



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

DISPOSICIÓN Nº **2985**

BUENOS AIRES, **27 ABR 2011**

VISTO el Expediente Nº 1-0047-0000-016507-10-5 del Registro de esta Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones GADOR S.A. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional, de una nueva especialidad medicinal, la que será elaborada en la República Argentina.

Que de la misma existe por lo menos un producto similar registrado y comercializado en la República Argentina.

Que las actividades de elaboración y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas por la Ley 16.463 y los Decretos 9.763/64, 1.890/92, y 150/92 (T.O. Decreto 177/93), y normas complementarias.

Que la solicitud presentada encuadra en el Art. 3º del Decreto 150/92 (T.O. Decreto 177/93).

51



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

DISPOSICIÓN Nº 2985

Que consta la evaluación técnica producida por el Departamento de Registro.

Que consta la evaluación técnica producida por el Instituto Nacional de Medicamentos, en la que informa que el producto estudiado reúne los requisitos técnicos que contempla la norma legal vigente, y que los establecimientos declarados demuestran aptitud para la elaboración y el control de calidad del producto cuya inscripción en el Registro se solicita.

Que consta la evaluación técnica producida por la Dirección de Evaluación de Medicamentos, en la que informa que la indicación, posología, vía de administración, condición de venta, y los proyectos de rótulos y de prospectos se consideran aceptables y reúnen los requisitos que contempla la norma legal vigente.

Que los datos identificatorios característicos a ser transcritos en los proyectos de la Disposición Autorizante y del Certificado correspondiente, han sido convalidados por las áreas técnicas precedentemente citadas.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos de esta Administración Nacional, dictamina que se ha dado cumplimiento a los requisitos legales y formales que contempla la normativa vigente en la materia.

Que corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal objeto de la solicitud.

Que se actúa en virtud de las facultades conferidas por los Decretos 1490/92 y 425/10:



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

DISPOSICIÓN Nº **2985**

Por ello;

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

DISPONE:

ARTICULO 1º- Autorízase la inscripción en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales (REM) de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica de la especialidad medicinal de nombre comercial VESTIN y nombre/s genérico/s AGOMELATINA, la que será elaborada en la República Argentina, de acuerdo a lo solicitado, en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por GADOR S.A., con los Datos Identificatorios Característicos que figuran como Anexo I de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 2º - Autorízanse los textos de los proyectos de rótulo/s y de prospecto/s figurando como Anexo II de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 3º - Extiéndase, sobre la base de lo dispuesto en los Artículos precedentes, el Certificado de Inscripción en el REM, figurando como Anexo III de la presente Disposición y que forma parte integrante de la misma.

ARTICULO 4º - En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE

[Firma manuscrita]



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

DISPOSICIÓN Nº 2985

SALUD CERTIFICADO Nº _____, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTICULO 5º- Con carácter previo a la comercialización del producto cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular del mismo deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la elaboración o importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de producción y de control correspondiente.

ARTICULO 6º - La firma GADOR S.A. deberá cumplir con el Plan de Farmacovigilancia obrante a fs. 261/267, oportunamente aprobado por el Departamento de Farmacología de la Dirección de Evaluación de Medicamentos.

ARTICULO 7º - La vigencia del Certificado mencionado en el Artículo 3º será por cinco (5) años, a partir de la fecha impresa en el mismo.

ARTICULO 8º - Regístrese. Inscríbese en el Registro Nacional de Especialidades Medicinales al nuevo producto. Por Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la copia autenticada de la presente Disposición, conjuntamente con sus Anexos I, II y III. Gírese al Departamento de Registro a los fines de confeccionar el legajo correspondiente; cumplido, archívese.

EXPEDIENTE Nº:1-0047-0000-016507-10-5

DISPOSICIÓN Nº: **2985**

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



“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

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

ANEXO I

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERÍSTICOS DE LA ESPECIALIDAD
MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE DISPOSICIÓN ANMAT Nº:

2985

Nombre comercial: VESTIN.

Nombre/s genérico/s: AGOMELATINA.

Industria: ARGENTINA.

Lugar/es de elaboración: DARWIN 429, CIUDAD DE BUENOS AIRES.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO.

S, Nombre Comercial: VESTIN.

Clasificación ATC: N06AX22.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (SEGÚN DSM-IV).

Concentración/es: 25 MG de AGOMELATINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AGOMELATINA 25 MG.





“2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores”.

Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas.

Regulación e Institutos.

A.N.M.A.T.

Excipientes: CROSCARMELOSA SODICA 3.9 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 65 MG, OXIDO DE HIERRO 0.15 MG, POVIDONA K 25 5.2 MG, SILICA COLOIDAL ANHIDRA 0.325 MG, ACIDO ESTEARICO EN POLVO 2.6 MG, OPAGLOS GS-2-0700 0.1 MG, ALMIDON DE MAIZ 27.975 MG, OPADRY YS-1-7003-B 1.75 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: 14, 28, 56, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: 14, 28, 56, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

DISPOSICIÓN Nº: **2985**

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



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

ANEXO II

TEXTO DEL/LOS RÓTULO/S Y PROSPECTO/S AUTORIZADO/S
DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL INSCRIPTA EN EL REM MEDIANTE

DISPOSICIÓN ANMAT N°

2985

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



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

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

ANEXO III
CERTIFICADO

Expediente Nº: 1-0047-0000-016507-10-5

El Interventor de la Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT) certifica que, mediante la Disposición Nº **2985**, y de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite Nº 1.2.1, por GADOR S.A., se autorizó la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

Nombre comercial: VESTIN.

Nombre/s genérico/s: AGOMELATINA.

Lugar/es de elaboración: DARWIN 429, CIUDAD DE BUENOS AIRES.

Industria: ARGENTINA.

Los siguientes datos identificatorios autorizados por la presente disposición se detallan a continuación:

Forma farmacéutica: COMPRIMIDO RECUBIERTO.

Nombre Comercial: VESTIN.

Clasificación ATC: N06AX22.

Indicación/es autorizada/s: TRATAMIENTO DEL TRASTORNO DEPRESIVO MAYOR (SEGÚN DSM-IV).



"2011 - Año del Trabajo Decente, la Salud y Seguridad de los Trabajadores".

Ministerio de Salud

Secretaría de Políticas.

Regulación e Institutos.

A.N.M.A.T.

Concentración/es: 25 MG de AGOMELATINA.

Fórmula completa por unidad de forma farmacéutica ó porcentual:

Genérico/s: AGOMELATINA 25 MG.

Excipientes: CROSCARMELOSA SODICA 3.9 MG, LACTOSA MONOHIDRATO 65 MG, OXIDO DE HIERRO 0.15 MG, POVIDONA K 25 5.2 MG, SILICA COLOIDAL ANHIDRA 0.325 MG, ACIDO ESTEARICO EN POLVO 2.6 MG, OPAGLOS GS-2-0700 0.1 MG, ALMIDON DE MAIZ 27.975 MG, OPADRY YS-1-7003-B 1.75 MG.

Origen del producto: SINTÉTICO O SEMISINTÉTICO.

Vía/s de administración: ORAL.

Envase/s Primario/s: BLISTER AL/PVC.

Presentación: 14, 28, 56, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO.

Contenido por unidad de venta: 14, 28, 56, 500 Y 1000 COMPRIMIDOS, SIENDO LAS ULTIMAS DOS DE USO HOSPITALARIO.

Período de vida útil: 24 MESES.

Forma de conservación: TEMPERATURA NO MAYOR A 30° C.

Condición de expendio: BAJO RECETA ARCHIVADA.

Se extiende a GADOR S.A. el Certificado N° **56257**, en la Ciudad de Buenos Aires, a los _____ días del mes de **27 ABR 2011** de _____, siendo su vigencia por cinco (5) años a partir de la fecha impresa en el mismo.

DISPOSICIÓN (ANMAT) N°: **2985**

B

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



PROYECTO DE ROTULO:

V E S T I N
Agomelatina 25 mg
Comprimidos recubiertos
Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

Contenido: 28 comprimidos recubiertos

Composición:

Cada comprimido recubierto contiene:

AGOMELATINA	25,000 mg
ALMIDÓN DE MAÍZ	27,975 mg
LACTOSA MONOHIDRATO	65,000 mg
POVIDONA K-25	5,200 mg
CROSCARAMELOSA SÓDICA	3,900 mg
SILICA COLOIDAL ANHIDRA	0,325 mg
ESTEÁRICO ÁCIDO EN POLVO	2,600 mg
OPADRY Y S-1 7003 BLANCO	1,750 mg
ÓXIDO DE HIERRO AMARILLO	0,150 mg
OPAGLOS GS-2-0700	0,100 mg

Posología: ver prospecto adjunto

Lote N°:

Vencimiento:

Conservación: en su envase original a temperatura no mayor a 30°C

"MANTENER ESTE MEDICAMENTO FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS"

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°

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

Nota: igual rótulo será utilizado para los envases conteniendo 14, 28, 56, 500 y 1000 comprimidos, siendo los dos últimos para uso exclusivo Hospitalario

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

GADOR S.A.
 DR. NOEMI GRECO
 DIRECTORA TÉCNICA
 I.A.T. N° 9957



Proyecto de prospecto interior de envase.

VESTIN®

Agomelatina 25 mg

Comprimidos recubiertos

Venta bajo receta archivada

Industria Argentina

COMPOSICIÓN

Cada comprimido recubierto de contiene:

Agomelatina	25,000 mg
Almidón de maíz	27,975 mg
Lactosa monohidrato	65,000 mg
Povidona K-25	5,200 mg
Croscarmelosa sódica	3,900 mg
Sílica coloidal anhidra	0,325 mg
Estearico ácido en polvo	2,600 mg
OPADRY Y S-1 7003 Blanco	1,750 mg
Óxido de hierro amarillo	0,150 mg
OPAGLOS GS-2-0700	0,100 mg

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Antidepresivo.

INDICACIONES

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

ACCIÓN FARMACOLÓGICA

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 ,

GADOR S.A.
Adelmo F. Abenigada
ADELMO F. ABENIGADA
APODERADO
D.N.I.: 4.094.088

GADOR S.A.
Noemi Greco
DR. NOEMI GRECO
FARMACIA TÉCNICA
MAT. N° 9957



Gador S.A.



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

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.

GADOR S.A.

 ADELMO BENIACAR
 APODERADO
 D.N.I.: 4.004.088

GADOR S.A.

 NORMA GRECO
 TÉCNICA
 D.N.I.: 4.004.088



Gador S.A.

2985



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.

POSOLOGÍA Y FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Los comprimidos de VESTIN® se pueden tomar con o sin alimentos.

GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

DI GA NOEMI GRECO
DIRECTORA TÉCNICA
MAT. Nº 9957

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.

Se deben realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes: al inicio del tratamiento y después, periódicamente tras aproximadamente seis semanas (final de la fase aguda), doce semanas y veinticuatro semanas (final de la fase de mantenimiento) y, posteriormente, cuando esté clínicamente indicado.

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 severa (cirrosis o enfermedad hepática activa). En pacientes con insuficiencia hepática leve a moderada, la dosis no debe exceder los 25 mg/día.

Interrupción del tratamiento

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

GADOR S.A.

ADELMOR A. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.

S.A. NOEMI GRECO
STOMA TECNICA
S.A. N° 9957

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes. Insuficiencia hepática severa (cirrosis o enfermedad hepática activa). 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:

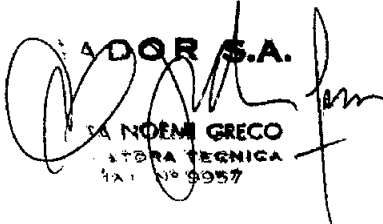
- a) que la indicación sea hecha por especialistas que puedan monitorear rigurosamente la emergencia de cualquier signo de agravamiento o aumento de la ideación suicida, como así también cambios conductuales con síntomas del tipo de agitación;
- b) que se tengan en cuenta los resultados de los últimos 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. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.004.088

GADOR S.A.

LA NOEMI GRECO
ESTORA TECNICA
421 Nº 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.

Aumento de las transaminasas séricas

GADOR S.A.

 ADELMO F. ABENIACAR
 APODERADO
 D.N.I.: 4.094.088

GADOR S.A.

 SA NOEMI GRECO
 TÉCNICA TECNICA
 V.A.E. Nº 5957



Gador S.A.



Se ha observado un aumento de las transaminasas séricas (>3 veces el límite superior del rango normal) en pacientes tratados con agomelatina especialmente a la dosis de 30 mg. Al interrumpir el tratamiento con agomelatina, las transaminasas séricas generalmente volvieron a los valores normales.

Se deben realizar pruebas de la función hepática en todos los pacientes: al inicio del tratamiento y después periódicamente tras aproximadamente seis semanas (final de la fase aguda), tras aproximadamente doce y veinticuatro semanas (final de la fase de mantenimiento) y posteriormente cuando esté clínicamente indicado.

Cualquier paciente que presente un aumento de las transaminasas séricas debe repetir las pruebas de la función hepática a las siguientes 48 horas. El tratamiento debe interrumpirse si el aumento de las transaminasas séricas sobrepasa 3 veces el límite superior del rango normal y las pruebas de la función hepática deben realizarse periódicamente hasta que las transaminasas séricas vuelvan al valor normal.


Si algún paciente desarrolla síntomas que indiquen una alteración hepática se deben realizar pruebas de la función hepática. La decisión sobre la conveniencia de que el paciente continúe con el tratamiento con VESTIN[®], debe basarse en una valoración clínica y en los resultados de las pruebas de laboratorio. Si se observa ictericia debe interrumpirse el tratamiento.

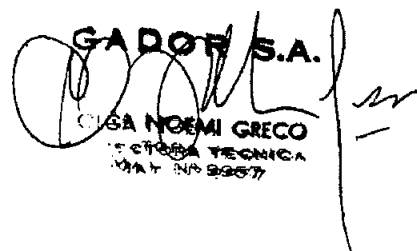
Debe tenerse precaución cuando se administre VESTIN[®] a pacientes que consuman cantidades considerables de alcohol o que estén tratados con medicamentos asociados con riesgo de daño hepático.

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

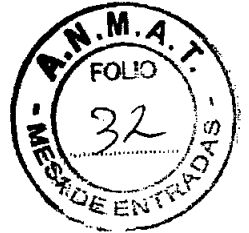
GADOR S.A.

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

GADOR S.A.

 ELISA NOEMI GRECO
 TÉCNICA TÉCNICA
 N° 2987



Gador S.A.

2985



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.

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
GADOR S.A.

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

GADOR S.A.
OLGA NOEMI GRECO
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 9887



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 (≥ 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. Se debe actuar con precaución cuando se prescriba este medicamento a mujeres embarazadas.

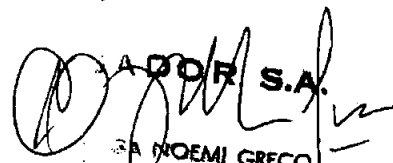
Lactancia

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. Si se considera necesario el tratamiento con VESTIN®, se debe interrumpir la lactancia materna.

Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias

GADOR S.A.

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


GADOR S.A.

 RA NOEMI GRECO
 INGENIERA TECNICA
 D.N.I. NO 9967

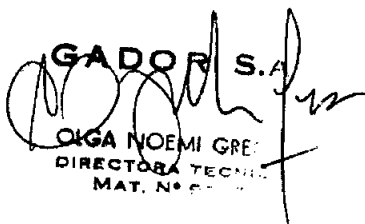
No se han realizado estudios de los efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar maquinarias. Sin embargo, considerando que el mareo y la somnolencia son reacciones adversas frecuentes, se debe advertir a los pacientes que tengan cuidado ya que su capacidad para conducir vehículos o utilizar maquinarias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

REACCIONES ADVERSAS

GADOR S.A.

ADELMOR P. ABENTACARI
APODERADO
D.N.I.: 4.094.086

GADOR S.A.

OLGA NOEMI GRE
DIRECTORA TECNICA
MAT. N° 5000



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 epigástrico.

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

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 (es decir 1,1% con agomelatina 25/50 mg vs. 0,7% con placebo). *Casos aislados:* hepatitis.

Trastornos psiquiátricos: Ocasionales: ansiedad.

SOBREDOSIFICACIÓN



ADELMA
APOD...
D.N. 4...



GADOR S.A.
DR. NOEMI GRECO
INGENIERA TECNICA
MAT. N° 9957



Gador S.A.



Se dispone de experiencia limitada en relación con sobredosis de agomelatina. Durante el desarrollo clínico, hubo pocos informes de sobredosis con agomelatina, tomada sola (hasta 450 mg) o en asociación (hasta 525 mg) con otros medicamentos psicotrópicos. Los signos y síntomas de sobredosis fueron limitados e incluían somnolencia y epigastralgia. 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.

Optativamente otros Centros de Intoxicaciones.

PRESENTACIONES

VESTIN® se presenta en envases conteniendo 14, 28, 56, 500 y 1000 comprimidos recubiertos, siendo los dos últimos de uso exclusivo hospitalario.

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"

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°

Fecha de última revisión:.....

GADOR S.A.
ADELMO F. ABENIACAR
APODERADO
D.N.I.: 4.084.088

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