



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A.7.

DISPOSICIÓN N°

1123

BUENOS AIRES, 21 FEB 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-023826-12-3 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma SERVIER ARGENTINA S.A., en representación de la firma LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE (Francia), solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos para la Especialidad Medicinal denominada VALDOXAN / AGOMELATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg, aprobada por Certificado N° 54.863.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96.

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 N° 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT N° 6077/97.



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

Ministerio de Salud  
Secretaría de Políticas,  
Regulación e Institutos  
A.N.M.A. 7.

DISPOSICIÓN N°

011 2 3

Que a fojas 87 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos Nros.: 1.490/92 y 425/10.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos presentado para la Especialidad Medicinal denominada VALDOXAN / AGOMELATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg, aprobada por Certificado N° 54.863 y Disposición N° 0194/09, propiedad de la firma SERVIER ARGENTINA S.A., en representación de la firma LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE (Francia), cuyos textos constan de fojas 23 a 58.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 0194/09 los prospectos autorizados por las fojas 23 a 34, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán en el Anexo I de la presente.

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

DISPOSICIÓN N°

1123

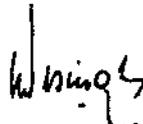
disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 54.863 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

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

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-023826-12-3

DISPOSICIÓN N°

js

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

 23





"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

### ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°.....**1123**..... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 54.863 y de acuerdo a lo solicitado por la firma SERVIER ARGENTINA S.A., en representación de la firma LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE (Francia), del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 0194/09.-

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

5

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos.	Anexo de Disposición N° 5599/12.-	Prospectos de fs. 23 a 58, corresponde desglosar de fs. 23 a 34.-

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM a la firma SERVIER ARGENTINA S.A., en representación de la firma LES LABORATOIRES SERVIER INDUSTRIE (Francia), Titular del Certificado de



"2013 - Año del Bicentenario de la Asamblea General Constituyente de 1813"

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

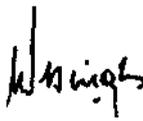
Autorización Nº 54.863 en la Ciudad de Buenos Aires, a los  
días....., del mes de..... **21 FEB 2013**

Expediente Nº 1-0047-0000-023826-12-3

DISPOSICIÓN Nº

js

**23**

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



**PROYECTO DE PROSPECTO**

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

**COMPOSICIÓN**

Cada comprimido recubierto contiene:

Agomelatina 25 mg

Excipientes: lactosa monohidrato, almidón de maíz, povidona (K 30), glicolato sódico de almidón tipo A, ácido esteárico, estearato de magnesio, sílice coloidal anhidra, hipromelosa, óxido de hierro amarillo (E 172), glicerol, macrogol 6000, dióxido de titanio (E171).

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Antidepresivo.

**INDICACIONES**

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

**ACCIÓN FARMACOLÓGICA**

Grupo fármaco terapéutico: Antidepresivo.

Código ATC: N06AX22.

**Mecanismo de acción**

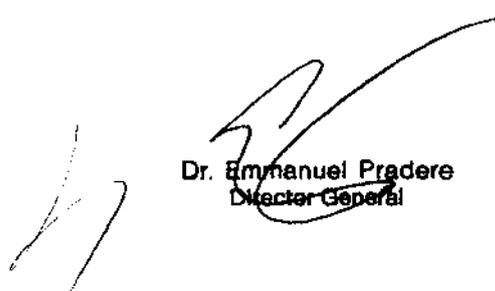
La Agomelatina es un agonista melatoninérgico (receptores MT<sub>1</sub> y MT<sub>2</sub>) y un antagonista de 5-HT<sub>2c</sub>. En los estudios de unión se señala que la Agomelatina carece de efectos sobre la captación de monoaminas y no posee afinidad por los receptores adrenérgicos  $\alpha$  o  $\beta$ , histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos y benzodiazepínicos.

La Agomelatina resincroniza los ritmos circadianos en modelos animales de alteración del ritmo circadiano.

La Agomelatina aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina, específicamente en la corteza frontal, y no tiene influencia en los niveles extracelulares de serotonina.

**Efectos farmacodinámicos**

Ha demostrado que ejerce un efecto antidepresivo en modelos animales de depresión (prueba de la indefensión aprendida, prueba de desesperanza, estrés

  
Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

  
DRA. A. M. BARRAVECCHIA  
M.P. 7937  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

012

crónico leve) así como en modelos con desincronización del ritmo circadiano o relacionados con el estrés y la ansiedad.

En humanos, Valdoxan tiene efectos positivos sobre el cambio de fase; induce un adelanto de la fase del sueño, una disminución de la temperatura corporal y liberación de melatonina.

#### *Eficacia clínica y seguridad*

La eficacia y la seguridad en los episodios de depresión mayor se han estudiado en un programa clínico en el que se incluyeron 7.200 pacientes tratados con Valdoxan.

Se han realizado seis ensayos clínicos controlados con placebo para evaluar la eficacia a corto plazo de Valdoxan en el trastorno depresivo mayor: dos estudios a dosis flexible y cuatro estudios a dosis fija. Al final del tratamiento (más de 6 u 8 semanas), se observó una eficacia significativa de 25-50 mg de Agomelatina en 3 de los 6 estudios a corto plazo doble ciego y controlados con placebo. La Agomelatina no se diferenció del placebo en un estudio en el que el control activo fluoxetina mostró sensibilidad en el ensayo. En otros dos estudios, no fue posible extraer ninguna conclusión ya que los controles activos, paroxetina y fluoxetina, no se diferenciaron del placebo.

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

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

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

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

En un estudio comparativo y específico sobre disfunción sexual con pacientes con depresión que habían remitido, hubo una tendencia numérica (no estadísticamente significativa) hacia una menor aparición de síntomas de

Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

DR. A. M. BARRAVECCHIA  
M.P. 1637  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVICIOS ARGENTINA S.A.

1123

disfunción sexual con Valdoxan que con Venlafaxina en la escala "Sex Effects" (SEAFX) para las puntuaciones del deseo y el orgasmo.

El análisis conjunto de estudios utilizando la Escala de Experiencia Sexual de Arizona (ASEX) mostró que Valdoxan no estaba asociado con disfunción sexual. En voluntarios sanos Valdoxan mantuvo inalterada la función sexual en comparación con paroxetina.

Valdoxan no presentó efectos sobre la frecuencia cardíaca y la presión sanguínea en los ensayos clínicos.

En un estudio en pacientes con depresión en remisión diseñado para evaluar los Síntomas de Discontinuación a través del cuestionario DESS (Signos y Síntomas Emergentes por Discontinuación), Agomelatina no indujo ningún síndrome de discontinuación después de la interrupción abrupta del tratamiento.

Valdoxan no tiene potencial de adicción según se ha medido en estudios con voluntarios sanos en una escala analógica visual específica o por la lista de comprobación de 49 puntos del Inventario Central de Investigación de Adicciones (ARCI).

#### Farmacocinética

##### *Absorción y biodisponibilidad:*

La Agomelatina se absorbe bien y rápidamente ( $\geq 80\%$ ) luego de su administración oral. La biodisponibilidad absoluta es baja ( $< 5\%$  para la dosis terapéutica por vía oral) y la variabilidad interindividual es sustancial.

La biodisponibilidad aumenta en mujeres en comparación con los hombres. La biodisponibilidad aumenta por la coadministración de anticonceptivos orales y disminuye por el tabaco.

El pico de concentración plasmática se alcanza entre 1 a 2 horas tras su administración.

En el intervalo posológico terapéutico, la exposición sistémica a la Agomelatina aumenta de manera proporcional a la dosis. Con las dosis superiores, se observa una saturación del efecto de primer paso.

La ingesta de alimentos (comida normal o rica en grasas) no modifica la biodisponibilidad ni la velocidad de absorción. La variabilidad aumenta con comidas ricas en grasas.

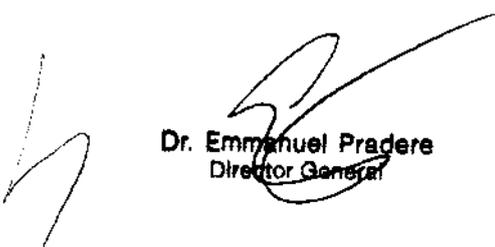
##### *Distribución:*

El volumen de distribución en equilibrio es de aproximadamente 35 l y la unión a las proteínas plasmáticas es del 95%, independientemente de la concentración, y no se modifica con la edad ni en pacientes con insuficiencia renal, pero la fracción libre es el doble en pacientes con insuficiencia hepática.

##### *Biotransformación:*

La Agomelatina se metaboliza rápidamente, después de su administración oral, principalmente mediante la isoenzima hepática CYP 1A2; las isoenzimas CYP2C9 y CYP2C19 también están implicadas pero con una menor contribución.

Los principales metabolitos, la Agomelatina hidroxilada y desmetilada, carecen de actividad, se conjugan enseguida y se eliminan por la orina.

  
Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

  
DRA. A. M. BARRAVECCHIA  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

17723

000026

**Eliminación:**

La eliminación es rápida, la semivida media plasmática varía entre 1 y 2 horas y el aclaramiento es alto (aprox. 1.100 ml/min) y esencialmente metabólico.

La excreción es principalmente urinaria (80%) en forma de metabolitos, mientras la excreción en orina del compuesto inalterado es insignificante.

La cinética no se modifica después de la administración repetida.

**Poblaciones de riesgo:**

**Insuficiencia renal:** No se ha observado una modificación relevante de los parámetros farmacocinéticos en pacientes con insuficiencia renal grave (n=8, dosis única de 25 mg), pero debe tenerse precaución en pacientes con insuficiencia renal moderada o grave ya que sólo se dispone de datos clínicos limitados en estos pacientes (ver Advertencias y precauciones de empleo).

**Insuficiencia hepática:** En un estudio específico que incluía pacientes cirróticos con insuficiencia hepática crónica leve (tipo A de Child-Pugh) o moderada (tipo B de Child-Pugh), la exposición a 25 mg de Agomelatina aumentó de forma sustancial (70 veces y 140 veces, respectivamente), en comparación con los voluntarios agrupados (por edad, peso y tabaquismo) sin insuficiencia hepática (ver Contraindicaciones y Advertencias y precauciones de empleo).

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

**POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN**

Vía oral

Posología: según indicación médica.

**Posología orientativa:**

La dosis diaria recomendada es de un comprimido de 25 mg por vía oral antes de acostarse. Luego de dos semanas de tratamiento, si se requiere una mejoría clínica, la dosis puede incrementarse hasta su dosis máxima de 50 mg en una toma única, antes de acostarse.

La medicación antidepresiva debería ser continuada por al menos 6 meses para asegurar la remisión total de los síntomas. La continuación del tratamiento con Agomelatina queda a criterio del profesional médico tratante.

Los comprimidos puede tomarse con las comidas o alejados de las mismas.

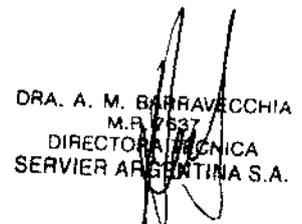
**Pacientes de edad avanzada:** Se dispone de datos clínicos limitados por lo que debe prescribirse con precaución en pacientes mayores de 65 años (ver Advertencias y precauciones de empleo).

**Pacientes con insuficiencia renal:** en estos pacientes debe prescribirse con precaución (ver advertencias y precauciones de empleo).

**Discontinuación del tratamiento:** No requiere la reducción gradual de la dosis.

**NIÑOS Y ADOLESCENTES:** la administración en pacientes menores de 18 años no es recomendable, puesto que no ha sido aún establecida su seguridad y eficacia en esta población. En ensayos clínicos en niños y adolescentes tratados con otros antidepresivos, se han observado con mayor frecuencia

  
Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

  
DRA. A. M. BARAVECCHIA  
M.B. 7537  
DIRECTORA MÉDICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

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

#### CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad a la sustancia activa o a sus excipientes.

Insuficiencia hepática (cirrosis o enfermedad hepática activa).

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

#### ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES DE EMPLEO

##### Precauciones Especiales

Se deben realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes: al inicio del tratamiento y después, periódicamente tras aproximadamente tres semanas, seis semanas (final de la fase aguda), doce semanas y veinticuatro semanas (final de la fase de mantenimiento) y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado. Cuando se aumente la dosis, se deben realizar otra vez pruebas de función hepática con la misma periodicidad que al inicio del tratamiento.

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

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

##### Trastorno Bipolar / Manía / Hipomanía:

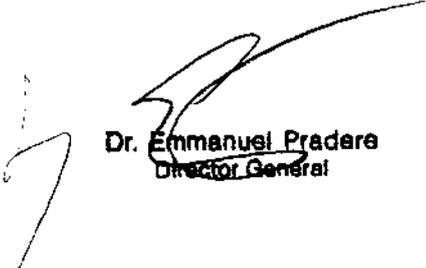
La Agomelatina se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de trastorno bipolar, manía o hipomanía y se suspenderá el tratamiento si el paciente desarrolla síntomas maniacos (ver Reacciones adversas).

##### Riesgo de suicidio:

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

- a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
- b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos ensayos clínicos controlados;
- c) que se considere que el beneficio clínico debe justificar el riesgo potencial.

Han sido reportados en pacientes adultos tratados con antidepresivos IRS o con otros antidepresivos con mecanismo de acción compartida tanto para el

  
Dr. Emmanuel Pradera  
Director General

  
DRA. A. M. BARRAVECCHIA  
M.P. 7637  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

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

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

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

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

La seguridad y eficacia en pacientes menores de 18 años no ha sido establecida.

Se sabe que los pacientes con antecedentes de episodios relacionados con suicidio o aquellos que presentan un grado significativo de pensamientos suicidas antes del comienzo del tratamiento, tienen mayor riesgo de pensamientos suicidas o intentos de suicidio, y deben ser cuidadosamente vigilados durante el tratamiento.

Un metanálisis de ensayos clínicos controlados con placebo de medicamentos antidepresivos en pacientes adultos con trastornos psiquiátricos, mostró un aumento del riesgo del comportamiento suicida cuando se administraban antidepresivos en comparación con placebo en pacientes menores de 25 años.

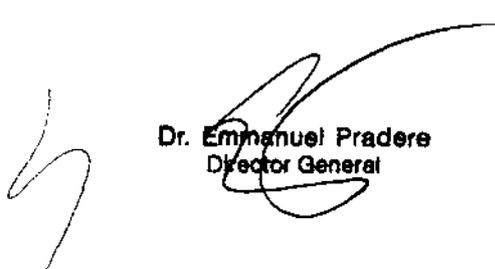
Se debe realizar una cuidadosa supervisión de los pacientes y en particular de aquellos con alto riesgo, especialmente al inicio del tratamiento y tras los cambios de dosis. Se debe informar a los pacientes (y cuidadores de los pacientes) sobre la necesidad de vigilar cualquier empeoramiento clínico, comportamiento o pensamientos suicidas y cambios inusuales del comportamiento y buscar consejo médico inmediatamente si aparecen estos síntomas.

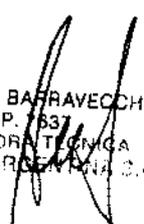
#### Intolerancia a la lactosa:

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

#### Pacientes con insuficiencia renal:

No se ha observado una modificación relevante en los parámetros farmacocinéticos de Agomelatina en pacientes con insuficiencia renal grave.

  
Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

  
DRA. A. M. BARRAVECCHIA  
M.P. 637  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

23

Al disponer sólo de datos clínicos limitados sobre su uso en pacientes con insuficiencia renal grave o moderada, que presentan episodios de depresión mayor, Valdoxan debe ser utilizado con precaución en estos pacientes.

Pacientes con insuficiencia hepática:

No debe ser utilizado en pacientes con insuficiencia hepática.

Control de la función hepática:

Se han notificado casos de daño hepático, incluyendo insuficiencia hepática, aumentos de las enzimas hepáticas que sobrepasaban en 10 veces el rango superior normal, hepatitis e ictericia en pacientes tratados con Valdoxan 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 en estos pacientes, las transaminasas séricas generalmente volvieron a los valores normales. Se deben realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes: al inicio del tratamiento y después periódicamente tras aproximadamente tres semanas, seis semanas (final de la fase aguda), tras aproximadamente doce a 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 la función hepática con la misma periodicidad que al inicio del tratamiento. Cualquier paciente que presente un aumento de las transaminasas séricas debe repetir las pruebas de la función hepática en las 48 horas siguientes. El tratamiento debe interrumpirse si el aumento de las transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior del rango normal y las pruebas de la función hepática deben realizarse periódicamente hasta que las transaminasas séricas vuelvan al valor normal.

Si se presentan síntomas o signos de un posible daño hepático (tales como orina oscura, heces de color claro, piel / ojos amarillos, dolor en la parte superior derecha del vientre, fatiga repentina inexplicable y prolongada), el tratamiento con Valdoxan debe interrumpirse inmediatamente.

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

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

Asociación con inhibidores del CYP1A2 (ver Interacciones medicamentosas y otras):

La asociación con inhibidores potentes del CYP1A2 está contraindicada. Debe tenerse precaución al prescribir Valdoxan con inhibidores moderados del

Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA  
M.P. 7637  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

CYP1A2 (ej. propranolol, grepafloxacin, enoxacin), ya que puede producirse un aumento de la exposición a Agomelatina.

### EMBARAZO

En los estudios sobre la función reproductora en la rata y en el conejo no se mostraron efectos de la Agomelatina sobre el desarrollo embrio-fetal y desarrollo pre y post-natal. No hay datos o éstos son limitados (datos en menos de 300 embarazos) relativos al uso de agomelatina en mujeres embarazadas. Los estudios en animales no indican efectos perjudiciales directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario / fetal, parto o desarrollo pos natal. No utilizar en mujeres embarazadas. Se debe actuar con precaución cuando se prescriba este medicamento a 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.

### EFFECTOS SOBRE LA PROLONGACIÓN DEL QT:

Las modificaciones del trazado ECG de la Agomelatina fueron muy similares a las del placebo (18.1% frente a 23.5% respectivamente). Ninguno de los cinco casos de prolongación del QT descritos con la Agomelatina sobre la base de los trazados CG habituales se consideró clínicamente relevante. Se efectuó un estudio especial con voluntarios sanos de ambos sexos tratados con 100 mg y 200 mg de Agomelatina frente a un placebo. No hubo cambios relevantes en los trazados ECG. Las medidas de QTc no revelaron ningún signo importante de prolongación. Este dato, junto con la ausencia de cualquier signo de prolongación de QT en los estudios con animales, indica que la Agomelatina no induce trastornos del ritmo.

### EFFECTOS SOBRE LA CAPACIDAD PARA CONDUCIR Y UTILIZAR MÁQUINAS

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas. Considerando que el mareo y la somnolencia son reacciones adversas frecuentes, los pacientes deben ser advertidos sobre su capacidad para conducir vehículos o manejar maquinaria.

### INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS Y OTRAS

#### Interacciones potenciales que afectan a la Agomelatina:

La Agomelatina es metabolizada principalmente por el citocromo P450 1A2 (CYP 1A2) (90%) y por el CYP 2C9/19 (10%). Los medicamentos que

Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

1123

000031

interactúan con estas isoenzimas pueden disminuir o pueden aumentar la biodisponibilidad de la Agomelatina.

La Fluvoxamina, un inhibidor potente de CYP 1A2 y moderado del CYP 2C9, inhibe notablemente el metabolismo de la Agomelatina, dando como resultado un gran incremento de la concentración de la misma. En consecuencia está contraindicada la administración de Agomelatina con inhibidores potentes del citocromo P1A2 (por ejemplo fluvoxamina, ciprofloxacina).

La asociación de Agomelatina con estrógenos (inhibidores moderados del CYP1A2) produce que aumente varias veces la exposición a Agomelatina. Aunque no se observó en los 800 pacientes tratados ningún indicio de falta seguridad, debe tenerse precaución al prescribir Agomelatina junto con otros inhibidores moderados del CYP1A2 (ej. propranolol, grepofloxacino, enoxacino) hasta que se adquiera más experiencia.

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

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

Posibilidad de que la Agomelatina afecte a otros Medicamentos:

La Agomelatina no induce o inhibe las isoenzimas del CYP 450. Por consiguiente, no modifica la exposición a los medicamentos metabolizados por CYP 450.

Medicamentos con alta unión a proteínas plasmáticas:

En drogas con alta unión a proteínas plasmáticas, la Agomelatina no modifica las concentraciones de droga libre ni viceversa.

Otros medicamentos:

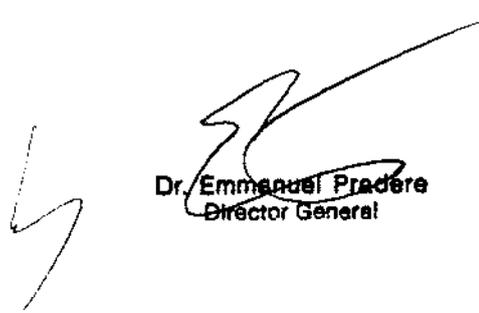
En estudios clínicos de fase I no se encontró evidencia de interacción farmacocinética o farmacodinámica con medicamentos que podrían ser prescritos de forma concomitante con Agomelatina, como benzodiazepinas, litio, paroxetina, fluconazol, teofilina.

Alcohol

No se aconseja la combinación de Agomelatina con alcohol.

Terapia Electroconvulsiva (TEC):

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

  
Dr. Emmanuel Pradère  
Director General

  
DRA. A. M. BARRAVECCHIA  
M.P. 1697  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIE ARGENTINA S.A.

**REACCIONES ADVERSAS**

La Agomelatina ha sido estudiada en ensayos clínicos que incluyeron más de 7200 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 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 Valdoxan.

Las reacciones adversas están incluidas a continuación usando la siguiente convención: muy frecuentes ( $\geq 1/10$ ); frecuentes ( $\geq 1/100$  a  $< 1/10$ ); poco frecuentes ( $\geq 1/1.000$  a  $< 1/100$ ); raras ( $\geq 1/10.000$  a  $< 1/1.000$ ); muy raras ( $< 1/10.000$ ) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Las frecuencias no se han corregido respecto al placebo.

*Trastornos del sistema nervioso:*

Frecuentes: cefalea, mareo, somnolencia, insomnio, migraña.

Poco frecuentes: parestesia.

*Trastornos psiquiátricos:*

Frecuentes: ansiedad.

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

Raras: - manía/hipomanía\*. Estos síntomas también pueden ser debidos a la enfermedad subyacente (ver Advertencias y precauciones de empleo).

- alucinaciones\*.

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

*Trastornos oculares:*

Poco frecuentes: visión borrosa.

*Trastornos gastrointestinales:*

Frecuentes: náuseas, diarrea, constipación, dolor abdominal, vómitos\*.

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo:*

Frecuentes: hiperhidrosis.

Poco frecuentes: eczema, prurito\*.

Raras: rash eritematoso.

*Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo:*

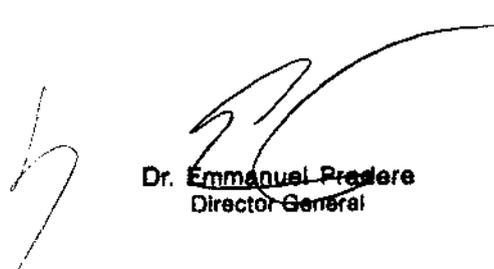
Frecuentes: dolor de espalda.

*Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración:*

Frecuentes: cansancio.

*Trastornos hepatobiliares:*

Frecuentes: ALAT y/o ASAT elevadas (en los ensayos clínicos, se observaron aumentos  $> 3$  veces el límite superior del rango normal para ALAT y/o ASAT en



Dr. Emmanuel Preslere  
Director General

DRA. A. M. BARRAVECCHIA  
M.P. 1837  
DIRECCIÓN TÉCNICA  
SERVICIO ARGENTINA S.A.



1,4% de los pacientes tratados con 25 mg al día de agomelatina y en 2,5% de los pacientes con 50 mg al día de agomelatina vs 0,6% con placebo).

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

*Exploraciones complementarias*

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

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

DATOS PRECLÍNICOS SOBRE SEGURIDAD

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

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

La Agomelatina atraviesa la placenta y pasa a los fetos de ratas preñadas.

Los estudios de reproducción en la rata y el conejo no demostraron efectos sobre la fertilidad, desarrollo embrio-fetal y desarrollo pre y pos natal.

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

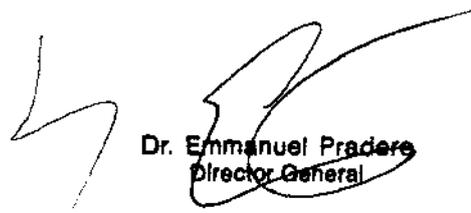
En estudios de carcinogénesis, la Agomelatina indujo un incremento en la incidencia de tumores hepáticos en la rata y el ratón, a dosis al menos 110 veces más altas que las terapéuticas. Los tumores de hígado están más probablemente relacionados con la inducción de enzimas específicos de roedores. A altas dosis (60 veces la dosis terapéutica) se observó un aumento en la frecuencia de fibroadenomas mamarios benignos en ratas, pero dentro de los rangos de los controles.

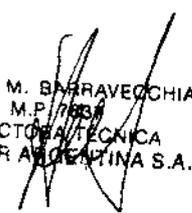
Los estudios de seguridad farmacológica no mostraron efectos de la Agomelatina en la corriente hERG o en los potenciales de acción de células de Purkinje de perros. La Agomelatina no manifestó propiedades proconvulsivas en dosis intraperitoneales de hasta 128 mg/kg en ratones y ratas.

SOBREDOSIS

En caso de sobredosis accidental o voluntaria consultar inmediatamente a su médico o al centro de asistencia toxicológica: Hospital Posadas, tel. 0800-333-0160 (011) 4658-7777 – Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez, tel. 0800-444-8694 (011) 4962-6666/2247 – Hospital Pedro de Elizalde, Tel. (011) 4300-2115 / (011) 4362-6063 e informar el estado del paciente.

Se dispone de experiencia limitada en relación con sobredosis de Agomelatina. Tras la experiencia de sobredosis con Agomelatina, se han notificado casos de

  
Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

  
DRA. A. M. BARAVECCHIA  
M.P. 7834  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.

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 antidotos 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.

**INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE:**

El médico tratante le informará al paciente los riesgos, sus síntomas y su tratamiento, así como las situaciones predisponentes.

Este medicamento le ha sido prescripto sólo para su problema médico actual, no lo recomiende a otras personas, siga las instrucciones y ante cualquier duda consulte a su médico.

**PRESENTACIONES**

Envases conteniendo 14, 28 y 56 comprimidos recubiertos.

**CONSERVACIÓN Y ESTABILIDAD:**

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

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

**MANTENER LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.**

Medicamento autorizado por el Ministerio de Salud.

Certificado Nº: 54863

Elaborado en Les Laboratoires Servier Industrie - Francia

Importador:

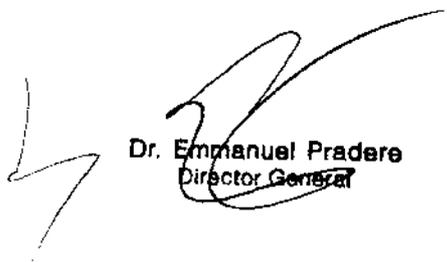
SERVIER ARGENTINA S.A.

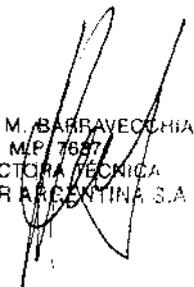
Av. Libertador 5926- 8º piso (C1428ARP) C.A.B.A.

Acondicionado en La Paz 1151 Martínez – Prov. de Bs. As.

Directora Técnica: Dra. A. M. Barravecchia - (Farmacéutica)

Versión 10 Diciembre 2012

  
Dr. Emmanuel Pradere  
Director General

  
DRA. A. M. BARRAVECCHIA  
M.P. 7687  
DIRECTORA TÉCNICA  
SERVIER ARGENTINA S.A.