



"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° 1467

BUENOS AIRES, 06 MAR 2013

VISTO el Expediente N° 1-0047-0000-022566-12-9 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 para la Especialidad Medicinal denominada VESTIN / AGOMELATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 25 mg, aprobada por Certificado N° 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 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.

Que a fojas 177 obra el informe técnico favorable de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

M3



"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.º 1 4 6 7**

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 VESTIN / AGOMELATINA, Forma farmacéutica y concentración: COMPRIMIDOS RECUBIERTOS 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 86 a 139.

5,  
ARTICULO 2º. - Sustitúyase en el Anexo II de la Disposición autorizante ANMAT N° 2985/11 los prospectos autorizados por las fojas 86 a 103, 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 disposición y el que deberá agregarse al Certificado N° 56.257 en los términos de la Disposición ANMAT N° 6077/97.

AM  
ARTICULO 4º. - Regístrese; por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada 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° 1467

disposición conjuntamente con los rótulos, prospectos y Anexos, gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente, Cumplido, Archívese.

EXPEDIENTE N° 1-0047-0000-022566-12-9

DISPOSICIÓN N° 1467

nc

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

MS  
(



"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° **1467** 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 25 mg.-

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

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

| DATO A MODIFICAR | DATO AUTORIZADO HASTA LA FECHA | MODIFICACION AUTORIZADA   |
|------------------|--------------------------------|---|
| Prospectos.      | Disposición N° 2985/11.-       | Prospectos de fs. 86 a 139, corresponde desglosar de fs. 86 a 103.- |

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 GADOR S.A., Titular del Certificado de Autorización N° 56.257

en la Ciudad de Buenos Aires, a los días 06 MAR 2013, del mes de.....

Expediente N° 1-0047-0000-022566-12-9

DISPOSICIÓN N° **1467**

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

MB



**Gador S.A.**

1467  
**ORIGINAL**



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: Almidón de maíz, Lactosa monohidrato, Povidona K-25, Croscarmelosa  
sódica, Silica coloidal anhidra, Ácido esteárico en polvo, Opadry Y S-1 7003 Blanco,  
Óxido de hierro amarillo, OpaglósGS-2-0700 ..... 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 melatonérgico (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  $\alpha$  o  $\beta$ , 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

MB

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

*[Signature]*  
**GADOR S.A.**  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACÉUTICO BIOQUÍMICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
MAY 2004



**Gador S.A.**

146



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 conjugan enseguida y se eliminan por la orina.

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENTACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

  
GADOR S.A.  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTICO BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M.N. 15.065-L-2340



**Gador S.A.**

1467



### **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).

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

MS

GADOR S.A.

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

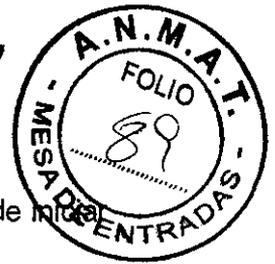
  
GADOR S.A.

Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTICO BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M.N. 11.889-L 2340



**Gador S.A.**

1467



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***

No se requiere ajuste de dosis

### ***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**

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Insuficiencia hepática (cirrosis o enfermedad hepática activa). Uso concomitante de inhibidores potentes del CYP1A2 (fluvoxamina, ciprofloxacina).

## **ADVERTENCIAS**

MB  
GADOR S.A.  
ADELMO F. ABENIACA  
APODERADO  
D.N.I.: 4.084.000

GADOR S.A.  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M.N. 11.000-L-2340



**Gador S.A.**

1467



***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 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

MS

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTICO BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M.N. 11.682-L-2340



**Gador S.A.**

1467



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.

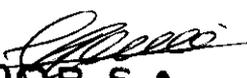
• ***Monitoreo de la función hepática***

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.

  
**GADOR S.A.**  
**ADELMO F. ABENIACAR**  
 APDDERADO  
 D.N.I.: 4.094.086

  
**GADOR S.A.**  
 Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
 FARMACEUTICO BIOQUIMICO  
 CO-DIRECTOR TECNICO  
 M.N. 11.000-L 2340

• Periódicamente a las tres, seis (final de la fase aguda), doce y veinticuatro (final de 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***

Vestin<sup>®</sup> 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.

*M3*  
GADOR S.A.

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

  
GADOR S.A.  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M.N. 11.000-L-2340



**Gador S.A.**

1467



La fluvoxamina, un potente inhibidor del CYP1A2 e inhibidor moderado del CYP2D6, 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 adquiriera 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 ( $\geq 15$  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.

### **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**

NS

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTICO BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M.N. 11.595-L 2240



**Gador S.A.**

1467



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***

Sólo se dispone de datos clínicos limitados sobre el uso de agomelatina en pacientes de edad avanzada ( $\geq 65$  años) con trastorno depresivo mayor. Por lo tanto, debe tenerse precaución cuando se prescriba Vestin® a estos pacientes.

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 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.

NB

**GADOR S.A.**

**ADELMO F. ABENIACAP**  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

  
**GADOR S.A.**  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M.N. 11.000-L-2340



**Gador S.A.**

1467



***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 embrionario 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.

M3

GADOR S.A.

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

  
GADOR S.A.  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACÉUTICO - BIOQUÍMICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 11.056-L-2340



**Gador S.A.**



## 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.

*Trastornos oculares: Raras:* visión borrosa.

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

*Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo: Ocasionales:* hiperhidrosis. *Raras:* eczema. Prurito. *Casos aislados:* rash eritematoso.

*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.

M3

GADOR S.A.

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

**GADOR S.A.**  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 11.846-L-2340

*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 anomalías biológicas ni cardiovasculares. 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.

*“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”.**

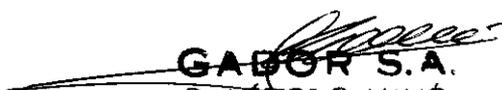
### **INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE**

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.

**GADOR S.A.**

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

  
**GADOR S.A.**  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M.N. 11.666-L-2340



**Gador S.A.**

1467



**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.
- 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.

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®.

M3

GADOR S. A.

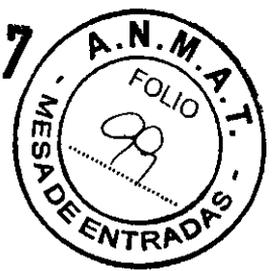
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

**GADOR S.A.**  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M.N. 11869-L-2240



**Gador S.A.**

1467



### 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®.

### Uso en Niños y ancianos

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

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.

M3

GADOR S.A.

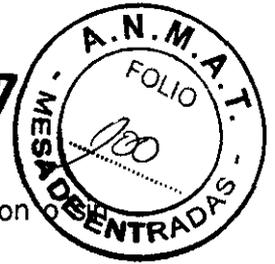
ADELMO F. ABENIACAR  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.086

**GADOR S.A.**  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M.N. 11.006 - L. 2340



**Gador S.A.**

1467



Los comprimidos de Vestin® se administran por vía oral, y se pueden tomar con 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).

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.

MS

GADOR S.A.

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

**GADOR S.A.**  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTIC BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M.N. 11.000-L 2340



**Gador S.A.**

1467



Mantener este medicamento fuera del alcance de los niños.

**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:

- *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), agitación, irritabilidad e inquietud, agresión, pesadillas.
- *Casos aislados*: coloración rojiza anormal de la piel (rash eritematoso), aumento de enzimas del hígado (GGT, FAL), color amarillento de la piel (ictericia), exaltación del ánimo (manía, hipomanía), percepción de algo que no existe (alucinaciones).
- *Frecuencia no conocida*: pensamientos o conductas suicidas, disminución de peso, aumento de peso.

M

GADOR S.A.

ADELMO F. ABENIA  
APODERADO  
D.N.I.: 4.000.000

  
**GADOR S.A.**  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M.N. 11.889-L.2340



**Gador S.A.**

1467



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 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.

#### **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 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](mailto:farmacovigilancia@gador.com.ar).

MB

GADOR S.A.

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

**GADOR S.A.**  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTICO - BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TECNICO  
M.N. 11.889-L 2340



**Gador S.A.**

1467



**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: \_\_/\_\_/\_\_

M3

**GADOR S.A.**

*[Handwritten signature]*  
**ADELMO F. ABENIACAP**  
APODERADO  
D.N.I.: 4.094.001

*[Handwritten signature]*  
**GADOR S.A.**  
Dr. NÉSTOR O. MANÓ  
FARMACEUTICO BIOQUIMICO  
CO-DIRECTOR TÉCNICO  
M.N. 41999 - L. 2246