



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional

2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número:

Referencia: EX-2019-108840085-APN-DGA#ANMAT

VISTO el Expediente EX-2019-108840085-APN-DGA#ANMAT del Registro de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma LAB. GADOR SA solicita la aprobación de nuevos proyectos de rótulos, prospectos e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada VESTIN / AGOMELATINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTO / AGOMELATINA 25 mg; aprobada por Certificado N° 56257.

Que los proyectos presentados se encuadran dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos 16.463, Decreto 150/92 y la Disposición N°: 5904/96 y Circular N° 4/13.

Que la Dirección de Evaluación y Registro de Medicamentos ha tomado la intervención de su competencia.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por el Decreto N° 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello:

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

DISPONE:

ARTICULO 1º. – Autorízase a la firma LAB. GADOR SA propietaria de la Especialidad Medicinal denominada VESTIN / AGOMELATINA Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTO / AGOMELATINA 25 mg; el nuevo proyecto de prospecto obrante en el documento IF-2020-30684020-APN-DERM#ANMAT; e información para el paciente obrante en el documento IF-2020-30683786-APN-DERM#ANMAT.

ARTICULO 2º. – Practíquese la atestación correspondiente en el Certificado N° 56257, cuando el mismo se presente acompañado de la presente Disposición.

ARTICULO 3º. - Regístrese; por el Departamento de Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y rótulos, prospectos e información para el paciente. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica a sus efectos. Cumplido, archívese.

EX-2019-108840085-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.06.19 13:27:02 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.06.19 13:27:04 -03:00

Proyecto de prospecto interior de envase

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.....3,9 mg

Lactosa monohidrato.....65 mg

Óxido de hierro.....0,15 mg

Povidona K-25.....5,2 mg

Sílica coloidal anhidra.....0,975 mg

Ácido esteárico en polvo.....2,6 mg

Opaglós GS-2-0700.....0,1 mg

Almidón de maíz.....27,325 mg

Opadry YS-1 7003 Blanco.....1,75 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA


Antidepresivo. Código ATC: NO6AX22

INDICACIONES


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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

Mecanismo de acción:



Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713



IF-2019-109161753-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal 1
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086

Agomelatina es un agonista melatoninérgico (receptores MT1 y MT2) y un antagonista de 5-HT_{2C}.


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 (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



Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713



IF-2019-109161753-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hila
Co-Directora Técnica 2
Página 75 de 128 M.N. 14.085

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 conjugan 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.

Pacientes de edad avanzada

En un estudio farmacocinético en pacientes de edad avanzada (≥ 65 años), se mostró que a una dosis de 25 mg la AUC media y la Cmax media fueron aproximadamente 4 veces y 13 veces más altas en pacientes ≥ 75 años en comparación con pacientes < 75 años. El número total de pacientes que recibió 50 mg fue demasiado bajo para llegar a alguna conclusión. No se requiere un ajuste de dosis en pacientes de edad avanzada.

Grupos étnicos

No hay datos sobre la influencia de la raza en la farmacocinética de agomelatina.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

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).

La decisión de aumentar la dosis debe valorarse teniendo en cuenta un mayor riesgo de elevación de transaminasas. Cualquier aumento de dosis a 50 mg debe realizarse tras una evaluación individual del beneficio/riesgo para cada paciente y con un estricto seguimiento de las pruebas de función hepática

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*). Asimismo, no se debe iniciar el tratamiento si los valores de transaminasas superan en 3 veces el límite superior de la normalidad, y ante un aumento de tres veces el límite superior de las transaminasas en el tratamiento, se deberá suspender la administración del fármaco.

Cambio de tratamiento de antidepresivos ISRS / IRSN a agomelatina

Los pacientes pueden experimentar síntomas de retirada tras la interrupción de un antidepresivo ISRS / IRSN.

Se debe consultar el prospecto del ISRS / IRSN, para saber cómo retirar el tratamiento y evitar estos síntomas. El tratamiento con agomelatina puede iniciarse inmediatamente mientras se reduce paulatinamente la dosis de un ISRS / IRSN.

Niños y adolescentes

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

Pacientes de edad avanzada

Se ha demostrado la eficacia y seguridad de agomelatina (25 a 50 mg/día) en pacientes deprimidos de edad avanzada (<75 años). No se han documentado efectos en pacientes ≥ 75 años. Por tanto, agomelatina no debe utilizarse en pacientes de este grupo de edad. 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. No se ha observado una modificación relevante en los parámetros farmacocinéticos de



Gador S.A.

agomelatina en pacientes con insuficiencia renal grave. 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

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

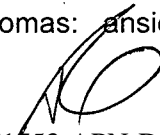
Suicidio/pensamientos suicidas

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,


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-109161753-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica. 6
M.N. 14.088
Página 79 de 128

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 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 maniacos.

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 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.

Tras la interrupción del tratamiento con agomelatina las pruebas de la función hepática se deben repetir hasta que las transaminasas séricas vuelvan al valor normal.

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 trastornos con el consumo de alcohol y/o consumo considerable de alcohol así como aquellos que ingieran drogas con potencial hepatotóxico).

Intolerancia a lactosa

Vestin[®] contiene lactosa. Los pacientes con intolerancia hereditaria a galactosa, de 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



Gustavo H. Casarini
Apoderado
D.N.I. 13.653.713



IF-2019-109161753-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica⁹
Página 82 de 128 M.N. 14.086



Gador S.A.

asociación con estrógenos, debe tenerse precaución al prescribir agomelatina junto con otros inhibidores moderados del CYP1A2 (ej. propranolol, , 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. La agomelatina no inhibe ni CYP1A2 in vivo ni otra isoenzima CYP450 in vitro. Por lo tanto, la agomelatina no modificará la exposición a los medicamentos metabolizados por el CYP450.

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.

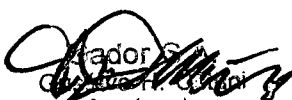
Alcohol

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


Gador S.A.
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-109161753-APP-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Rosana M. Hila 10
Co-Directora Técnica.
M.N. 14.086

Página 83 de 128

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

Lactancia


No se conoce si la agomelatina o metabolitos se excretan 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.


Gustavo H. Cortés
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-109161753-APN/DGA#ANMAT


Gador S.A. 11
Rosana M. Hilal
Directora Técnica
M.N. 14.086

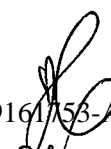
Carcinogénesis, mutagénesis y trastornos de la fertilidad

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 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.

No se observaron efectos de agomelatina en la función visual y reproductiva, ni en la conducta de animales jóvenes. Hubo pérdidas de peso leves no dosis dependiente relacionadas con las propiedades farmacológicas y algunos efectos menores en el aparato reproductor masculino sin ningún daño en las funciones reproductoras

REACCIONES ADVERSAS

Gustavo H. Ostun
Apoderado
D.N.I. 13.653.713



IF-2019-109161/53-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Página 15 de 18
M.N. 14.086

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 cefalea, náuseas y mareo. Estas reacciones adversas fueron normalmente transitorias y en general no condujeron al abandono del tratamiento..

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: Frecuentes: Cefalea. Ocasionales: mareo, somnolencia, insomnio. Raras: migraña, parestesias, Síndrome de piernas inquietas. Muy raras: acatisia

Trastornos del oído y laberinto: Raras: acúfenos

Trastornos oculares: Raras: visión borrosa.

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

Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Raras: Hiperhidrosis, 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 2,6% con 50 mg vs. 0,6% con placebo). Raras: Incremento de la GGT (> 3 veces el límite superior del rango normal) Casos aislados: hepatitis, 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).



Gador S.A.

Trastornos psiquiátricos: Ocasionales: ansiedad, sueños anormales *Raras:* pensamientos o conductas suicidas, agitación y síntomas relacionados (irritabilidad e inquietud), agresión, pesadillas, manía/hipomanía, estado de confusión.. *Casos aislados:* alucinaciones. .

Trastornos renales o urinarios: Casos aislados: retención urinaria.

Otros: Ocasional: aumento de peso. *Raros:* disminución de peso.

Notificación de Sospecha de Reacciones Adversas:

Es importante notificar la sospecha de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del Sistema Nacional de Farmacovigilancia al siguiente link: http://sistemas.anmat.gov.ar/aplicaciones_net/fvg_eventos_adversos_nuevo/index.html y/o al Departamento de Farmacovigilancia de GADOR S.A. vía email a farmacovigilancia@gador.com o telefónicamente al 0800-220-2273.

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 anomalías 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.


“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.


Gador S.A.
Gustavo 14, CABA
Apoderado
D.N.I. 13.553.713

IF-2019-109161753-APN-DGA#ANMAT


Gador S.A.
Rosana M. Hila
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086



Gador S.A.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones”.

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 TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS
NIÑOS”**

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


GADOR S.A


Darwin 429 - C1414CUI – C.A.B.A. - Tel.: 4858-9000.

Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

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

Fecha de última revisión: __/__/__


Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-109161753-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
Página 88 de 128 M.N. 14.083



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-108840085 PROSP

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 15 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 21:37:19 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 21:38:15 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**VESTIN®****AGOMELATINA 25 mg****Comprimidos recubiertos**

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

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

Agomelatina	25 mg
Excipientes:	
Croscarmelosa sódica.....	3,9 mg
Lactosa monohidrato.....	65 mg
Óxido de hierro.....	0,15 mg
Povidona K-25.....	5,2 mg
Sílica coloidal anhidra.....	0,975 mg
Ácido esteárico en polvo.....	2,6 mg
Opaglós GS-2-0700.....	0,1 mg
Almidón de maíz.....	27,325 mg
Opadry YS-1 7003 Blanco.....	1,75 mg

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 y no debe dárselo a otras personas, aunque tengan los mismos síntomas, ya que puede perjudicarles .



Gador S.A.

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

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 descritos en la composición del comprimido.
- si su hígado no funciona correctamente (insuficiencia hepática).- 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:

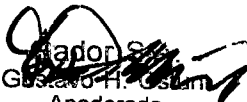
- Si está tomando algún medicamento que sabe que afectan al hígado.
- Si tiene sobrepeso o es obeso.
- Si es diabético.
- Si tiene los niveles de enzimas hepáticas aumentadas antes del inicio del tratamiento.


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.


Gustavo H. Osumi
Apoderado
D.N.I. 13.653.713


IF-2019-109161753-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hjal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086
Página 90 de 128

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

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

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.

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, propranolol (un betabloqueante utilizado en el tratamiento de la presión alta), enoxacino (antibiótico utilizado para tratar infecciones), , 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®.

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.

Embarazo

Si planea quedar o queda embarazada, o cree que podría estar 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 debe tragar el comprimido con un vaso de agua, asimismo se pueden tomar con o sin alimentos. La dosis recomendada de Vestin® es de un comprimido (25 mg) antes de acostarse.. En algunos casos el médico puede indicarle tomar una dosis de dos comprimidos juntos antes de acostarse (50 mg).

En la mayoría de las personas con depresión Vestin® empieza a actuar sobre los síntomas de la depresión dentro del plazo de dos semanas desde el inicio del tratamiento. 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.


¿Cómo cambiar de un antidepresivo (ISRS / IRSN) a agomelatina?

Si su médico le cambia su medicamento antidepresivo previo de un ISRS o IRSN a Vestin®, le advertirá sobre cómo debe suspender el tratamiento con su medicamento previo cuando comience a tomar Vestin®. Puede experimentar síntomas de retirada relacionados con la interrupción del tratamiento previo durante unas semanas, incluso si la dosis de su medicamento antidepresivo previo se reduce gradualmente.

Los síntomas de retirada incluyen: mareo, entumecimiento, alteración del sueño, agitación o ansiedad, dolor de cabeza, náuseas, vómitos y temblores. Estos efectos son generalmente leves a moderados y desaparecen espontáneamente en el transcurso de unos días.



Gustavo H. Ostun
Apoderado
D.N.I. 13.653.713



IF-2019-109161753-APN/DGA#ANMAT
Gador S.A.

Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086

Si el tratamiento con Vestin® se inicia mientras se reduce gradualmente la dosis del medicamento previo, los posibles síntomas de retirada no deben confundirse con una falta de efecto de Vestin® al principio del tratamiento.

Debe consultar a su médico sobre la mejor manera de interrumpir su tratamiento antidepresivo previo cuando comience el tratamiento con Vestin®.

Si toma más Vestin® del que debe

En caso de sobredosis o ingestión accidental consulte inmediatamente a su médico, o servicio de emergencia. La experiencia de sobredosis con agomelatina es limitada, pero los síntomas comunicados incluyen dolor en la parte superior del estómago, somnolencia, cansancio, agitación, ansiedad, tensión, mareo, cianosis o malestar general.

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

Optativamente otros centros de intoxicaciones".

Si olvidó tomar Vestin®

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

Si interrumpe el tratamiento con Vestin®

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

Si piensa que el efecto de Vestin® es demasiado fuerte o demasiado leve, o cualquier otra duda sobre el uso de este 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 este medicamento si la etiqueta o el envase está dañado.

Ud. puede tomar Vestin® hasta el último día del mes indicado en el envase y blíster del medicamento. No utilice Vestin® después de la fecha de vencimiento.

EFFECTOS 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:

- *Frecuentes*: dolor de cabeza
- *Ocasionales*: , , mareos, somnolencia, insomnio, náuseas, diarrea, estreñimiento o constipación, dolor abdominal, vómitos, dolor de espalda, cansancio, ansiedad, aumento de enzimas que evalúan el funcionamiento del hígado (TGO-TGP), sueños anormales, aumento de peso.
- *Raros*: migraña, hormigueo 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



Gador S.A.

necesidad irresistible de mover las piernas), pitidos en los oídos, sudoración excesiva (hiperhidrosis), pensamientos o comportamiento suicidas, confusión, pérdida de peso, manía/hipomanía.

- *Casos aislados:* coloración rojiza anormal de la piel (rash eritematoso), color amarillento de la piel o del blanco de los ojos (ictericia), hepatitis, insuficiencia hepática (mal funcionamiento del hígado), , 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). Incapacidad de mantenerse quieto (debido a inquietud física y mental), incapacidad para vaciar completamente la vejiga.
- *Frecuencia no conocida:* disminución de peso, Ante la aparición de algún efecto indeseable no descrito o alguno de los descriptos arriba, consulte inmediatamente a su médico. Algunos de estos efectos pueden agravarse si no consulta a la brevedad.

RECORDATORIO:

Este medicamento ha sido prescripto 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


Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713

IF-2019-109161753-APN-DGA#ANMAT

Rosana M. Hilg
Co-Directora Técnica
M.N. 14.086
Página 96 de 128

**“MANTENER TODOS LOS MEDICAMENTOS FUERA DEL ALCANCE DE LOS
NIÑOS”**

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

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 – C.A.B.A.- Tel.: 4858-9000.


Director Técnico: Jorge N. Naquit, Farmacéutico y Lic. En Ciencias Farmacéuticas.

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

Fecha de última revisión: __/__/__



Gador S.A.
Gustavo H. Ostuni
Apoderado
D.N.I. 13.653.713



IF-2019-109161753-APN-DGA#ANMAT
Gador S.A.
Rosana M. Hilal
Co-Directora Técnica
Página 97 de 128 M.N. 14.086



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: EX-2019-108840085 INF PAC

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 9 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 21:35:29 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.05.07 21:36:25 -03:00