

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

Valdoxan 25 mg, tabletki powlekane

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda tabletki powlekana zawiera 25 mg agomelatyny.

Substancja pomocnicza o znanym działaniu: każda tabletki zawiera 61,84 mg laktozy (jako jednowodzian).

Pełny wykaz substancji pomocniczych: patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Tabletki powlekana [tabletki].

Pomarańczowożółta, podłużna tabletki powlekana, o długości 9,5 mm i szerokości 5,1 mm, z niebieskim nadrukiem logo firmy po jednej stronie.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Leczenie dużych epizodów depresyjnych.

Produkt Valdoxan jest wskazany do stosowania u dorosłych.

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Dawkowanie

Zalecana dawka to 25 mg raz na dobę, zażywana doustnie wieczorem przed snem.

Po dwóch tygodniach leczenia, jeżeli nie ma poprawy, dawka może być zwiększona do 50 mg raz na dobę, tj. do dwóch tabletek po 25 mg przyjmowanych przed snem.

Decydując o zwiększeniu dawki należy wziąć pod uwagę wyższe ryzyko zwiększenia aktywności aminotransferaz. Każde zwiększenie dawki do 50 mg powinno być oparte na ocenie korzyści i ryzyka u konkretnego pacjenta oraz na ścisłym przestrzeganiu monitorowania wyników testów czynnościowych wątroby.

U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia. Nie należy rozpoczynać terapii, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przewyższa górny zakres normy (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Podczas leczenia należy okresowo monitorować aktywność aminotransferaz: po około trzech tygodniach, sześciu tygodniach (koniec ostrej fazy), po dwunastu tygodniach i po dwudziestu czterech tygodniach leczenia (koniec fazy podtrzymującej) oraz później, kiedy jest to klinicznie wskazane (patrz także punkt 4.4). Terapię należy przerwać, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przewyższa górny zakres normy (patrz punkty 4.3 i 4.4).

Zwiększając dawkowanie, należy znowu przeprowadzić badania czynności wątroby z tą samą częstotnością, jak podczas rozpoczynania leczenia.

Czas trwania leczenia

Aby zapewnić ustąpienie objawów, pacjenci z depresją powinni być leczeni wystarczająco długo, przynajmniej 6 miesięcy.

Zmiana leczenia z leku przeciwdepresyjnego z grupy SSRI/SNRI na leczenie agomelatyną

Po przerwaniu stosowania leku przeciwdepresyjnego z grupy SSRI (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* – Selektywne Inhibitory Wychwytu Zwrotnego Serotoniny) lub SNRI (ang. *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors* – Inhibitory Wychwytu Zwrotnego Serotoniny i Noradrenaliny) u pacjentów mogą wystąpić objawy odstawienia. Aby ich uniknąć, należy sprawdzić w Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualnie stosowanego produktu leczniczego z grupy SSRI/SNRI, jak należy go odstawiać. Podawanie agomelatyny można rozpocząć od razu w trakcie zmniejszania dawkowania leku z grupy SSRI/SNRI (patrz punkt 5.1).

Przerwanie leczenia

Nie jest wymagane stopniowe zmniejszanie dawki w celu przerwania leczenia.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Ustalono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania agomelatyny (25 do 50 mg/dobę) u pacjentów w podeszłym wieku (<75 lat) z depresją. Działanie leku nie jest udokumentowane u pacjentów ≥ 75 lat. Z tego względu agomelatyny nie należy stosować u pacjentów z tej grupy wiekowej (patrz punkty 4.4 i 5.1). Nie wymaga się dostosowania dawki w zależności od wieku (patrz punkt 5.2).

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek nie obserwowano istotnej zmiany parametrów farmakokinetycznych agomelatyny. Jednak dostępne są tylko ograniczone kliniczne dane dotyczące stosowania produktu Valdoxan u chorujących na depresję pacjentów z ciężkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek i z dużymi epizodami depresyjnymi. Z tego względu należy zachować ostrożność przepisując produkt Valdoxan tym pacjentom.

Zaburzenie czynności wątroby

Produkt Valdoxan jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby (patrz punkty 4.3, 4.4 i 5.2).

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Valdoxan u dzieci powyżej 2 lat w leczeniu dużych epizodów depresyjnych. Brak dostępnych danych (patrz punkt 4.4).

Nie stosuje się produktu Valdoxan u dzieci do 2 roku życia w leczeniu dużych epizodów depresyjnych.

Sposób podawania

Podanie doustne.

Tabletki powlekane produktu Valdoxan mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez pokarmu.

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Zaburzenie czynności wątroby (tj. marskość lub czynna choroba wątroby) lub aktywność aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przewyższająca górny zakres normy (patrz punkty 4.2 i 4.4). Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP1A2 (np. fluwoksamina, cyprofloksacyna) (patrz punkt 4.5).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Monitorowanie czynności wątroby

U pacjentów leczonych produktem Valdoxan, po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym niewydolność wątroby (wyjątkowo zgłoszono kilka przypadków zakończonych zgonem lub wymagających przeszczepienia wątroby u pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych powyżej 10- krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu, zapalenie wątroby i żółtaczkę (patrz punkt 4.8). Większość tych przypadków wystąpiła w pierwszych miesiącach leczenia. Uszkodzenie wątroby następuje głównie na poziomie hepatocytów, przy czym aktywności aminotransferaz w surowicy zwykle powracają do poziomów prawidłowych po przerwaniu stosowania produktu Valdoxan.

Przed rozpoczęciem leczenia należy zachować ostrożność, a przez cały okres terapii dokładnie monitorować wszystkich pacjentów, zwłaszcza jeśli występują czynniki ryzyka uszkodzenia wątroby lub są jednocześnie stosowane produkty lecznicze związane z ryzykiem uszkodzenia wątroby.

- *Przed rozpoczęciem leczenia*

U pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby, np.:

- z otyłością, nadwagą, niealkoholową chorobą tłuszczową wątroby, cukrzycą,
- z zaburzeniem spowodowanym spożywaniem alkoholu i (lub) spożywających znaczne ilości alkoholu

oraz jednocześnie leczonych produktami leczniczymi, których stosowanie niesie ryzyko uszkodzenia wątroby, leczenie produktem Valdoxan można zalecać tylko po ostrożnym rozważeniu korzyści i ryzyka.

U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania czynności wątroby, a leczenia nie należy rozpoczynać u pacjentów z wartościami AlAT i (lub) AspAT >3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu (patrz punkt 4.3).

Należy zachować ostrożność, podając produkt Valdoxan pacjentom, u których przed leczeniem aktywność aminotransferaz była zwiększona (>wartości górnej granicy prawidłowego zakresu i \leq 3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu).

- *Jak często badać czynność wątroby*

- przed rozpoczęciem leczenia

- następnie:

- po około 3 tygodniach,
- po około 6 tygodniach (koniec ostrej fazy),
- po około 12 i 24 tygodniach (koniec fazy podtrzymującej)
- oraz później, kiedy jest to klinicznie wskazane.

- Zwiększając dawkowanie należy znowu przeprowadzić badania czynności wątroby z tą samą częstością, jak podczas rozpoczynania leczenia.

U każdego pacjenta, u którego wystąpi zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, należy w ciągu 48 godzin powtórzyć badania czynności wątroby.

- *W czasie leczenia*

Leczenie produktem Valdoxan należy natychmiast przerwać, jeśli:

- u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe potencjalnego uszkodzenia wątroby (takie jak ciemno zabarwiony moczu, jasny kał, zażółcenie skóry lub oczu, ból w prawej górnej części brzucha, wystąpienie utrzymującego się i niewyjaśnionego zmęczenia).
- aktywność aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przewyższa górny zakres normy.

Po przerwaniu leczenia produktem Valdoxan należy powtarzać badania czynności wątroby, dopóki aktywność aminotransferaz w surowicy nie powróci do normy.

Stosowanie u dzieci i młodzieży

Nie zaleca się produktu Valdoxan w leczeniu depresji u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu Valdoxan w tej grupie wiekowej. W badaniach

klinicznych dzieci i młodzieży leczonych innymi lekami przeciwdepresyjnymi częściej obserwowano zachowania związane z samobójstwem (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresja, sprzeciw i gniew) niż u pacjentów otrzymujących placebo (patrz punkt 4.2).

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie udokumentowano działania u pacjentów ≥ 75 lat, z tego względu agomelatyna nie powinna być stosowana przez pacjentów z tej grupy wiekowej (patrz także punkty 4.2 i 5.1).

Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem

Produkt Valdoxan nie powinien być stosowany w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u pacjentów w podeszłym wieku z otępieniem, ponieważ nie ustalono u nich bezpieczeństwa i skuteczności tego produktu.

Choroba afektywna dwubiegunowa/mania/hipomania

Produkt Valdoxan powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, manią lub hipomanią w wywiadzie, a leczenie należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpią objawy manii (patrz punkt 4.8).

Samobójstwo/myśli samobójcze

Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleczeń i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej remisji. Poprawa może nie wystąpić w ciągu pierwszych tygodni leczenia a nawet dłużej, dlatego pacjentów należy ściśle obserwować, aż do uzyskania znaczącej poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnych etapach powrotu do zdrowia.

Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni być uważnie obserwowani podczas leczenia.

Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych, dotyczących leków przeciwdepresyjnych stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała u pacjentów w wieku poniżej 25 lat zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych.

W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianach dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy wysokiego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy powiadomić o konieczności obserwowania jakiegokolwiek klinicznego pogorszenia stanu, zachowań lub myśli samobójczych i niezwyklej zmian w zachowaniu oraz natychmiastowego zwrócenia się o poradę lekarską, jeśli te objawy wystąpią.

Jednoczesne leczenie inhibitorami CYP1A2 (patrz punkty 4.3 i 4.5)

Należy zachować ostrożność, stosując produkt Valdoxan z umiarkowanymi inhibitorami CYP1A2 (np. propranololem, enoksacyną), ponieważ może to powodować zwiększoną ekspozycję na agomelatynę.

Nietolerancja laktozy

Valdoxan zawiera laktozę. Pacjenci z rzadkimi dziedzicznymi zaburzeniami związanymi z nietolerancją galaktozy, niedoborem laktazy typu Lapp lub zespołem złego wchłaniania glukozy i galaktozy nie powinni stosować tego leku.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Możliwe interakcje wpływające na agomelatynę

Agomelatyna jest metabolizowana głównie przez cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) (90%) i przez CYP2C9/19 (10%). Produkty lecznicze, które oddziałują na te izoenzymy, mogą zmniejszać lub zwiększać biodostępność agomelatyny.

Fluwoksamina, silny inhibitor CYP1A2 i umiarkowany inhibitor CYP2C9, znacząco hamuje metabolizm agomelatyny, powodując 60-krotne (zakres 12-412 razy) zwiększenie ekspozycji na agomelatynę.

Dlatego jednoczesne stosowanie produktu Valdoxan z silnymi inhibitorami CYP1A2 (np. fluwoksamina i cyprofloksacyna) jest przeciwwskazane.

Jednoczesne stosowanie agomelatyny z estrogenami (umiarkowane inhibitory CYP1A2) powoduje kilkukrotne zwiększenie ekspozycji na agomelatynę. Choć nie otrzymano specyficznych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa od 800 pacjentek stosujących leczenie skojarzone z estrogenami, należy zachować ostrożność przepisując agomelatynę z innymi umiarkowanymi inhibitorami CYP1A2 (np. propranololem, enoksacyną) do czasu uzyskania większego doświadczenia (patrz punkt 4.4). Ryfampicyna – środek indukujący wszystkie trzy cytochromy biorące udział w metabolizmie agomelatyny, może zmniejszać jej biodostępność.

Palenie tytoniu indukuje CYP1A2, co, jak wykazano, zmniejsza biodostępność agomelatyny, zwłaszcza u osób palących duże ilości papierosów (≥ 15 papierosów/dobę) (patrz punkt 5.2).

Możliwy wpływ agomelatyny na inne produkty lecznicze

In vivo agomelatyna nie pobudza izoenzymów CYP450. Agomelatyna nie hamuje CYP1A2 *in vivo* ani innego izoenzymu CYP450 *in vitro*. Z tego względu agomelatyna nie powinna zmieniać ekspozycji na produkty lecznicze metabolizowane przez CYP450.

Produkty lecznicze silnie wiążące się z białkami osocza

Agomelatyna nie zmienia wolnego stężenia produktów leczniczych silnie wiążących się z białkami osocza lub *vice versa*.

Inne produkty lecznicze

W I fazie badań klinicznych nie znaleziono dowodów na występowanie interakcji farmakokinetycznych lub farmakodynamicznych z produktami leczniczymi, które mogłyby być w populacji docelowej przepisywane jednocześnie z produktem Valdoxan: pochodnymi benzodiazepiny, litem, paroksetyną, flukonazolem i teofiliną.

Alkohol

Skojarzenie produktu Valdoxan z alkoholem nie jest wskazane.

Terapia elektrowstrząsami (TE)

Brak doświadczenia dotyczącego jednoczesnego stosowania agomelatyny i TE. Badania na zwierzętach nie wykazały właściwości prodrógawkowych (patrz punkt 5.3). Dlatego konsekwencje kliniczne jednoczesnego leczenia za pomocą TE i produktu Valdoxan są uważane za mało prawdopodobne.

Dzieci i młodzież

Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Ciąża

Brak danych lub istnieje ograniczona ich liczba (dotyczących mniej niż 300 ciąż) odnośnie stosowania agomelatyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni szkodliwy wpływ na ciążę, rozwój zarodka i płodu, poród czy na rozwój pourodzeniowy (patrz punkt 5.3). Ze względów bezpieczeństwa zaleca się unikać stosowania produktu Valdoxan podczas ciąży.

Karmienie piersią

Nie wiadomo, czy agomelatyna lub jej metabolity są wydzielane do kobiecego mleka. Dostępne dane farmakodynamiczne i toksykologiczne pochodzące od zwierząt wykazały wydzielanie agomelatyny i jej metabolitów do mleka (patrz punkt 5.3). Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt. Należy zdecydować, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać terapię lub nie zastosować produktu Valdoxan, biorąc pod uwagę korzyść z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyść z leczenia dla kobiety.

Płodność

Badania dotyczące rozmnażania u szczurów i królików nie wykazały wpływu agomelatyny na płodność (patrz punkt 5.3).

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę zawroty głowy i senność, jako częste działania niepożądane, należy ostrzec pacjentów przed ograniczeniem ich zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W badaniach klinicznych ponad 8 000 pacjentów z depresją otrzymywało produkt Valdoxan. Działania niepożądane zazwyczaj były łagodne lub umiarkowane i występowały w pierwszych dwóch tygodniach leczenia.

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy, nudności i zawroty głowy.

Zazwyczaj były to przemijające działania niepożądane i na ogół nie prowadziły do przerwania leczenia.

Działania niepożądane wymienione w tabeli

W poniższej tabeli przedstawiono działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo oraz kontrolowanych substancją czynną.

Działania niepożądane wymieniono poniżej zgodnie z następującą konwencją: bardzo częste ($\geq 1/10$); częste ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); niezbyt częste ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadkie ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadkie ($< 1/10\ 000$), częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych). Częstości występowania nie były korygowane względem placebo.

Klasyfikacja układów i narządów	Częstość występowania	Preferowane określenie
Zaburzenia psychiczne	Często	Lęk
		Nietypowe sny*
	Niezbyt często	Myśli lub zachowania samobójcze (patrz punkt 4.4)
		Pobudzenie oraz powiązane objawy* (takie jak drażliwość i niepokój)
		Agresja*
		Koszmary senne*
Rzadko	Mania/hipomania*	
	Objawy te mogą być także spowodowane przez chorobę podstawową (patrz punkt 4.4). Stan splątania*	
Zaburzenia układu nerwowego	Bardzo często	Ból głowy
Często	Często	Zawroty głowy
		Senność
		Bezsenność
Niezbyt często	Niezbyt często	Migrena
		Parestezje
		Zespół niespokojnych nóg*
Rzadko	Rzadko	Akatzja*
Zaburzenia oka	Niezbyt często	Niewyraźne widzenie

Zaburzenia ucha i błędnika	Niezbyt często	Szum uszny*
Zaburzenia żołądka i jelit	Często	Nudności
		Biegunka
		Zaparcie
		Ból brzucha
		Wymioty*
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	Często	Zwiększone wartości AlAT i (lub) AspAT [w badaniach klinicznych, zwiększenie >3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu dla AlAT i (lub) AspAT stwierdzono u 1,2% pacjentów stosujących agomelatynę w dawce 25 mg na dobę oraz u 2,6% pacjentów stosujących dawkę 50 mg na dobę wobec 0,5% po placebo].
	Niezbyt często	Zwiększona aktywność gamma-glutamylotransferazy* (GGT) (>3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu)
	Rzadko	Zapalenie wątroby
		Zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej* (>3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu)
		Niewydolność wątroby*(1)
	Żółtaczk*	
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Niezbyt często	Wzmożone pocenie
		Egzema
		Świąd*
		Pokrzywka*
	Rzadko	Wysypka rumieniowata
	Obrzęk twarzy i obrzęk naczynioruchowy*	
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	Często	Ból pleców
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	Rzadko	Zatrzymanie moczu*
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Często	Zmęczenie
Badania diagnostyczne	Często	Zwiększenie masy ciała*
	Niezbyt często	Zmniejszenie masy ciała*

* Częstość działań niepożądanych określona w badaniach klinicznych na podstawie spontanicznych raportów.

(1) Wyjątkowo zgłoszono kilka przypadków zakończonych zgonem lub wymagających przeszczepienia wątroby dotyczących pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C
02-222 Warszawa
Tel: + 48 22 49 21 301
Fax: + 48 22 49 21 309
e-mail: ndl@urpl.gov.pl

4.9 Przedawkowanie

Objawy

Doświadczenie związane z przedawkowaniem agomelatyny jest ograniczone. Po przedawkowaniu agomelatyny zgłaszano objawy: ból nadbrzusza, senność, zmęczenie, pobudzenie, lęk, napięcie, zawroty głowy, sinicę lub złe samopoczucie.

Jedna osoba, która przyjęła 2450 mg agomelatyny, wyzdrowiała samoistnie, nie wystąpiły u niej nieprawidłowości sercowo-naczyniowe ani biologiczne.

Leczenie

Nie jest znane swoiste antidotum na agomelatynę. Postępowanie w przedawkowaniu powinno polegać na leczeniu objawów klinicznych i rutynowej kontroli. Zaleca się kontrolne badania lekarskie w specjalistycznym ośrodku.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: psychoanaleptyki, inne leki przeciwdepresyjne, kod ATC: N06AX22.

Mechanizm działania

Agomelatyna jest agonistą melatonergicznym (receptorów MT₁ i MT₂) i antagonistą receptorów 5-HT_{2C}. Badania wykazują, że agomelatyna nie ma wpływu na wychwyt monoamin i nie ma powinowactwa do receptorów α - i β -adrenergicznych, histaminergicznych, cholinergicznych, dopaminergicznych i benzodiazepinowych.

Agomelatyna przywraca rytm okołodobowy w modelach zwierzęcych zakłóconego rytmu okołodobowego.

Agomelatyna zwiększa uwalnianie noradrenaliny i dopaminy, szczególnie w korze czołowej i nie ma wpływu na zewnątrzkomórkowe stężenia serotoniny.

Działanie farmakodynamiczne

Wykazano wpływ agomelatyny podobny do działania przeciwdepresyjnego w zwierzęcych modelach depresji (wyuczony test bezradności, test rozpacz, przewlekły umiarkowany stres), jak również w modelach desynchronizacji rytmu okołodobowego i w modelach związanych ze stresem i lękiem. U ludzi Valdoxan wykazuje właściwości pozytywnego przesunięcia faz, wywołuje przyspieszoną fazę snu, spadek temperatury ciała oraz rozpoczęcie działania melatoniny.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu Valdoxan w dużych epizodach depresyjnych badano w programie klinicznym, w którym uczestniczyło 7 900 pacjentów leczonych produktem Valdoxan.

Przeprowadzono dziesięć kontrolowanych placebo badań w celu sprawdzenia krótkoterminowej skuteczności produktu Valdoxan w dużym zaburzeniu depresyjnym u dorosłych, z ustaloną i (lub) zwiększoną dawką. Pod koniec leczenia (po ponad 6 lub 8 tygodniach) wykazano znaczącą skuteczność agomelatyny w dawce 25-50 mg w 6 z dziesięciu krótkoterminowych, podwójnie

zaślepionych, kontrolowanych placebo badaniach. Pierwszorzędownym punktem końcowym była zmiana punktacji w skali HAM-D-17 w stosunku do wartości wyjściowych. W dwóch badaniach, których czułość potwierdzono za pomocą paroksetyny lub fluoksetyny, będących aktywnymi kontrolami, nie udało się wykazać różnic między stosowaniem agomelatyny a placebo. Agomelatyny nie porównywano bezpośrednio z paroksetyną czy fluoksetyną, ponieważ te substancje porównawcze zostały dodane w celu zapewnienia czułości badań. W dwóch innych badaniach nie można było wyciągnąć jakichkolwiek wniosków, ponieważ nie udało się wykazać różnic między paroksetyną lub fluoksetyną, będących aktywnymi kontrolami, a placebo. Jednakże, w tych badaniach nie było dozwolone zwiększanie dawki początkowej ani agomelatyny, ani paroksetyny czy fluoksetyny, nawet gdy odpowiedź na leczenie nie była odpowiednia.

Skuteczność obserwowano także u pacjentów z cięższą depresją (wyjściowa ocena w skali HAM-D ≥ 25) we wszystkich pozytywnych badaniach kontrolowanych placebo.

Wskaźniki odpowiedzi były statystycznie istotnie większe w przypadku produktu Valdoxan w porównaniu do placebo.

Większą skuteczność (2 badania) lub nie mniejszą skuteczność (4 badania) wykazano w sześciu z siedmiu badań w zróżnicowanych populacjach dorosłych pacjentów z depresją, w porównaniu z lekami z grup selektywnych inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny (ang. SSRI) i inhibitorów wychwytu zwrotnego serotoniny i noradrenaliny (ang. SNRI) (sertralina, escitalopram, fluoksetyna, wenlafaksyna lub duloksetyna). Działanie przeciwdepresyjne oceniano za pomocą punktacji skali HAM-D-17 jako pierwszorzędowny lub drugorzędowny punkt końcowy.

Utrzymywanie się skuteczności przeciwdepresyjnej wykazano w badaniu zapobiegania nawrotom. Pacjenci odpowiadający na leczenie przez 8/10 tygodni produktem Valdoxan w dawce 25-50 mg raz na dobę, podanym zgodnie z metodą otwartej próby, zostali przydzieleni losowo na dalsze 6 miesięcy do grupy otrzymującej Valdoxan w dawce 25-50 mg raz na dobę albo do grupy otrzymującej placebo. Wykazano statystycznie istotną ($p = 0,0001$) przewagę produktu Valdoxan w dawce 25-50 mg raz na dobę nad placebo odnośnie pierwotnego punktu końcowego, zapobiegania nawrotom depresji, mierzonego jako czas do wystąpienia nawrotu. Częstość nawrotów podczas podwójnie zaślepionego 6-miesięcznego okresu obserwacji wynosiła 22% i 47%, odpowiednio dla produktu Valdoxan oraz placebo.

Produkt Valdoxan nie zmienia czuwania w ciągu dnia ani pamięci u zdrowych ochotników.

U pacjentów z depresją leczenie produktem Valdoxan w dawce 25 mg wydłużało sen wolnofalowy, nie modyfikując czasu trwania fazy REM (Rapid Eye Movement) ani nie opóźniając jej wystąpienia. Produkt Valdoxan w dawce 25 mg wywoływał także przyspieszenie czasu zapadania w sen oraz czasu do zmniejszenia częstości akcji serca. W ocenie pacjentów od pierwszego tygodnia leczenia znacznie poprawił się czas zasypiania i jakość snu, bez zaburzenia sprawności w ciągu dnia.

W specyficznym badaniu porównawczym dotyczącym zaburzeń funkcji seksualnych u zdrowiejących pacjentów z depresją zauważono u stosujących Valdoxan liczbową tendencję (statystycznie nieistotną) do mniej licznych zaburzeń funkcji seksualnych niż u leczonych wenlafaksyną, w skali Sex Effects Scale (SEAFX), dotyczących osiągnięcia podniecenia lub orgazmu. Zebrana analiza badań wykorzystująca Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) wykazała, że stosowaniu produktu Valdoxan nie towarzyszyły zaburzenia funkcji seksualnych. U zdrowych ochotników produkt Valdoxan zachowywał funkcje seksualne w porównaniu z paroksetyną.

W badaniach klinicznych produkt Valdoxan wykazywał neutralny wpływ na częstość akcji serca i ciśnienie krwi.

W badaniu zaprojektowanym w celu oceny objawów odstawiennych za pomocą listy kontrolnej Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS) u zdrowiejących pacjentów z depresją, nagłe zaprzestanie leczenia produktem Valdoxan nie indukowało zespołu odstawiennego.

Produkt Valdoxan nie ma potencjału uzależniającego, jak wykazano w badaniach u zdrowych ochotników za pomocą specyficznego wizualnego skali analogowej lub 49 punktowej listy kontrolnej Addiction Research Center Inventory (ARCI).

W trwającym 8 tygodni badaniu kontrolowanym placebo, z zastosowaniem agomelatyny w dawce 25-50 mg/dobę u pacjentów w podeszłym wieku z depresją (≥ 65 lat, N=222, w tym 151 osób przyjmujących agomelatynę) wykazano statystycznie istotną różnicę 2,67 punktów w skali HAM-D, będącej pierwotnym punktem końcowym. Analiza odsetka osób reagujących na leczenie wykazała przewagę agomelatyny. U pacjentów w bardzo podeszłym wieku nie obserwowano poprawy (≥ 75 lat, N=69, w tym 48 osób przyjmujących agomelatynę). Tolerancja agomelatyny u pacjentów w podeszłym wieku była porównywalna do obserwowanej u młodszych osób dorosłych.

Przeprowadzono specyficznie kontrolowane, trwające 3 tygodnie badanie u pacjentów z ciężkimi epizodami depresyjnymi, których leczenie za pomocą paroksetyny (lek z grupy SSRI) lub wenlafaksyny (lek z grupy SNRI) było niewystarczające. Zmianie dotychczas stosowanego leku przeciwdepresyjnego na agomelatynę towarzyszyły objawy odstawienia, zarówno po nagłym przerwaniu terapii lekiem z grupy SSRI lub SNRI, jak i podczas stopniowego zmniejszania dawki. Te objawy odstawienia mogą być mylone z brakiem wczesnych korzyści ze stosowania agomelatyny.

Odsetek pacjentów, u których wystąpił przynajmniej jeden objaw odstawienia tydzień po zaprzestaniu leczenia lekiem z grupy SSRI/SNRI, był mniejszy w grupie o długim okresie zmniejszania dawkowania (stopniowe zaprzestawanie terapii lekiem z grupy SSRI/SNRI przez 2 tygodnie) niż w grupie o krótkim okresie zmniejszania dawkowania (stopniowe zaprzestawanie terapii lekiem z grupy SSRI/SNRI przez 1 tydzień) oraz w grupie, u której dokonano nagłej substytucji (nagłe przerwanie stosowania leku) i wynosił, odpowiednio: 56,1%, 62,6% i 79,8%.

Dzieci i młodzież

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego Valdoxan w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu dużych epizodów depresyjnych (patrz punkt 4.2 – informacja dotycząca stosowania u dzieci i młodzieży).

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Wchłanianie i dostępność biologiczna

Agomelatyna jest szybko i dobrze ($\geq 80\%$) wchłaniana po podaniu doustnym. Całkowita dostępność biologiczna jest mała ($< 5\%$ doustnej dawki terapeutycznej), a zmienność międzyosobnicza - znaczna. Dostępność biologiczna jest zwiększona u kobiet w porównaniu do mężczyzn. Dostępność biologiczną zwiększa przyjmowanie doustnych środków antykoncepcyjnych, a zmniejsza palenie tytoniu. Maksymalne stężenie w osoczu jest osiągnięte w ciągu 1 do 2 godzin.

W zakresie dawek terapeutycznych ogólna ekspozycja na agomelatynę zwiększa się proporcjonalnie do dawki. Po większych dawkach występuje efekt nasycenia pierwszego przejścia. Spożycie pokarmu (posiłek standardowy lub bogatotłuszczowy) nie zmienia dostępności biologicznej ani szybkości wchłaniania. Zmienność jest zwiększona po posiłku bogatotłuszczowym.

Dystrybucja

Objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosi około 35 l, a stopień wiązania z białkami osocza 95% niezależnie od stężenia i nie ulega modyfikacji wraz z wiekiem oraz u pacjentów z zaburzeniem czynności nerek, ale wielkość wolnej frakcji jest podwojona u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby.

Metabolizm

Po podaniu doustnym agomelatyna jest szybko metabolizowana głównie przez wątrobowy izoenzym CYP1A2; izoenzymy CYP2C9 i CYP2C19 biorą także udział w metabolizmie, ale w mniejszym stopniu. Główne metabolity, hydroksylowane i demetylowe pochodne agomelatyny, są nieaktywne i zostają szybko sprzęgane oraz wydalane w moczu.

Eliminacja

Eliminacja jest szybka, średni okres półtrwania w osoczu wynosi od 1 do 2 godzin, klirens jest duży (około 1 100 ml/min) i głównie metaboliczny.

Wydalenie zachodzi głównie z moczem (80%) i w postaci metabolitów, niezmienny związek występuje w moczu w ilościach pomijalnych.

Wielokrotne podanie nie zmienia kinetyki.

Zaburzenie czynności nerek

U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek (n = 8, pojedyncza dawka 25 mg) nie obserwowano istotnej zmiany parametrów farmakokinetycznych, ale należy zachować ostrożność u pacjentów z ciężkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek, ponieważ dostępne są tylko ograniczone kliniczne dane ich dotyczące (patrz punkt 4.2).

Zaburzenie czynności wątroby

W specyficznym badaniu ekspozycja na agomelatynę w dawce 25 mg u pacjentów z marskością wątroby, z przewlekłym łagodnym (typ A w klasyfikacji Child-Pugh) lub umiarkowanym (typ B w klasyfikacji Child-Pugh) zaburzeniem czynności wątroby, była znacznie zwiększona (odpowiednio 70 i 140 razy) w porównaniu do dobranych grup ochotników (wiek, masa ciała i nawyk palenia tytoniu) bez niewydolności wątroby (patrz punkt 4.2, 4.3 i 4.4).

Pacjenci w podeszłym wieku

W badaniu dotyczącym farmakokinetyki u pacjentów w podeszłym wieku (≥ 65 lat) wykazano, że po podaniu dawki 25 mg mediana wartości AUC i mediana wartości C_{max} były około 4 razy i 13 razy większe u pacjentów ≥ 75 lat w porównaniu do pacjentów < 75 lat. Całkowita liczba pacjentów otrzymujących dawkę 50 mg była za mała, aby móc wyciągnąć jakieś wnioski. Nie wymaga się dostosowania dawki u pacjentów w podeszłym wieku.

Grupy etniczne

Brak danych dotyczących wpływu rasy na farmakokinetykę agomelatyny.

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Działanie sedatywne obserwowano u myszy, szczurów i małp po pojedynczym i wielokrotnym podaniu dużych dawek.

U gryzoni stwierdzono znaczną indukcję CYP2B i umiarkowaną indukcję CYP1A i CYP3A po dawkach powyżej 125 mg/kg mc./dobę, podczas gdy u małp indukcja CYP2B i CYP3A po dawkach 375 mg/kg mc./dobę była niewielka. U gryzoni i małp nie obserwowano hepatotoksyczności w badaniach toksykologicznych z użyciem dawki wielokrotnej.

Agomelatyna przenika przez łożysko i do płodu u ciężarnych szczurów.

Badania rozrodczości u szczurów i królików wykazały brak wpływu agomelatyny na płodność, rozwój zarodkowo-płodowy, a także rozwój przed- i pourodzeniowy.

Seria standardowych prób *in vitro* i *in vivo* dotyczących genotoksyczności wykazała brak potencjału mutagennego lub klastogennego agomelatyny.

W badaniach dotyczących rakotwórczości agomelatyna wywoływała zwiększenie częstości występowania nowotworów wątroby u szczurów i myszy po dawce przynajmniej 110 razy większej od dawki terapeutycznej. Nowotwory wątroby są najprawdopodobniej związane z indukcją enzymów swoistą dla gryzoni. Częstość występowania łagodnych gruczolakowłóknaków gruczołu sutkowego u szczurów była zwiększona w przypadku dużej ekspozycji (ekspozycja 60 razy większa niż dawka terapeutyczna), ale pozostawała w zakresie takim, jak dla kontroli.

Badania bezpieczeństwa farmakologicznego nie wykazały wpływu agomelatyny na prąd hERG (human Ether à-go-go Related Gene), ani na potencjał czynnościowy komórek Purkiniego u psów. Agomelatyna nie wykazała właściwości prodrżawkowych po dawkach do 128 mg/kg mc. podanych dootrzewnowo u myszy i szczurów.

Nie obserwowano wpływu agomelatyny na zachowanie młodych zwierząt, widzenie czy czynności rozrodcze. Obserwowano niewielkie, niezależne od dawki zmniejszenie masy ciała, związane z właściwościami farmakologicznymi oraz pewne mniejsze oddziaływania na układ rozrodczy u samców bez jakiegokolwiek zaburzenia czynności rozrodczych.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Rdzeń tabletki:

- Laktoza jednowodna
- Skrobia kukurydziana
- Powidon K 30
- Karboksymetyloskrobia sodowa typ A
- Kwas stearynowy
- Magnezu stearynian
- Krzemionka koloidalna bezwodna

Otoczka:

- Hypromeloza
- Żelaza tlenek żółty (E172)
- Glicerol
- Makrogol 6000
- Magnezu stearynian
- Tytanu dwutlenek (E171)

Tusz zawierający szelak, glikol propylenowy i lak aluminiowy indygotyny (E132).

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie dotyczy.

6.3 Okres ważności

3 lata.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Brak szczególnych środków ostrożności dotyczących przechowywania produktu leczniczego.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Blistry Aluminium/PVC pakowane w tekturowe pudełka (opakowanie kalendarzowe).

Opakowania zawierające 14, 28, 56, 84 i 98 tabletek powlekanych.

Opakowania zawierające po 100 tabletek powlekanych są przeznaczone do użytku szpitalnego.

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania

Bez specjalnych wymagań dotyczących usuwania.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francja

8. NUMERY POZWOLEŃ NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/08/499/002
EU/1/08/499/003
EU/1/08/499/005
EU/1/08/499/006
EU/1/08/499/007
EU/1/08/499/008

**9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU
I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA**

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 19 lutego 2009 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 13 listopada 2013 r.

**10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU
CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO**

25/07/2017

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu/>.