sangre de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con AGM. Por lo tanto, su médico le pedirá análisis para comprobar que su hígado funciona adecuadamente al inicio del tratamiento y, después, periódicamente durante el tratamiento, a las 3; 6; 12 y 24 semanas. En función de los resultados de estos análisis el médico decidirá si debe continuar tomando AGM o no.

Si desarrolla alguno de estos signos y/o síntomas de problema hepático: oscurecimiento inusual





de la orina, heces de color claro, piel/ojos amarillos, dolor en la parte superior derecha del abdomen, fatiga inusual (especialmente asociada con otros síntomas antes mencionados), deje de tomar AGM inmediatamente y pida consejo urgente de un médico y dígame que está tomando este medicamento.

El efecto de AGM no está documentado en pacientes a partir de 75 años, 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.

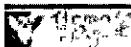
#### **Conducción de vehículos y uso de máquinas**

Puede sentir mareos o somnolencia que podrían afectar su capacidad para conducir o usar maquinarias. Debe estar seguro de que su reacción es normal antes de conducir o usar maquinaria.

#### **PRESENTACIÓN**

**AGM comprimidos recubiertos** Envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.

**Fecha de última revisión:** .../.../...





**"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"**

**MODO DE CONSERVACIÓN**

**Producto Medicinal. Mantener fuera del alcance de los niños.**

**Conservar en lugar seco a temperatura inferior a 30°C**

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

**<http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp> o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234**

**MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD**

**CERTIFICADO N°:**

**Directora Técnica: Viviana Silvia Rivas – Farmacéutica y Bioquímica**

**Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires**

**INVESTI FARMA S.A.**

**Lisandro de la Torre 2160, C1440ECW, Buenos Aires**

**Información al consumidor 04346-9910 / 0810-333-5431**

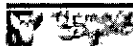


**CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT**

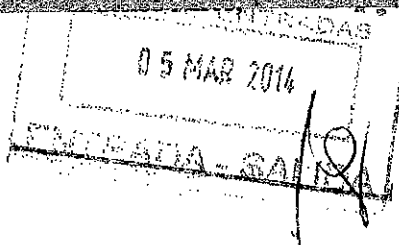


**firma  
Digital**

**RIVAS Viviana Silvia  
Directora Técnica  
Investi Farma  
30-54783830-7**



Departamento de Farmacovigilancia  
 Administración Nacional de  
 Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica  
 S \_\_\_\_\_ / \_\_\_\_\_ D



REF.: Plan de Gestión de Riesgo  
 AGM ( comprimidos 25 mg )  
 Agomelatina (como ácido fosfórico solvato)

De nuestra consideración:

INVESTI FARMA S.A., con domicilio en la calle Lisandro de la Torre 2160-Capital Federal, bajo la Dirección Técnica de la Farmacéutica y Bioquímica Viviana Silvia Rivas, tiene el honor de dirigirse a Ud a fin de presentar para su aprobación el PGR correspondiente al nuevo producto AGM , Agomelatina (como ácido fosfórico solvato) comprimidos 25 mg cuyo trámite de inscripción en el REM cursará por tramite electrónico.

A tal efecto, cumple en adjuntar el comprobante de pago de arancel correspondiente al trámite en cuestión, copia de prospectos idénticos a los que se incluirán en la solicitud de trámite de registro original y el correspondiente PGR. Asimismo se hace saber que la marca AGM bajo la que estamos presentando el actual trámite fue asignada anteriormente al certificado de Inscripción ANMAT N° 57123 ; pero actualmente está cursando el trámite de cambio de marca para ese certificado (N° 57123) tal que el mismo pasará a denominarse como originalmente fuera aprobado IF-4278. El certificado N° 57123, NO se encuentra comercializado bajo ninguna denominación Se adjunta solicitud de cambio de marca para el Certificado N° 57123.

Saludamos a Ud. muy atentamente.



**firma**  
 Digital

**SANTOLI Gustavo Gabriel**  
 Apoderado  
 Investi Farma S.A.  
 30-54783830-7

MARCELA B. SHINYASHIKI  
 APODERADA

INVESTI FARMA S.A.  
 VIVIANA S. RIVAS  
 Farmacéutica-Bioquímica  
 Directora Técnica



### Descripción del Sistema de Farmacovigilancia.

Como es habitual en los medicamentos de reciente comercialización, para agomelatina se elabora un Plan de Gestión de Riesgos de acuerdo a las Guías de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia propuestas por la Administradora Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT).

El siguiente Plan de Gestión de Riesgos se elaboró de acuerdo al aprobado por el Comité para Productos Medicinales de Uso Humano (Committee for Medicinal Products for Human Use - CHMP) de la Agencia Europea de Medicamentos (European Medicines Agency – EMA)<sup>1</sup> para el principio activo *agomelatina*.

En la Tabla 1. figuran el evento de seguridad sobre el que existe preocupación, la actividad de farmacovigilancia propuesta y las actividades para minimización de riesgos propuestas.

Tabla 1. Plan de Gestión de Riesgos

Preocupación de seguridad	Actividad de farmacovigilancia propuesta	Actividades para minimización de riesgos propuestas
<b>Riesgos importantes identificados</b>		
Aumento de transaminasas hepáticas	Farmacovigilancia de rutina	<ul style="list-style-type: none"><li>• Advertir en el apartado <b>Precauciones y Advertencias</b> del prospecto que en algunos pacientes tratados con agomelatina se observó un aumento en los niveles de transaminasas (<math>\geq 3</math> veces el límite superior de los valores normales).</li><li>• En el mismo apartado, advertir sobre la necesidad de realizar pruebas de función hepática en todos los pacientes al inicio del tratamiento y periódicamente tras tres, seis, doce y veinticuatro semanas de tratamiento, guiando al prescriptor sobre la conducta a seguir en caso de</li></ul>

		<p>síntomas clínicos de disfunción hepática o anomalías en las pruebas de función hepática.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Se entregará a los médicos una ficha conteniendo un "Esquema de control de Hepatograma" (Anexo a).</li> <li>• Cada agente de propaganda médica emitirá una Nota Informativa, declarando haber recordado a los médicos entrevistados la realización de hepatogramas periódicos (Anexo b).</li> <li>• Se incluye en la Nota Informativa (Anexo 'b), los nombres y apellidos y tipo y N° de matrícula de los profesionales entrevistados.</li> <li>• Los aumentos de alanina aminotransferasa y aspartato aminotransferasa se incluyen en el apartado <b>Reacciones Adversas</b> del prospecto.</li> <li>• Advertir en el apartado <b>Advertencias y Precauciones</b> del prospecto que se debe tener precaución cuando el tratamiento se administre a pacientes con las transaminasas elevadas antes del tratamiento y cuando se prescriba a pacientes con factores de riesgo para daño hepático como por ejemplo obesidad/sobrepeso/esteatosis hepática no alcohólica, consumo considerable de alcohol o medicamentos concomitantes asociados con riesgo de daño hepático.</li> <li>• En el ítem <b>Contraindicaciones</b> del prospecto se incluye el uso en pacientes</li> </ul>
--	--	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

		<p>con insuficiencia hepática o valores de transaminasas que sobrepasen 3 veces el límite superior del rango normal.</p>
	<p>Educación a prescriptores</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Se advertirá a los prescriptores de agomelatina que deberán tener precaución cuando el tratamiento se administre a pacientes con las transaminasas elevadas antes del tratamiento y cuando se prescriba a pacientes con factores de riesgo para daño hepático como por ejemplo obesidad/sobrepeso/esteatosis hepática no alcohólica, consumo considerable de alcohol o medicamentos concomitantes asociados con riesgo de daño hepático. Según se ve más arriba, esta información también aparecerá en el prospecto.</li> <li>• Se procederá a incluir en el material promocional la siguiente leyenda: “Se sugiere controlar la función hepática en todos los pacientes, tomando una muestra de referencia antes de iniciar el tratamiento y luego periódicamente tras aproximadamente tres, seis (final de la fase aguda), doce y veinticuatro semanas (final de la fase de mantenimiento) y a partir de ese momento, cuando esté clínicamente indicado. Ante cualquier consulta comunicarse a las líneas telefónicas 4346-9910 / 0810-333-5431”. La misma está incluida en <b>Precauciones y</b></li> </ul>



		<b>Advertencias</b> del prospecto, ítem "Aumento de transaminasas plasmáticas".
Interacciones medicamentosas con inhibidores potentes de la CYP1A2	Farmacovigilancia de rutina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Advertir en el apartado <b>Advertencias y Precauciones</b> del prospecto sobre el riesgo de interacciones medicamentosas entre agomelatina y los inhibidores potentes del CYP1A2 (fluvoxamina, ciprofloxacina).</li> <li>• Se incluye el uso concomitante con inhibidores potentes de la CYP1A2 en el ítem <b>Contraindicaciones</b>.</li> </ul>
Uso en pacientes de edad avanzada.	Farmacovigilancia de rutina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Advertir en el apartado <b>Advertencias y Precauciones</b> del prospecto sobre la no documentación de efectos de agomelatina en pacientes <math>\geq 75</math> años, por lo tanto agomelatina no debe ser utilizada por pacientes de este grupo de edad".</li> </ul>
Uso en pacientes con intolerancia a la lactosa	Farmacovigilancia de rutina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Advertir en el apartado <b>Advertencias y Precauciones</b> del prospecto sobre los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.</li> </ul>
<b>Riesgos Potenciales</b>		
Paciente con trastorno bipolar/manía/hipomanía	Farmacovigilancia de rutina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Advertir en el apartado <b>Advertencias y Precauciones</b> del prospecto sobre la administración de agomelatina con precaución en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, manía o hipomanía, ya que es posible que un episodio depresivo sea un primer signo de trastorno bipolar. Se deberá suspender el tratamiento si el paciente</li> </ul>

		desarrollara síntomas maníacos.
Pacientes con comportamiento suicida: suicidio/pensamientos suicidas	Farmacovigilancia de rutina	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Advertir en el apartado <b>Advertencias y Precauciones</b> del prospecto sobre la asociación de la depresión con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesión y suicidio (comportamientos suicidas). Este riesgo puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, debe realizarse 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. Los pacientes con antecedentes de comportamientos suicidas 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 durante el tratamiento, y deben ser cuidadosamente vigilados. Un meta-análisis de ensayos clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos, mostró un aumento del riesgo del comportamiento suicida cuando se administraban antidepresivos en comparación con placebo, en pacientes menores de 25 años.</li> </ul>

Riesgos por información faltante		
Embarazo	Farmacovigilancia-de rutina	Colocar en el apartado <b>Precauciones</b> del prospecto lo siguiente: "Se ha informado que los estudios con agomelatina en animales de experimentación no mostraron efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal. No se dispone de datos clínicos sobre mujeres expuestas a la agomelatina durante el embarazo. Se deberá actuar con precaución en caso de prescribir este medicamento a mujeres embarazadas."
Lactancia	Farmacovigilancia de rutina	Colocar en el apartado <b>Precauciones</b> del prospecto lo siguiente: -"La agomelatina o sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. Se desconoce si la agomelatina se excreta en la leche humana. No se han establecido los efectos potenciales de agomelatina sobre los lactantes, por lo que si se considera necesario el tratamiento con agomelatina, se deberá interrumpir la lactancia."
Uso pediátrico	Farmacovigilancia de rutina	Colocar en el apartado <b>Precauciones</b> del prospecto lo siguiente: -"El uso de agomelatina no está recomendado en pacientes menores de 18 años de edad debido a que su eficacia y seguridad no han sido establecidas en este grupo etario. En ensayos clínicos realizados en niños y adolescentes tratados con otros antidepresivos, se ha observado una mayor

		frecuencia de comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamientos oposicionistas e ira) en comparación con aquellos tratados con placebo."
Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas	Farmacovigilancia de rutina	Colocar en el apartado <b>Precauciones</b> del prospecto lo siguiente: -"No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, considerando que el mareo y la somnolencia son reacciones adversas frecuentes, se debe advertir a los pacientes que tengan cuidado ya que su capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas puede verse afectada.

**Anexo a. Esquema de control de hepatograma.**

ESQUEMA DE CONTROL DE HEPATOGRAMA (para la droga agomelatina)				
Nombre del paciente	Semana	Fecha	Resultado del hepatograma	Firma del médico



**Anexo b. Nota informativa del agente de propaganda médica**

**Nota informativa sobre la realización de hepatogramas:**

Por la presente, declaro haber recordado a los médicos entrevistados, junto con la entrega de material informativo sobre la droga agomelatina, la necesidad de realización de hepatogramas periódicos.

-----  
Firma y aclaración

Apellido y Nombre	Tipo y N° de Matrícula

**Actividades de Farmacovigilancia de rutina.**

Los prospectos conteniendo la información incluida en la Tabla 1 se entregarán a cada médico visitado, junto con el material promocional del producto. El mismo incluirá un resumen de: indicaciones, acción terapéutica, acción farmacológica, posología y forma de administración. El prospecto incluirá además una frase advirtiendo que agomelatina se encuentra sujeta a un Plan de Gestión de Riesgos debido a ser un medicamento de reciente comercialización.

Los visitadores médicos de todo el país, a través de sus Jefes Regionales, se encargarán a su vez de recibir eventuales reportes de eventos adversos.

Asimismo, el laboratorio cuenta con las líneas telefónicas 4346-9910 y 0810-333-5431 atendidas por personal capacitado para responder las consultas e inquietudes de médicos y pacientes sobre el particular. Ambas líneas telefónicas figuran en el prospecto del medicamento.

Los reportes recibidos a través de las vías mencionadas son redirigidos a los distintos sectores involucrados, según los Procedimientos Operativos Standard para Registro, Manejo y Reporte de Eventos Adversos elaborado a tal efecto. Dicho sistema involucra a los Departamentos de Farmacovigilancia, Desarrollo Farmacéutico, Control de Calidad y a la Dirección Técnica. El Departamento de Farmacovigilancia de la empresa es quien finalmente se encarga del reporte final de eventos adversos según los requerimientos de ANMAT.

Semestralmente se presentará a la ANMAT el informe del PGR con los resultados y evaluación de la efectividad de las acciones ejecutadas en dicho plan, incluyendo la actualización del mismo si correspondiese.





Ref:

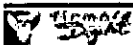
1. Condiciones o restricciones en relación con la utilización segura y eficaz del medicamento a implementar por los Estados Miembros. Última actualización 03/05/12. En: [http://www.ema.europa.eu/docs/es\\_ES/document\\_library/EPAR -  
Conditions imposed on member states for safe and effective use/human/000915/WC50004622  
3.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/es_ES/document_library/EPAR_-_Conditions_imposed_on_member_states_for_safe_and_effective_use/human/000915/WC50004622_3.pdf)



CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT



RIVAS Viviana Silvia  
Directora Técnica  
Investi Farma  
30-54783830-7





INDUSTRIA ARGENTINA

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

AGM  
AGOMELATINA  
Comprimidos recubiertos  
Vía oral

#### FORMULA

Cada comprimido recubierto contiene: Agomelatina (como Agomelatina ácido fosfórico solvato) 25,000 mg. Excipientes: Almidón de maíz 68,550 mg; Lactosa monohidrato csp 300,000 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,750 mg; Almidón glicolato de sodio 16,000 mg; Povidona 20,700 mg; Estearato de magnesio 3,000 mg; Acido esteárico 6,000 mg; Óxido de hierro amarillo 0,500 mg; Polietilenglicol 6000 0,440 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 6,966 mg; Dióxido de titanio 3,098 mg; Triacetina 0,996 mg.

#### ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo (Código ATC: N06AX22).

#### INDICACIONES

AGM está indicado para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (DSM IV).

#### ACCIÓN FARMACOLÓGICA

La agomelatina es un agonista de los receptores de melatonina MT1 y MT2 y un antagonista del receptor de serotonina 5-HT2C. En los estudios de fijación a receptores agomelatina no tuvo efecto sobre la captación de monoamino ni presentó afinidad por los receptores adrenérgicos  $\alpha$  o  $\beta$ , histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos o benzodiazepínicos. La agomelatina aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina, específicamente en la corteza frontal, y no tiene efecto sobre los niveles extracelulares de serotonina. La agomelatina resincroniza los ritmos circadianos en modelos animales. En modelos animales de depresión (test de indefensión aprendida, de desesperanza, y de estrés crónico moderado) y modelos de estrés y ansiedad, la agomelatina ha



*firma*

**SANTOLI Gustavo Gabriel**

**Apoderado**

**Investi Farma S.A.**

**30-54783830-7**

demostrado ejercer un efecto antidepresivo. En humanos, la agomelatina demostró un efecto positivo sobre la sincronización de los ritmos circadianos de avance de fase, induciendo un adelanto de la fase del sueño, de la fase basal de la temperatura corporal y de la secreción de melatonina. En estudios realizados en voluntarios sanos, la agomelatina no afectó negativamente la función sexual. Tampoco afectó los efectos sobre el peso corporal, la frecuencia cardíaca o la presión sanguínea.



### **Farmacocinética:**

La agomelatina se absorbe bien ( $\geq 80\%$ ) y de forma rápida tras la administración oral, aunque la biodisponibilidad absoluta es baja ( $< 5\%$  de la dosis terapéutica oral). Existe importante variabilidad interindividual. La biodisponibilidad es mayor en mujeres que en hombres, aumenta con la toma de anticonceptivos orales y disminuye con el uso de tabaco. La concentración plasmática máxima se alcanza entre 1 a 2 horas tras la administración. En el rango de dosis terapéutica, la concentración plasmática de agomelatina aumenta de manera proporcional a la dosis administrada. Con las dosis superiores, se observa una saturación del efecto de primer paso. La ingesta de alimentos no modifica la biodisponibilidad ni la velocidad de absorción. El volumen de distribución es de aproximadamente 35 litros. La unión a las proteínas plasmáticas es del 95%, y no se modifica con la edad ni en pacientes con insuficiencia renal. Tras la administración oral, la agomelatina se metaboliza rápidamente, principalmente mediante la isoenzima hepática CYP1A2; y en menor medida por las isoenzimas CYP2C9 y CYP2C19, dando como resultado metabolitos hidroxilados y desmetilados carentes de actividad. La vida media plasmática varía entre 1 y 2 horas y la excreción es fundamentalmente urinaria (80%) en forma de metabolitos conjugados, mientras la excreción del compuesto inalterado es inapreciable. La cinética no se modifica después de la administración repetida. En pacientes con insuficiencia hepática crónica leve o moderada, los niveles de agomelatina pueden aumentar de 70 a 140 veces, respectivamente, en comparación con los voluntarios sanos.

### **POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

La dosis recomendada de AGM es de 25 mg una vez al día, antes de acostarse.

Al cabo de dos semanas de tratamiento, si no hay una mejoría de los síntomas, puede aumentarse la dosis hasta 50 mg una vez al día, antes de acostarse. La dosis máxima diaria es de 50 mg.

El tratamiento debe continuarse durante al menos 6 meses, para asegurar la remisión de los síntomas.

Los comprimidos de AGM pueden administrarse con las comidas o alejados de las mismas.

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 de  $\geq 75$  años. No se requiere un ajuste de dosis en función de la edad.

### **CONTRAINDICACIONES**

Hipersensibilidad a la agomelatina o a alguno de los componentes de la formulación. Insuficiencia hepática (cirrosis o enfermedad hepática activa) o valores de transaminasas que sobrepasen 3 veces el límite superior del rango normal. Uso concomitante de inhibidores potentes del CYP1A2 (ej.: fluvoxamina, ciprofloxacina).



## PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS

**Aumento de transaminasas plasmáticas:** Se ha informado que durante los ensayos clínicos, se observó en los pacientes tratados con agomelatina, especialmente en dosis de 50 mg, una elevación de las transaminasas séricas ( $\geq 3$  veces el límite superior de los valores normales), que volvieron a sus valores normales al interrumpir el tratamiento. Se sugiere controlar la función hepática en todos los pacientes, tomando una muestra de referencia antes de iniciar el tratamiento y luego periódicamente tras aproximadamente tres, seis (final de la fase aguda), doce y veinticuatro semanas (final de la fase de mantenimiento) y a partir de ese momento, cuando esté clínicamente indicado. En caso de elevación de las transaminasas séricas, el control deberá repetirse dentro de las 48 horas. El tratamiento deberá interrumpirse si la elevación de las transaminasas es superior a 3 veces el límite superior normal, realizando controles periódicos hasta que se observe un retorno a los valores normales. Si un paciente desarrollara síntomas que sugieran alteración de la función hepática, deberá evaluarse la función hepática. En espera de los resultados de laboratorio, la decisión de continuar el tratamiento con agomelatina dependerá de la evaluación clínica. Si se observara ictericia, es decir, signos clínicos de enfermedad hepática, el tratamiento debe ser interrumpido. AGM deberá utilizarse con precaución en pacientes con factores de riesgo para daño hepático (obesidad / sobrepeso / hígado graso no alcohólico), pacientes que consumen cantidades considerables de alcohol o que estén tomando medicamentos asociados con riesgo de daño hepático. También deberá utilizarse con precaución cuando se administre a pacientes que presenten elevación de transaminasas antes del inicio del tratamiento ( $>$  al límite superior del rango normal y  $\leq 3$  veces el límite superior del rango normal).

**Trastorno bipolar/manía/hipomanía:** AGM debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, manía o hipomanía, ya que es posible que un episodio depresivo sea un primer signo de trastorno bipolar. Se deberá suspender el tratamiento si el paciente desarrollara síntomas maníacos.

**Suicidio/pensamientos suicidas:** La depresión está asociada con un aumento del riesgo de pensamientos suicidas, autolesión y suicidio (comportamientos suicidas). Este riesgo puede persistir hasta que se produzca una remisión significativa. Dado que la mejoría puede no producirse durante las primeras semanas o más de tratamiento, debe realizarse 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. Los pacientes con antecedentes de comportamientos suicidas 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 durante el tratamiento, y deben ser cuidadosamente vigilados. Un meta-análisis de ensayos

clínicos controlados con placebo de fármacos antidepresivos en pacientes adultos, mostró un aumento del riesgo del comportamiento suicida cuando se administraban antidepresivos en comparación con placebo, en pacientes menores de 25 años.

**Uso en pediatría:** El uso de AGM no está recomendado en pacientes menores de 18 años de edad debido a que su eficacia y seguridad no han sido establecidas en este grupo etario. En ensayos clínicos realizados en niños y adolescentes tratados con otros antidepresivos, se ha observado una mayor frecuencia de comportamientos suicidas (intentos de suicidio y pensamientos suicidas) y hostilidad (predominantemente agresión, comportamientos opositoristas e ira) en comparación con aquellos tratados con placebo.

**Uso en pacientes de edad avanzada:** No se han documentado efectos de agomelatina en pacientes  $\geq 75$  años, por tanto agomelatina no debe ser utilizada por pacientes de este grupo de edad.

**Embarazo:** Se ha informado que los estudios con agomelatina en animales de experimentación no mostraron efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal. No se dispone de datos clínicos sobre mujeres expuestas a la agomelatina durante el embarazo. Se deberá actuar con precaución en caso de prescribir este medicamento a mujeres embarazadas.

**Lactancia:** La agomelatina o sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. Se desconoce si la agomelatina se excreta en la leche humana. No se han establecido los efectos potenciales de agomelatina sobre los lactantes, por lo que si se considera necesario el tratamiento con AGM, se deberá interrumpir la lactancia.

**Interacciones medicamentosas:** La agomelatina se metaboliza principalmente por el citocromo P450 1A2 (CYP1A2) (90%) y por los citocromos CYP2C9 y CYP2C19 (10%). Los medicamentos que interaccionan con estas isoenzimas pueden disminuir o aumentar la biodisponibilidad de la agomelatina. La fluvoxamina, un potente inhibidor del CYP1A2 e inhibidor moderado del CYP2C9, inhibe notablemente el metabolismo de la agomelatina produciendo que aumente 60 veces (rango 12-412) la exposición a la agomelatina. En consecuencia está contraindicada la administración de AGM junto con inhibidores potentes del CYP1A2 (ej. fluvoxamina, ciprofloxacina).

La asociación de agomelatina con estrógenos (inhibidores moderados del CYP1A2) produce que aumente varias veces la exposición a agomelatina. Aunque no se observó ningún indicio específico de seguridad en los pacientes tratados con agomelatina en asociación con estrógenos, debe tenerse precaución al prescribir agomelatina junto con otros inhibidores moderados del CYP1A2 (ej. propranolol, grepafloxacina, enoxacina) hasta que se adquiera más experiencia.

La agomelatina no induce las isoenzimas del CYP450 *in vivo*, por tanto, no modificará la exposición a los medicamentos metabolizados por el CYP450.



La agomelatina no modifica la concentración libre de medicamentos con elevada unión a proteínas plasmáticas ni viceversa.

Se ha informado que en ensayos clínicos de fase I no se encontró evidencia de interacción farmacocinética o farmacodinámica con medicamentos que podrían ser prescritos de forma concomitante con agomelatina en la población objetivo: benzodiazepinas, litio, paroxetina, fluconazol y teofilina.

No es aconsejable la combinación de AGM y alcohol.

No hay experiencia sobre la utilización conjunta de agomelatina y tratamiento electroconvulsivante. Los estudios en animales no muestran propiedades proconvulsivantes. Así pues, parece poco probable que se deriven secuelas clínicas de la utilización de tratamiento electroconvulsivante durante la administración de AGM.

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

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Sin embargo, considerando que el mareo y la somnolencia son reacciones adversas frecuentes, se debe advertir a los pacientes que tengan cuidado ya que su capacidad para conducir vehículos o utilizar máquinas puede verse afectada.

**Intolerancia a la lactosa:** Los pacientes con problemas hereditarios raros de intolerancia a la galactosa, de insuficiencia de lactasa de Lapp o de malabsorción de glucosa o galactosa no deben tomar este medicamento.

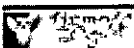
**Farmacovigilancia:** Como es habitual en los medicamentos de reciente comercialización, para agomelatina se elabora un Plan de Gestión de Riesgos de acuerdo a las Guías de Buenas Prácticas de Farmacovigilancia propuestas por la Administradora Nacional de Medicamentos y Tecnología Médica (ANMAT).

### **REACCIONES ADVERSAS**

Las reacciones adversas fueron generalmente de leves a moderadas y aparecieron en las dos primeras semanas de tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas y mareos. Estas reacciones adversas fueron normalmente transitorias y en general no condujeron al abandono del tratamiento.

Los pacientes con depresión presentan un número de síntomas que están asociados con la enfermedad en sí misma. Por ello, a veces es difícil determinar qué síntomas son consecuencia de la propia enfermedad y cuáles son consecuencia del tratamiento con agomelatina.

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





a <1/1.000); muy raras (<1/10.000) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles).

Trastornos del sistema nervioso: *Frecuentes:* cefalea, mareo, somnolencia, insomnio, migraña. *Poco frecuentes:* parestesia.

Trastornos psiquiátricos: *Frecuentes:* ansiedad. *Poco frecuentes:* agitación y síntomas relacionados (como irritabilidad, inquietud), agresión, pesadillas, sueños anormales. *Raras:* manía/hipomanía (estos síntomas también pueden ser debidos a la enfermedad subyacente), alucinaciones. *Frecuencia no conocida:* Pensamientos o comportamiento suicida.

Trastornos oculares: *Poco frecuentes:* visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales: *Frecuentes:* náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal.

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

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: *Frecuentes:* dolor de espalda.

Trastornos generales: *Frecuentes:* cansancio. *Raras:* aumento de peso, disminución de peso.

Trastornos hepatobiliares: *Frecuentes:* aumentos ( $\geq 3$  veces el límite superior del rango normal) de ALT y/o AST. *Raras:* hepatitis, aumento de gamma glutamil transpeptidasa ( $\gamma$ GGT) ( $>3$  veces el límite superior del rango normal), aumento de fosfatasa alcalina ( $>3$  veces el límite superior del rango normal), insuficiencia hepática, ictericia.

## SOBREDOSIS

La experiencia en relación con sobredosis de agomelatina es limitada. 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.

Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología: Hospital de Pediatría Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666 / 2247, Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648 / 4658-7777.

## PRESENTACIÓN

**AGM comprimidos recubiertos:** Envases conteniendo 10, 14, 15, 20, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.



Fecha de última revisión: .../.../...

**"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS  
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Viviana Silvia Rivas – Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 –  
B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires

INVESTI FARMA S.A.

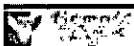
Lisandro de la Torre 2160, C1440ECW, Buenos Aires  
Información al consumidor ☎4346-9910 / 0810-333-5431



CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT



**RIVAS Viviana Silvia**  
Directora Técnica  
Investi Farma  
30-54783830-7





**PROYECTO DE RÓTULO PRIMARIO**

AGM

AGOMELATINA

INDUSTRIA ARGENTINA

INVESTI

Lote:

Vencimiento:



**RIVAS Viviana Silvia**  
**Directora Técnica**  
**Investi Farma**  
**30-54783830-7**



**SANTOLI Gustavo Gabriel**  
**Apoderado**  
**Investi Farma S.A.**  
**30-54783830-7**



**CHIALE Carlos Alberto**  
**Administrador Nacional**  
**Ministerio de Salud**  
**ANMAT**



INDUSTRIA ARGENTINA

CONTENIDO: Envases conteniendo 10 comprimidos recubiertos.

AGM  
AGOMELATINA  
Comprimidos recubiertos  
Vía oral  
VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

**Fórmula:**

Cada comprimido recubierto contiene: Agomelatina (como Agomelatina ácido fosfórico solvato) 25,000 mg. Excipientes: Almidón de maíz 68,550 mg; Lactosa monohidrato csp 300,000 mg; Dióxido de silicio coloidal 0,750 mg; Almidón glicolato de sodio 16,000 mg; Povidona 20,700 mg; Estearato de magnesio 3,000 mg; Acido esteárico 6,000 mg; Óxido de hierro amarillo 0,500 mg; Polietilenglicol 6000 0,440 mg; Hidroxipropilmetilcelulosa 6,966 mg; Dióxido de titanio 3,098 mg; Triacetina 0,996 mg.

**Posología:** Ver prospecto interior.

**"ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA"**

**MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS  
CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C**

MEDICAMENTO AUTORIZADO POR EL MINISTERIO DE SALUD  
CERTIFICADO N°:

Directora Técnica: Viviana Silvia Rivas – Farmacéutica y Bioquímica

Elaborado en José E. Rodó 6424 – C1440AKJ – Capital Federal y/o Álvaro Barros 1113 – B1838CMC-Luis Guillón – Pcia. de Buenos Aires



**SANTOLI Gustavo Gabriel**

**Apoderado:  
Investi Farma S.A.  
30-54783830-7**



**RIVAS Viviana Silvia**  
**Directora Técnica**  
**Investi Farma**  
**30-54783830-7**

INVESTI FARMA S.A.

Lisandro de la Torre 2160, C1440EC

Información al consumidor



CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT

es

Partida N°:

Este mismo proyecto de rótulo se utilizará para los envases conteniendo 14, 15, 20, 28, 30, 56 y 60 comprimidos recubiertos.



Buenos Aires, 04 DE SEPTIEMBRE DE 2014.-

DISPOSICIÓN N° 6345

ANEXO

**CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO  
DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)**

**CERTIFICADO N° 57516**

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

**1. DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

Razón Social: INVESTITI FARMA S.A.

N° de Legajo de la empresa: 6207

**2. DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

Nombre comercial: AGM

Nombre Genérico (IFA/s): AGOMELATINA

Concentración: 25 mg

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO

Fórmula Cualitativa y Cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161.  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



**Ingrediente (s) Farmacéutico (s) Activo (s) (IFA)**

AGOMELATINA 25 mg COMO AGOMELATINA ACIDO FOSFORICO SOLVATO 35,07 mg

**Excipiente (s)**

ALMIDON DE MAIZ 68,55 mg NÚCLEO  
LACTOSA MONOHIDRATO CSP 300 mg NÚCLEO  
DIOXIDO DE SILICIO COLOIDAL 0,75 mg NÚCLEO  
ALMIDON GLICOLATO DE SODIO 16 mg NÚCLEO  
POVIDONA 20,7 mg NÚCLEO  
ESTEARATO DE MAGNESIO 3 mg NÚCLEO  
ACIDO ESTEARICO 6 mg NÚCLEO  
OXIDO DE HIERRO AMARILLO (CI Nº77492) 0,5 mg CUBIERTA 1  
POLIETILENGLICOL 6000 0,44 mg CUBIERTA 1  
HIDROXIPROPILMETILCELULOSA 6,966 mg CUBIERTA 1  
DIOXIDO DE TITANIO 3,098 mg CUBIERTA 1  
TRIACETINA 0,996 mg CUBIERTA 1

Solventes: No corresponde

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s Farmacéutico/s Activo/s: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO

Envase Primario: BLISTER ALU/PVC

Contenido por envase primario: 10-14-15-20-28-30-56-60

Accesorios: No corresponde

Contenido por envase secundario: ENVASES CONTENIENDO 10, 14, 15, 20, 28, 30, 56 Y 60 COMPRIMIDOS-RECUBIERTOS

Presentaciones: 10, 14, 15, 20, 28, 30, 56, 60

Período de vida útil: 24 MESES

Forma de conservación: Desde 15 °C hasta 30 °C

Otras condiciones de conservación: CONSERVAR EN LUGAR SECO A TEMPERATURA INFERIOR A 30°C

FORMA RECONSTITUIDA

Tiempo de conservación: No corresponde

Forma de conservación: No corresponde

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Otras condiciones de conservación: No corresponde

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA

Código ATC: N06AX22

Clasificación farmacológica: PSICOANALÉPTICOS

Vía/s de administración: ORAL

Indicaciones: AGM Está indicado para el tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (DSM IV)

### 3. DATOS DEL ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

#### Etapas de elaboración de la Especialidad Medicinal:

##### a) Elaboración hasta el granel y/o semielaborado:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.A.I.C.F.	5802/09	ALVARO BARROS 1113	LUIS GUILLO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ROEMMERS S.A.ICF	3255/10 4305/11	JOSE E RODO 6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### b) Acondicionamiento primario:

Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.A.ICF	5802/09	ALVARO BARROS 1113	LUIS GUILLO - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ROEMMERS S.A.ICF	3255/10 4305/11	JOSE E. RODO 6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BS. AS.	REPÚBLICA ARGENTINA

##### c) Acondicionamiento secundario:

Tel. (+54-11) 4340-0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA



Razón Social	Número de Disposición autorizante y/o BPF	Domicilio de la planta	Localidad	País
ROEMMERS S.A.I.C.F	5802/09	ALVARO BARROS 1113	LUIS GUILLON - BUENOS AIRES	REPÚBLICA ARGENTINA
ROEMMERS SAICF.	3255/10 4305/11	JOSE E. RODO 6424	CIUDAD AUTÓNOMA DE BUENOS AIRES -	REPÚBLICA ARGENTINA

El presente Certificado tendrá una validez de Cinco (5) años a partir de la fecha del mismo.

Expediente N°: 1-0047-0001-000058-14-7



CHIALE Carlos Alberto  
Administrador Nacional  
Ministerio de Salud  
ANMAT

Tel. (+54-11) 4340:0800 - <http://www.anmat.gov.ar> - República Argentina

Tecnología Médica  
Av. Belgrano 1480  
(C1093AAP), CABA

INAME  
Av. Caseros 2161.  
(C1264AAD), CABA

INAL  
Estados Unidos 25  
(C1101AAA), CABA

Edificio Central  
Av. de Mayo 869  
(C1084AAD), CABA