



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

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

DISPOSICIÓN Nº

3844

BUENOS AIRES,

06 JUN 2014

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-004166-14-1 del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma GADOR S.A., solicita la aprobación de nuevos proyectos de prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VESTIN / AGOMELATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AGOMELATINA 25 mg; aprobada por Certificado Nº 56.257.

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 Nº: 5904/96 y Circular Nº 4/13.

Que los procedimientos para las modificaciones y/o rectificaciones de los datos característicos correspondientes a un certificado de Especialidad Medicinal otorgado en los términos de la Disposición ANMAT Nº 5755/96, se encuentran establecidos en la Disposición ANMAT Nº 6077/97.



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

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

DISPOSICIÓN N° **3844**

Que a fojas 131 obra el informe técnico favorable del Departamento de Evaluación de Medicamentos.

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

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. - Autorízase el cambio de prospectos e información para el paciente presentado para la Especialidad Medicinal denominada VESTIN / AGOMELATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS, AGOMELATINA 25 mg; aprobada por Certificado N° 56.257 y Disposición N° 2985/11, propiedad de la firma GADOR S.A., cuyos textos constan de fojas 70 a 82, 90 a 102 y 110 a 122, para los prospectos y de fojas 83 a 89, 103 a 109 y 123 a 129, para la información para el paciente.

ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2985/11 los prospectos autorizados por las fojas 70 a 82 y la información para el paciente autorizada por las fojas 83 a 89, de las aprobadas en el artículo 1º, los que integrarán el Anexo de la presente.



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

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

DISPOSICIÓN N° 3844

ARTICULO 3º. - Acéptase el texto del Anexo de Autorización de modificaciones el cual pasa a formar parte integrante de la presente disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.257 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, información para el paciente y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-004166-14-1

DISPOSICIÓN N°

9 js

3844

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



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

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

ANEXO DE AUTORIZACIÓN DE MODIFICACIONES

El Administrador Nacional de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), autorizó mediante Disposición N°...**3844**... a los efectos de su anexo en el Certificado de Autorización de Especialidad Medicinal N° 56.257 y de acuerdo a lo solicitado por la firma GADOR S.A., del producto inscripto en el registro de Especialidades Medicinales (REM) bajo:

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

Disposición Autorizante de la Especialidad Medicinal N° 2985/11.-

J

Tramitado por expediente N° 1-47-0000-016507-10-5.-

DATO A MODIFICAR	DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA	MODIFICACION AUTORIZADA
Prospectos de información para el paciente.	Anexo de Disposición N° 1467/13.-	Prospectos de fs. 70 a 82, 90 a 102 y 110 a 122, corresponde desglosar de fs. 70 a 82. Información para el paciente de fs. 83 a 89, 103 a 109 y 123 a 129, corresponde desglosar de fs. 83 a 89.-

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

A



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

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

Se extiende el presente Anexo de Autorización de Modificaciones del REM
a la firma GADOR S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56.257
en la Ciudad de Buenos Aires, a los días **06 JUN 2014**....., del mes
de.....

Expediente N° 1-0047-0000-004166-14-1

DISPOSICIÓN N° **3844**

J Js

W. Orsingher
Dr. OTTO A. ORSINGER
Sub Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

(A)



Gador S.A.

ORIGINAL

3844



Proyecto de prospecto interior de envase

VESTIN®

AGOMELATINA 25 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de Vestin® de contiene:

Agomelatina 25 mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica; Lactosa monohidrato, Óxido de hierro, Povidona K-25, Sílica coloidal anhidra, Ácido esteárico en polvo, OpaglósGS-2-0700, Almidón de maíz, Opadry Y S-1 7003 Blanco,..... c.s.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo. Código ATC: NO6AX22

INDICACIONES

Tratamiento del Trastorno Depresivo Mayor (según DSM-IV).

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción:

Agomelatina es un agonista melatoninérgico (receptores MT1 y MT2) y un antagonista de 5-HT2C.

En estudios de unión se señala que la agomelatina carece de efectos sobre la captación de monoaminas y no posee afinidad por los receptores adrenérgicos α o β , histaminérgicos, colinérgicos, dopaminérgicos y benzodiazepínicos. La agomelatina resincroniza los ritmos circadianos en modelos animales de alteración del ritmo circadiano. Aumenta la liberación de dopamina y noradrenalina, específicamente en la corteza frontal, y no tiene influencia en los niveles extracelulares de serotonina. También ha mostrado que ejerce un efecto antidepresivo en modelos animales de depresión

GADOR S.A.

Abeniakar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

Noemi Greco
GU. NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957





(prueba de la indefensión aprendida, prueba de la desesperanza, estrés crónico leve) así como en modelos con desincronización del ritmo circadiano o relacionados con el estrés y la ansiedad. En humanos, agomelatina 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.

FARMACOCINETICA

Absorción y biodisponibilidad

La agomelatina se absorbe rápidamente ($\geq 80\%$) después de su administración oral. La biodisponibilidad absoluta es baja ($< 5\%$ para la dosis terapéutica por vía oral) y la variabilidad interindividual es importante. La biodisponibilidad aumenta en mujeres en comparación con los hombres, y con la toma de anticonceptivos orales; y disminuye en fumadores. La concentración plasmática máxima se alcanza entre 1 a 2 horas luego de la administración. En el rango 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.

Distribución

El volumen de distribución en equilibrio es de aproximadamente 35 litros 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 CYP1A2; las isoenzimas CYP2C9 y CYP2C19 también están involucradas pero con una menor contribución. Los principales



metabolitos, agomelatina hidroxilada y desmetilada, carecen de actividad, se con-
enseguida y se eliminan por la orina.

Eliminación

La eliminación es rápida, la vida media plasmática varía entre 1 y 2 horas y el clearance es alto (aprox. 1.100 ml/min) y, es esencialmente metabólico. La excreción es fundamentalmente urinaria (80%) en forma de metabolitos, mientras que la excreción del compuesto inalterado es inapreciable. La cinética no se modifica después de la administración repetida.

Insuficiencia renal

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


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 y 140 veces, respectivamente), en comparación con los voluntarios agrupados (por edad, peso y tabaquismo) sin insuficiencia hepática.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos de Vestin[®] se pueden tomar con o sin alimentos.

La dosis recomendada es de 1 comprimido de 25 mg una vez al día por vía oral antes de acostarse. Al cabo de dos semanas de tratamiento, si no hay una mejoría de los síntomas, la dosis se puede aumentar hasta 50 mg una vez al día, en toma única antes de acostarse (2 comprimidos).

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIGUAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

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

Se deben realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes: Antes de iniciar el tratamiento y también periódicamente a las tres, seis (final de la fase aguda), doce y veinticuatro (final de la fase de mantenimiento) semanas de tratamiento, y después de eso cuando se encuentre indicado clínicamente. También se realizan pruebas de función hepática cuando se aumente la dosis de agomelatina, respetando los mismos intervalos que al inicio de un tratamiento. *(Para mayor información ver precauciones, monitoreo de la función hepática).*

Niños y adolescentes

Vestin® no está recomendado para uso en niños y adolescentes menores de 18 años debido a la ausencia de datos sobre seguridad y eficacia.

Pacientes de edad avanzada

Se ha demostrado la eficacia y seguridad de agomelatina (25 a 50 mg/día) en pacientes deprimidos de edad avanzada (<75 años). No se han documentado efectos en pacientes ≥ 75 años. No se requiere ajuste de dosis en función de la edad.

Pacientes con insuficiencia renal

No se requiere ajuste de dosis en pacientes con insuficiencia renal leve. Debe tenerse precaución cuando se prescriba Vestin® a pacientes con insuficiencia renal grave o moderada.

Pacientes con insuficiencia hepática


Vestin® está contraindicado en pacientes con insuficiencia hepática.

Interrupción del tratamiento

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

CONTRAINDICACIONES

GADOR S.A.


ADELMO F. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086


GADOR S.A.
OLGA NGEIMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Insuficiencia hepática (cirrosis o enfermedad hepática activa). Pacientes con niveles de transaminasas séricas que sobrepasan 3 veces el límite superior del rango normal. Uso concomitante de inhibidores potentes del CYP1A2 (fluvoxamina, ciprofloxacina).

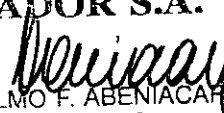
ADVERTENCIAS***Suicidio/pensamientos suicidas***

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

Los familiares y quienes cuidan a los pacientes deberían ser alertados acerca de la necesidad de seguimiento de los pacientes en relación tanto de los síntomas descriptos

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIAGAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

como de la aparición de ideación suicida y reportarlo 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 no han sido establecidas en pacientes menores de 18 años.

Análisis combinados de fármacos antidepresivos (ISRSs y otros) a corto plazo, controlados con placebo, mostraron que estos fármacos aumentan el riesgo de pensamiento y comportamiento suicida (suicidalidad) en niños, adolescentes y adultos jóvenes (18-24 años) con TDM y otros trastornos psiquiátricos. Los estudios a corto plazo no mostraron un incremento del riesgo de suicidalidad con antidepresivos, comparado con placebo en adultos mayores de 24 años; ha habido una reducción con antidepresivos comparado con placebo en adultos ≥ 65 años.

No han ocurrido suicidios en ningún estudio clínico pediátrico. En estudios clínicos con adultos ha habido suicidios, pero el número no fue suficiente para alcanzar una conclusión sobre el efecto del fármaco en suicidio.

PRECAUCIONES


Manía/Hipomanía

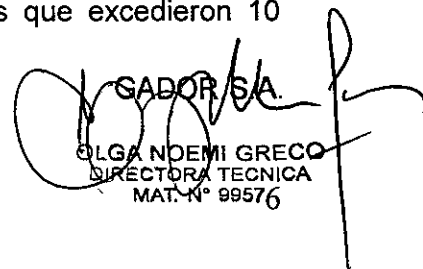
Vestin[®] se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes de manía o de hipomanía y se suspenderá el tratamiento si el paciente desarrolla síntomas maníacos.

Monitoreo de la función hepática

En la post-comercialización de agomelatina se han reportado casos de lesión hepática, incluyendo insuficiencia hepática, elevación de enzimas hepáticas que excedieron 10

GADOR S.A.


ADELMO F. ABENIACA
APODERADO
D.N.I. 4.094.086


GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 99576

(2)

veces su valor normal, hepatitis e ictericia. La mayoría de ellos ocurrieron durante los primeros meses de tratamiento. El daño hepático fue predominantemente hepatocelular. Cuando agomelatina fue discontinuada en aquellos pacientes, las transaminasas usualmente retornaron a valores normales.

Se deben realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes:

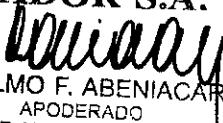
- Antes de iniciar el tratamiento.
- Periódicamente a las tres, seis (final de la fase aguda), doce y veinticuatro (final de la fase de mantenimiento) semanas de tratamiento, y después de eso cuando se encuentre indicado clínicamente.
- Cuando se aumente la dosis de agomelatina, respetando los mismos intervalos que al inicio de un tratamiento.

Cuando un paciente presente aumento de transaminasas, se debe monitorear la función hepática cada 48 horas.

Se debe discontinuar el tratamiento con agomelatina si las transaminasas aumentan a valores que tripliquen los normales y si aparecen signos o síntomas de lesión hepática, como coluria, hipo o acolia, ictericia, dolor en hipocondrio derecho, fatiga inexplicada y constante de nueva aparición.

Se tendrá especial precaución en aquellos sujetos con aumento de transaminasas previo al tratamiento con agomelatina ($>$ al límite superior de los rangos normales y \leq a 3 veces el límite superior de los rangos normales) o que tengan factores de riesgo adicionales para presentar disfunción hepática (por ejemplo, obesidad, sobrepeso, hígado graso no alcohólico, diabetes, o aquellos que ingieran alcohol o drogas con potencial hepatotóxico).

Intolerancia a lactosa

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



Gador S.A.

3844



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

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Posibles interacciones que afectan a la agomelatina

La agomelatina se metaboliza principalmente por el citocromo P450 1A2 (CYP1A2) (90%) y por el CYP2C9/19 (10%). Los medicamentos que interactúan con estas isoenzimas pueden disminuir o aumentar la biodisponibilidad de la agomelatina.

La fluvoxamina, un potente inhibidor del CYP1A2 e inhibidor moderado del CYP2C9, inhibe de manera notable el metabolismo de la agomelatina produciendo que aumente 60 veces (rango 12-412) la exposición a agomelatina. En consecuencia está contraindicada la administración de Vestin® 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, grepofloxacino, enoxacino) hasta que se adquiera más experiencia.

La rifampicina, un inductor de los 3 citocromos involucrados en el metabolismo de la agomelatina, puede disminuir la biodisponibilidad de agomelatina.

El cigarrillo induce al CYP1A2 y ha demostrado disminuir la biodisponibilidad de agomelatina, especialmente en fumadores importantes (≥ 15 cigarrillo/día).

Posibilidad de que agomelatina afecte a otros medicamentos

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

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

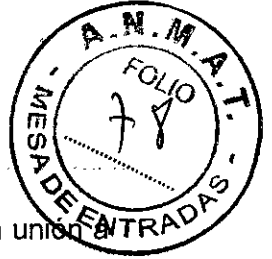
Olga Noemi Greco
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957





Gador S.A.

3 8 4 4



Medicamentos con elevada unión a proteínas plasmáticas

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

Otros medicamentos

En ensayos clínicos no se encontró evidencia de interacción farmacocinética o farmacodinámica con medicamentos que podrían ser prescritos de forma concomitante con agomelatina, entre ellos benzodiazepinas, litio, paroxetina, fluconazol y teofilina.

Alcohol

No es aconsejable la combinación de Vestin® con alcohol.

Tratamiento electroconvulsivante (TEC)

No hay experiencia sobre la utilización conjunta de agomelatina y tratamiento electroconvulsivante.

Uso en niños y adolescentes

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

Uso en pacientes de edad avanzada


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

Vestin® no debe utilizarse para el tratamiento de trastorno depresivo mayor en pacientes de edad avanzada con demencia debido a que no se han establecido la seguridad y eficacia de agomelatina en estos pacientes.

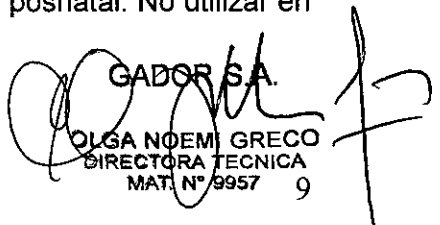
Embarazo

No se dispone de datos clínicos sobre mujeres expuestas a la agomelatina durante el embarazo. Los estudios en animales no muestran efectos dañinos directos o indirectos sobre el embarazo, desarrollo embrionario/fetal, parto o desarrollo posnatal. No utilizar en

GADOR S.A.


ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.


OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957 9



embarazadas. En caso que el médico considere necesario su uso deberá evaluarse cada situación en particular.

Lactancia

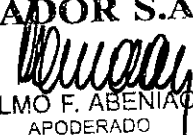
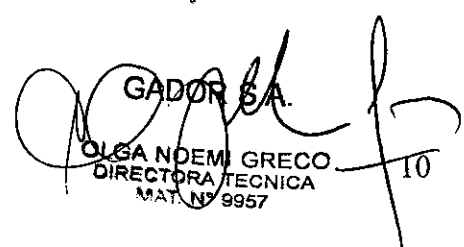
No se conoce si la agomelatina se excreta en la leche humana. La agomelatina o sus metabolitos se excretan en la leche de ratas lactantes. No se han establecido los efectos potenciales de agomelatina sobre los lactantes. No utilizar durante la lactancia. Si se considera necesario el tratamiento con Vestin[®], se debe interrumpir la lactancia materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias. 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 maquinarias puede verse afectada.

Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

Se observaron efectos sedantes en ratones, ratas y monos, que habían recibido dosis altas de agomelatina tanto en dosis única como repetida. En roedores, se observó una marcada inducción del CYP2B y una inducción moderada de CYP1A y de CYP3A a partir de 125 mg/kg/día mientras que en monos la inducción fue pequeña para CYP2B y para CYP3A a la dosis de 375 mg/kg/día. No se observó hepatotoxicidad en roedores ni en monos en los estudios de toxicidad a dosis repetidas. La agomelatina pasa a la placenta y a los fetos de las ratas preñadas. En los estudios sobre la función reproductora en la rata y en el conejo no se mostraron efectos de la agomelatina sobre la fertilidad, desarrollo embrionfetal y desarrollo pre y postnatal. Estudios de genotoxicidad estándar *in vitro* e *in vivo* concluye que la agomelatina no presenta potencial mutagénico o clastogénico. En los estudios de carcinogenicidad la agomelatina indujo un aumento en la incidencia de tumores hepáticos en la rata y el ratón, a una dosis al menos 110 veces más alta que la dosis terapéutica, y están más probablemente relacionados con la

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENÍA
APODERADO
D.N.I. 4.094.086**GADOR S.A.**
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

inducción de enzimas específicas de roedores. La frecuencia de fibroadenomas

mamarios benignos observados en la rata aumentó con altas exposiciones (60 veces la exposición a la dosis terapéutica) pero se mantiene en el rango de los controles. Los estudios de seguridad farmacológica no mostraron un efecto de agomelatina sobre la corriente hERG (human Ether à-go-go Related Gene) o sobre el potencial de acción de las células de Purkinje en el perro. La agomelatina no mostró propiedades proconvulsivantes a dosis intraperitoneales de hasta 128 mg/kg en ratones y ratas.

REACCIONES ADVERSAS

Las reacciones adversas observadas en estudios clínicos fueron normalmente de leves a moderadas y aparecieron en las dos primeras semanas de tratamiento. Las reacciones adversas más frecuentes fueron náuseas y mareo. 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 serán clasificadas acorde a la Disposición 5904/96 de la ANMAT como frecuentes (>10%), ocasionales (1-10%) y raras (<1%), teniendo en cuenta la frecuencia del evento adverso en el grupo activo vs. placebo.

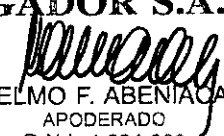
Trastornos del sistema nervioso: Ocasionales: cefalea, mareo, somnolencia, insomnio, migraña. *Raras:* parestesias. Síndrome de piernas inquietas

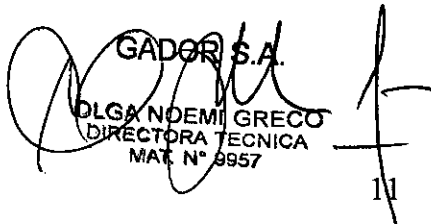
Trastornos del oído y laberinto: acúfenos

Trastornos oculares: *Raras:* visión borrosa.

Trastornos gastrointestinales: Ocasionales: náuseas, diarrea, estreñimiento, dolor abdominal, vómitos.

GADOR S.A.


ADELMO F. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086


GADOR S.A.
OLGA NOEMÍ GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Ocasionales: hiperhidrosis. *Raras:* eczema.

Prurito. Urticaria. *Casos aislados:* rash eritematoso. Edema facial. Angioedema.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo: Ocasionales: dolor de espalda.

Trastornos generales: Ocasionales: cansancio.

Trastornos hepatobiliares: Ocasionales: aumentos (>3 veces el límite superior del rango normal) en TGO y/o TGP (1,4% de los pacientes con agomelatina 25 y 2,5% con 50 mg vs. 0,6% con placebo). *Casos aislados:* hepatitis. Incremento de la GGT (> 3 veces el límite superior del rango normal), incremento de la FAL (> 3 veces el límite superior del rango normal), ictericia. Insuficiencia hepática (se notificaron excepcionalmente, en pacientes con factores de riesgo hepático, un número reducido de casos con desenlace mortal o trasplante de hígado).

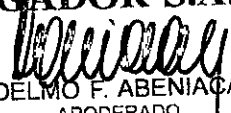
Trastornos psiquiátricos: Ocasionales: ansiedad. *Raras:* agitación y síntomas relacionados (irritabilidad e inquietud), agresión, pesadillas, sueños anormales. *Casos aislados:* manía, hipomanía (estos síntomas pueden ser debidos a enfermedad subyacente), alucinaciones. *Frecuencia no conocida:* pensamientos o conductas suicidas.

Otros: Casos aislados: disminución de peso, aumento de peso.

SOBREDOSIFICACIÓN

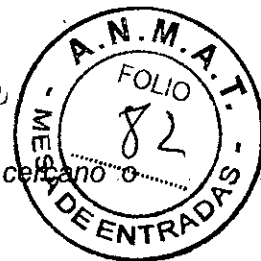
Se dispone de experiencia limitada en relación con sobredosis de agomelatina. Los signos y síntomas de sobredosis reportados fueron somnolencia, epigastralgia, fatiga, agitación, ansiedad, tensión, mareos, cianosis o malestar. Una persona que ingirió 2450 mg de agomelatina se recuperó espontáneamente sin anormalidades biológicas ni cardiovasculares. 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.

GADOR S.A.


ADELMO F. ABENIÁCAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.


OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957



"Ante la eventualidad de una sobredosificación, concurrir al Hospital más cercano o

comunicarse con los Centros de Toxicología:

HOSPITAL DE PEDIATRIA RICARDO GUTIERREZ: (011) 4962-6666/2247.

HOSPITAL ALEJANDRO POSADAS: (011) 4654-6648/4658-7777.

Optativamente otros Centros de Toxicología".

PRESENTACIONES

Vestin® se presenta en envases conteniendo 14, 28, 56, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las dos últimas de uso hospitalario exclusivamente.

CONSERVACIÓN

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

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

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

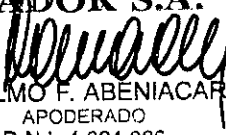
GADOR S.A

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel.: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.257.

Fecha de última revisión: __/__/__

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

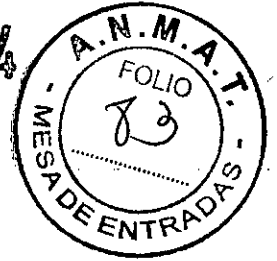
GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9957



Gador S.A. ORIGINAL

3 8 4 4



INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

VESTIN®

AGOMELATINA 25 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de **Vestin®** contiene:

Agomelatina 25 mg

Excipientes: Croscarmelosa sódica; Lactosa monohidrato, Óxido de hierro, Povidona K-25, Sílica coloidal anhidra, Ácido esteárico en polvo, OpaglósGS-2-0700, Almidón de maíz, Opadry Y S-1 7003 Blanco..... c.s.

Lea atentamente esta información sobre **Vestin®** antes de tomarlo, ya que contiene importantes datos sobre el mismo. Si Ud. Desea plantear otras preguntas, consulte con su médico.

Vestin® contiene agomelatina y es un medicamento perteneciente al grupo de los antidepresivos. Este medicamento le ha sido recetado por su médico para tratar su depresión.

ANTES DE USAR ESTE MEDICAMENTO:

Ud. no debe tomar Vestin® en las siguientes situaciones:

- si es alérgico o hipersensible a la agomelatina o a cualquiera de los excipientes descriptos en la composición del comprimido.
- si su hígado no funciona correctamente.- si está tomando fluvoxamina (antidepresivo) o ciprofloxacina (antibiótico).

Puede haber algún motivo por el cual Vestin® no sea adecuado para usted, prestando especial atención a las siguientes situaciones:

GADOR S.A.

Adelmo F. Abeniacar
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

Olga Noemi Greco
GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

- Si está tomando algún medicamento que sabe que afectan al hígado.
- Si tiene sobrepeso o es obeso.
- Si es diabético.

- Si tiene los niveles de enzimas hepáticas aumentadas antes del inicio del tratamiento.

Como algunos pacientes pueden experimentar aumentos de los niveles en sangre de las enzimas hepáticas durante el tratamiento con Vestin® su médico le pedirá análisis de sangre regularmente para chequear que su hígado funcione correctamente.

- Si desarrolla alguno de estos signos y síntomas que indiquen algún problema hepático: oscurecimiento inusual de la orina, heces de color claro, piel/ojos amarillos, dolor en la parte superior derecha del abdomen, fatiga inusual, deje de tomar Vestin® inmediatamente y consulte urgente a su médico.

- Si tiene pensamientos de suicidio y empeoramiento de su depresión.

- Si padece trastorno bipolar y ha experimentado síntomas de gran excitabilidad y exaltación anormal de las emociones, consulte a su médico antes de comenzar a tomar este medicamento o de continuar tomándolo.

En todas las situaciones descritas anteriormente Ud debe consultar con su médico.

Ingesta de alcohol

No es aconsejable beber alcohol mientras esté medicado con Vestin®.

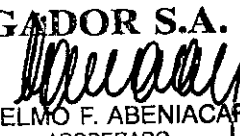
Otros medicamentos y cigarrillo

Si está medicado con rifampicina (un antibiótico), o fuma más de 15 cigarrillos por día, puede disminuir la concentración de agomelatina en su organismo, consulte con su médico.

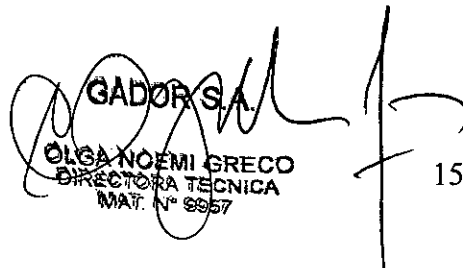
Información importante sobre uno de los componentes de Vestin®.

Vestin® contiene lactosa. Si Ud. sabe que padece intolerancia o malabsorción de ciertos azúcares (galactosa o glucosa) o insuficiencia de una enzima (lactasa), consulte con su médico porque Ud. no debe tomar Vestin®.

GADOR S.A.



ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086



GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

Uso en Niños

Vestin® no debe administrarse a niños y adolescentes (menores de 18 años).

Uso en ancianos

El efecto de agomelatina no está documentado en pacientes a partir de los 75 años, por lo tanto Vestin® no se debe utilizar en este grupo de edad.

Vestin® no debe utilizarse en pacientes ancianos que tengan demencia, ya que no se conoce si Vestin® es seguro y eficaz en estos pacientes.

Embarazo

Si planea quedar o queda embarazada mientras está medicada con Vestin® debe informar a su médico.

Lactancia

Debe interrumpir la lactancia si está medicada con Vestin® consulte con su médico.

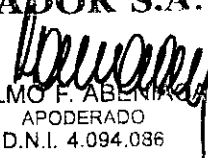
Conducción y uso de máquinas

Puede sentir mareos o somnolencia (sensación de sueño) que podrían afectar a su capacidad para conducir o usar maquinarias. Asegúrese que su reacción o reflejos sean normales antes de conducir o usar maquinarias.

USO APROPIADO DEL MEDICAMENTO:**¿Cuánto, cuándo y cómo usarlo?**

Siga las indicaciones de su médico/a para la administración de Vestin®. Si tiene alguna duda, consulte con él.

Los comprimidos de Vestin® se administran por vía oral, y se pueden tomar con o sin alimentos. La dosis recomendada de Vestin® es de un comprimido (25 mg) antes de acostarse. Después de algunas semanas de tratamiento y acorde a su respuesta, el médico puede indicarle tomar una dosis de dos comprimidos juntos antes de acostarse (50 mg).

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIGUAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.036**GADOR S.A.**
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 8957



Los pacientes con depresión deben ser tratados durante un periodo de tiempo suficiente para prevenir que la depresión no vuelva a aparecer. El tiempo del tratamiento será indicado por su médico. No deje de tomar su medicamento sin consultar con él, incluso si se siente mejor.

Su médico le pedirá análisis de laboratorio para comprobar que su hígado esté funcionando correctamente, al inicio del tratamiento y, después, periódicamente durante el tratamiento a las 3, 6, 12 y 24 semanas. Si su médico decide aumentar la dosis a 2 comprimidos (50 mg), le pedirá nuevamente los análisis de laboratorio como cuando inició el tratamiento con 1 comprimido (25 mg), o sea al inicio de la nueva dosis, y posteriormente a las 3, 6, 12 y 24 semanas. Posteriormente, el médico podrá pedir algún nuevo control, si lo considera necesario.

No debe tomar Vestin® si su hígado no funciona correctamente.

Si tiene algún problema renal, su médico evaluará si es seguro que tome Vestin®.

Si se olvidó de tomar Vestin® un día, tome la siguiente dosis a la hora habitual. No quiera compensarlo tomando más comprimidos que los indicados por su médico.

Si tiene alguna duda sobre el uso apropiado del medicamento, consulte a su médico.

MODO DE CONSERVACION:

¿Dónde y cómo guardar el medicamento?

Vestin® debe conservarse en su envase original a temperatura no mayor a 30 °C.

No utilice Vestin® después de la fecha de vencimiento que se encuentra en el envase y blíster del medicamento.

Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

EFECTOS INDESEABLES:

Al igual que todos los medicamentos, Vestin® puede producir efectos indeseables en algunas personas. Generalmente estos efectos indeseables son leves o moderados,

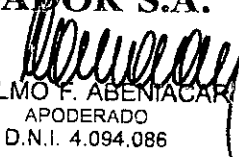
aparecen durante las primeras dos semanas del tratamiento y usualmente son transitorios.

La frecuencia de los posibles efectos indeseables es la siguiente:

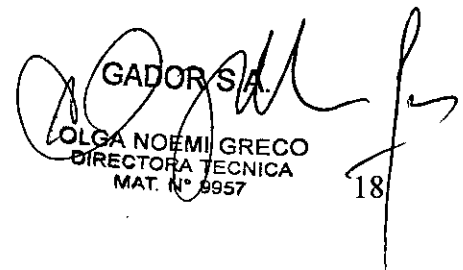
- *Frecuentes* (afecta a más de 1 de cada 10 personas)
- *Ocasionales* (afecta entre 1 a 10 de cada 100 personas)
- *Raros* (afecta entre 1 a 10 de cada 1.000 personas)
- *Casos aislados* (afecta a menos de 1 de cada 1000 personas)

Dentro de cada frecuencia, se incluyen los siguientes efectos:

- *Ocasionales*: dolor de cabeza, migraña o jaqueca, mareos, somnolencia, insomnio, náuseas, diarrea, estreñimiento o constipación, dolor abdominal, vómitos, excesiva producción de sudor (hiperhidrosis), dolor de espalda, cansancio, ansiedad, aumento de enzimas que evalúan el funcionamiento del hígado (TGO-TGP).
- *Raros*: pérdida de sensibilidad en alguna parte del cuerpo (parestias), visión borrosa, lesiones en la piel (eczema) acompañada o no de picazón (prurito), urticaria (lesiones rojizas en la piel), agitación, irritabilidad e inquietud, agresión, pesadillas, síndrome de piernas inquietas (un trastorno que se caracteriza por la necesidad irresistible de mover las piernas), pitidos en los oídos.
- *Casos aislados*: coloración rojiza anormal de la piel (rash eritematoso), aumento de enzimas del hígado (GGT, FAL), color amarillento de la piel (ictericia), insuficiencia hepática (mal funcionamiento del hígado), exaltación del ánimo (manía, hipomanía), percepción de algo que no existe (alucinaciones), edema de la cara (hinchazón), angioedema (hinchazón de la cara, labios, lengua y/o garganta que puede causar dificultad al tragar o respirar).
- *Frecuencia no conocida*: pensamientos o conductas suicidas, disminución de peso, aumento de peso.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIACCARI
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 6957



Ante la aparición de algún efecto indeseable no descrito o alguno de los descritos arriba, consulte inmediatamente a su médico. Alguno de estos efectos pueden agravarse si no consulta a la brevedad.

RECORDATORIO:

Este medicamento ha sido prescrito sólo para su problema médico actual.

No lo recomiende a otras personas. Si tiene alguna duda, consulte a su médico.

PRECAUCIONES A TOMAR DURANTE EL TIEMPO QUE SE UTILIZA EL MEDICAMENTO

Lea atentamente toda la información para el paciente, ya que se describen las precauciones a tener en cuenta antes del inicio y durante el tratamiento.

Es importante que esté atento a la aparición de algún efecto indeseable y consulte a su médico a la brevedad.

"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"

PRESENTACIONES

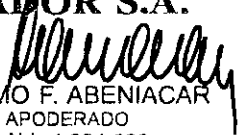
Vestin® se presenta en envases conteniendo 14, 28, 56, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo las dos últimas de uso hospitalario exclusivamente.

CONSERVACIÓN

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

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

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

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086**GADOR S.A.**
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 9957

19



Siguiendo las pautas internacionales, Vestin® se encuentra adherido a un Plan de Gestión de Riesgo, aprobado por ANMAT. En caso de aparición o sospecha de Eventos Adversos asociados al uso de Vestin®, agradeceremos comunicarse al +54 911 33373658 o a farmacovigilancia@gador.com.ar.

GADOR S.A

Darwin 429 - C1414CUI - Buenos Aires - Tel.: 4858-9000.

Directora Técnica: Olga N. Greco - Farmacéutica.

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 56.257.

Fecha de última revisión: __/__/__

GADOR S.A.
[Signature]
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I. 4.094.086

GADOR S.A.
[Signature]
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. N° 56257