

Tájékoztató egészségügyi szakemberek számára

AGOMELATIN ANPHARM

(agomelatin)

és

VALDOXAN

(agomelatin)

alkalmazására vonatkozó ajánlások:

- *a májfunkció monitorozása*
- *potens CYP1A2 gátlókkal való kölcsönhatások*

A hepatotoxicitás kockázata

A gyógyszer forgalmazását követően egyes agomelatinnal kezelt betegeknél májkárosodást észleltek: az esetek között hepatitis, sárgaság, a transzamináz-értékek nagyfokú (a normálérték felső határának tízszeresét meghaladó) emelkedése, és néhány kivételes esetben – májkárosodásra hajlamosító kockázati tényezők mellett – májtranszplantációt igénylő, illetve letális kimenetelű májelégtelenség is előfordult. A legtöbb ilyen esetet a kezelés első hónapjaiban észlelték. A máj funkciózavara döntően hepatocelluláris jellegű volt, és az emelkedett szérum transzamináz értékek az agomelatint elhagyását követően rendszerint normalizálódtak.

A) A májfunkció monitorozásával kapcsolatos ajánlások

1) A készítmény alkalmazása ellenjavallt

- olyan betegeknél, akiknek májkárosodásuk van (például cirrrosisban vagy más aktív májbetegségben szenvednek), vagy
- akiknek szérum transzamináz értékei a kezelést megelőző vizsgálat alkalmával meghaladják a normálérték felső határának háromszorosát.

2) Megfontolandó a kezelés megkezdése előtt

Csak nagyon körültekintően indítson agomelatint-kezelést májkárosodásra hajlamosító rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél. Ilyen fokozott kockázati tényezőt jelent:

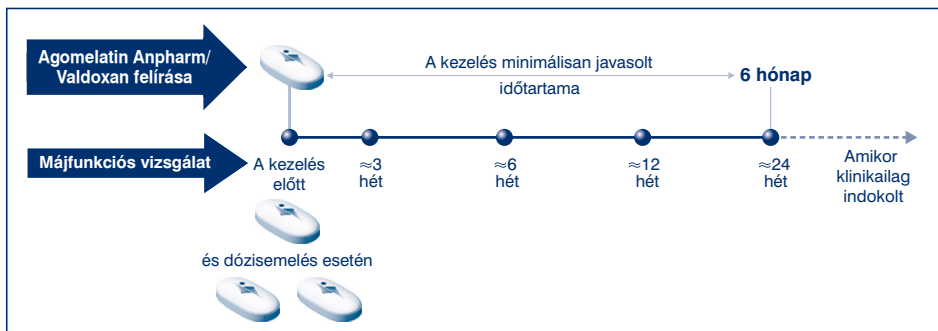
- a jelentős túlsúly/elhízás,
- a nem alkoholos eredetű zsírmáj,
- a diabetes mellitus, illetve
- az alkoholbetegség és/vagy jelentős mennyiségű alkoholfogyasztás,
- potenciálisan hepatotoxikus (annak kockázatát növelő) egyéb gyógyszerek párhuzamos szedése.

Ezekben az esetekben a készítmények csak a várható előnyök és a kockázatok egyedi, és gondos mérlegelését követően rendelhetők.

➤ A kezelés megkezdése előtt minden betegnél májfunkciós vizsgálatot kell végezni!

- A kezelés nem indítható olyan betegnél, akinek a GOT és/vagy GPT értéke a terápia tervezett kezdete előtt meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát.
- Óvatosság szükséges minden olyan esetben, ahol a GOT és/vagy GPT kezelés előtt mért értéke meghaladja a normálérték felső határát, de nem éri el annak háromszorosát.

3) Írjon elő rendszeres szérum transzamináz (GOT/GPT) vizsgálatokat minden agomelatint alkalmazó betegnek az alábbi séma szerint:



- Ha a dózist emelni szükséges, akkor a dózisemelést követően a májfunkciós próbákat újra el kell végezni a fenti séma szerint (tehát ugyanolyan időközönként, mint a kezelés kezdetekor).
- Ha a beteg bármelyik szérum transzamináz értéke a normál határérték fölé emelkedik, a vizsgálatot 48 órán belül újra meg kell ismételni.

4) Az agomelatin-kezelést azonnal meg kell szakítani, ha:

- a betegnél potenciális májkárosodásra utaló panaszok, vagy tünetek lépnek fel (ilyen például a sötétre színeződő vizelet, a szokatlanul világos színű széklet, a bőr vagy a szemek sárgás elszíneződése, a jobb bordaív alatti fájdalom, vagy az új keletű, tartós és ismeretlen eredetű fáradékonyság);
- bármelyik transzamináz enzim (GOT/GPT) szérumszintje a normálérték felső határának háromszorosa fölé emelkedik.

A terápia elhagyását követően a májfunkciós vizsgálatokat addig kell ismételni, amíg a szérumszintek nem normalizálódnak.

Emlékeztető

HA EZT ÉSZLELI:	EZ A TEENDŐ:
GOT és/vagy GPT a normál határérték fölé emelkedett, de nem éri el annak háromszorosát	Ismételje meg a vizsgálatot 48 órán belül
GOT és/vagy GPT emelkedés a normálérték felső határának háromszorosa fölé	Azonnal állítsa le a kezelést, és ismételje a transzamináz vizsgálatokat azok normalizálódásáig
Májkárosodásra utaló jelek vagy tünetek*	Azonnal állítsa le a kezelést, és ismételje a transzamináz vizsgálatokat azok normalizálódásáig

* sötétre színeződő vizelet, feltűnően világos színű széklet, a bőr vagy a szemek sárgás elszíneződése, jobb bordaív alatti fájdalom, vagy új keletű, tartós, és ismeretlen eredetű fáradékonyság.

B) Az Agomelatin Anpharm/Valdoxan és a potens CYP1A2 inhibitorok közötti kölcsönhatásokkal kapcsolatos ajánlások

- **Az agomelatin együtt adása ellenjavallt potens CYP1A2 inhibitorokkal (pl. fluvoxaminnal vagy ciprofloxacinnal).**

Az agomelatin elsősorban a citokróm P450 rendszer CYP1A2 (90%) és CYP2C9/19 (10%) izoenzimei metabolizálják. Az ezekkel kölcsönhatásba lépő gyógyszerek csökkenthetik vagy fokozhatják az agomelatin biotranszformációját. A fluvoxamin például a CYP1A2 erős és a CYP2C9 közepes erősségű inhibitora, a kettő együtt tehát markánsan lassítja az agomelatin metabolizmusát és ezzel jelentősen megnöveli az agomelatin-expozíciót. Az agomelatin in vivo egyik citokróm (CYP) izoenzimet sem indukálja, és in vitro egyiket sem gátolja (a CYP1A2-t in vivo sem). Ennek megfelelően várhatóan nem befolyásolja a vele együtt adott, és a citokróm rendszeren keresztül lebomló egyéb gyógyszerek hatásait.

TÁJÉKOZTASSA BETEGEIT

- **a májfunkciók folyamatos ellenőrzésének fontosságáról**
- **arról, hogy figyeljenek az esetleges májfunkciózavar (fent felsorolt) korai jeleire, tüneteire**
- bizonyos gyógyszerek (fluvoxamin, ciprofloxacinnal) módosíthatják a vérben az agomelatin várható dózisát, növelve a májkárosodás kockázatát.

Felhívás mellékhatás-bejelentésre:

Hogyan kell a mellékhatásokat bejelenteni?

Kérjük, hogy bármely gyógyszerrel kapcsolatos feltételezett mellékhatást jelentsen a Nemzeti Népegészségügyi és Gyógyszerészeti Központ (a továbbiakban: NNGYK) <https://ogyei.gov.hu> honlapon megtalálható online bejelentő-felületen keresztül, vagy a honlapról letölthető mellékhatás-bejelentő lapon, melyet visszaküldhet e-mailben (adr.box@ogyei.gov.hu) vagy levélben (NNGYK, 1372 Budapest, Pf. 450.). A feltételezett mellékhatásokat a forgalomba hozatali engedély jogosultjának is jelentheti az alábbi elérhetőségeken: Servier Hungaria Kft., Telefon: 238-7799, E-mail: minosegikifogas@servier.com

Kérjük, hogy mellékhatás-bejelentését csak az egyik helyre juttassa el (vagy az NNGYK-nak vagy a jogosultnak)!

Kérdéseivel forduljon a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Servier Hungaria Kft. 1062 Budapest, Váci út 1-3. Telefon: 238-7799

A májfunkció ellenőrzésének menete Agomelatin Anpharm/Valdoxan szedése mellett

Agomelatin Anpharm/Valdoxan 25 mg

- 25 mg beállítása előtt GOT U/l
GPT U/l
- 3. hét GOT U/l
GPT U/l
- 6. hét GOT U/l
GPT U/l
- 12. hét GOT U/l
GPT U/l
- 24. hét GOT U/l
GPT U/l

Kérjük, végezzen kontrollvizsgálatot bármikor, amikor klinikailag indokolt.

Amennyiben a dózis 50 mg -ra nő, kezdje az elejétől az ellenőrzést.

- dózisemeléskor GOT U/l
GPT U/l
- 3. hét GOT U/l
GPT U/l
- 6. hét GOT U/l
GPT U/l
- 12. hét GOT U/l
GPT U/l
- 24. hét GOT U/l
GPT U/l

Kérjük, végezzen kontrollvizsgálatot bármikor, amikor klinikailag indokolt.

Beteg neve: _____

Kezelés kezdete: _____

Esetleges májárosodás tünetei, jelei*

Állítsa le a kezelést

- Májfunkciós vizsgálatot kell végezni (beleértve a transzaminázokat)

Esetleges májárosodás tünetei, jelei*

Állítsa le a kezelést

- Ismételje a májfunkciós vizsgálatot rendszeresen mindaddig, amíg a transzamináz értékek normalizálódnak

Nagyobb, mint a normálérték felső határának háromszorosa

Nagyobb, mint a normálérték felső határának háromszorosa



Szérum transzaminázok (GOT és/vagy GPT)

Felső határ meghaladja, de kisebb, mint annak háromszorosa

Esetleges májárosodás tünetei vagy bármilyen jele *

Nincs májárosodásra utaló tünet vagy jel 48 órán belül ismétlje meg a májfunkciós tesztesztet

Normál határokon belül

Felső határ meghaladja, de kisebb, mint annak háromszorosa

- A kezelést folytatható

- Végezze el az előírt időpontokban a májfunkciós vizsgálatokat

* Pl. sötétre színeződő vizelet, szokatlanul világos színű széklet, a bőr vagy a szemek sárgás elszíneződése, jobb bordaív alatti fájdalom, vagy újkeletű, tartós, és mással nem magyarázható fáradékonyság

Melléklet

hatályos Alkalmazási előírás

1. A GYÓGYSZER NEVE

Agomelatin Anpharm 25 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mg agomelatint tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 61,8 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta.

Narancssárga-sárga, hosszúkás, 9,5 milliméter hosszú és 5,1 milliméter széles filmtabletta, egyik oldalán kék színnel nyomtatott  vállalati emblémával ellátva.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Az Agomelatin Anpharm major depresszív epizódok kezelésére javallott felnőttek számára.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A javasolt adag naponta egyszer 25 mg szájon át, az esti lefekvéskor bevéve.

Kéthetes kezelés után – ha a tünetek nem javulnak – a napi adag 50 mg-ra (2 db 25 mg-os tablettá) növelhető, ezt egyszerre, az esti lefekvéskor kell bevenni.

A dózisemelésről szóló döntés előtt mérlegelni kell a transzamináz-szint emelkedés fokozott kockázatát. Az adagot 50 mg-ra emelni csak a beteg egyénre szabott előny/kockázat profiljára alapozva, és a májfunkció monitorozásának szigorú figyelembevételével szabad.

A kezelés megkezdése előtt minden betegnél májfunkciós vizsgálatokat kell végezni. A kezelés nem indítható el, ha a transzamináz-szint meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A kezelés során a transzamináz-szintet időközönként ellenőrizni kell, kb. 3 hét múlva, 6 hét múlva (az akut fázis végén), 12 hét múlva és 24 hét múlva (a fenntartó fázis végén), valamint ezt követően, amikor klinikailag indokolt (lásd még 4.4 pont). A terápiát abba kell hagyni, ha a transzamináz-szint meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az adag emelésekor a májfunkciós vizsgálatokat újra el kell végezni, ugyanolyan időközönként, mint a kezelés kezdetekor.

A kezelés időtartama

A depressziós betegeket a tünetmentesség biztosítása érdekében elegendő ideig, legalább 6 hónapon keresztül kell kezelni.

Váltás SSRI/SNRI antidepresszáns terápiáról agomelatinra

A betegek az SSRI/SNRI antidepresszáns leállítását követően elvonási tüneteket tapasztalhatnak.

A korábbi SSRI/SNRI készítmény alkalmazási előírásában kell megnézni a kezelés leállításának menetét, hogy ez elkerülhető legyen. Az agomelatin adását az SSRI/SNRI dózisének fokozatos csökkentésével párhuzamosan azonnal el lehet kezdeni (lásd 5.1 pont).

A kezelés leállítása

A kezelés leállításakor nem szükséges fokozatosan csökkenteni a gyógyszeradagot.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az agomelatin (25-50 mg/nap) hatásosságát és biztonságosságát idős depressziós betegeknél (<75 év) igazolták. 75 éves vagy idősebb betegeknél a hatásosság nem bizonyított. Emiatt az agomelatin nem alkalmazható ebben a korcsoportban (lásd 4.4 és 5.1 pont). Az adagolást nem szükséges az életkor függvényében módosítani (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A megfigyelések szerint az agomelatin farmakokinetikai paraméterei súlyosan károsodott veseműködésű betegeknél nem módosulnak jelentős mértékben. A klinikai adatok azonban korlátozottak az agomelatin alkalmazásával kapcsolatban olyan, súlyos vagy közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő, depressziós betegeknél, akiknél major depressziós epizódok is előfordulnak. Ezért elővigyázatosan kell eljárni, amikor az agomelatin ilyen betegeknél rendelik.

Májkárosodás

Az agomelatin ellenjavallt májkárosodásban szenvedő betegek számára (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az agomelatin biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél idősebb gyermekek esetében major depressziós epizódok kezelésére nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 4.4 pont).

Az agomelatinnak 2 éven aluli gyermekeknél a major depressziós epizódok kezelése esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

Az agomelatin filmtabletta étkezés közben, vagy attól függetlenül egyaránt bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Májkárosodás (azaz cirrhosis vagy aktív májbetegség), vagy a transzamináz-szinteknek a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó értéke (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Erős hatású CYP1A2-gátlók (pl. fluvoxamin, ciprofloxacín) egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A májfunkció monitorozása

A forgalomba hozatalt követően az agomelatinnal kezelt betegeknél beszámoltak májkárosodással járó esetekről, köztük májelégtelenségről (hepatikus rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél néhány kivételen esetet jelentettek, melyek halállal vagy májtranszplantációval végződtek), a normálérték felső határát tízszeresen meghaladó májenzim szint emelkedésről, májgyulladásról és sárgaságról (lásd 4.8 pont). Ezek többsége a kezelés első hónapjaiban jelentkezett. A máj károsodása többnyire hepatocellularis

jellegű, emelkedett szérumszamináz-szinttel, ami az agomelatin-kezelés felfüggesztése után általában visszatért a normális értékre.

A kezelés megkezdése előtt elővigyázatosság, a kezelés időtartama alatt pedig szoros nyomonkövetés szükséges minden beteg esetében, különösen akkor, amikor a májkárosodás kockázati tényezői, vagy májkárosodás kockázatával járó gyógyszerek egyidejű szedése fennáll.

• *A kezelés megkezdése előtt*

Az agomelatin-kezelés csak a kockázat/előny gondos mérlegelését követően rendelhető olyan betegeknek, akiknél fennállnak a májkárosodás kockázati tényezői, mint például az alábbiak:

- obesitas, túlsúly, nem alkoholos eredetű zsírmáj, diabetes
- alkoholbetegség és/vagy jelentős mennyiségű alkoholfogyasztás

és az olyan betegeknek, akik egyidejűleg a májkárosodás kockázatával járó gyógyszereket kapnak.

Minden betegnél kiindulási májfunkciós vizsgálatot kell végezni, és a kezelés nem kezdhető meg azoknál a betegknél, akiknél az SGPT (ALAT) és/vagy SGOT (ASAT) kiindulási értéke meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát (lásd 4.3 pont). Elővigyázatosság szükséges, ha az agomelatin olyan betegeknek adják, akiknél a szaminázok szintje már a kezelés előtt emelkedett (a normálérték felső határánál magasabb és legfeljebb annak háromszorosa).

• Májfunkciós vizsgálatok gyakorisága

- a kezelés megkezdése előtt
- majd ezt követően:
 - kb. 3 hét múlva,
 - kb. 6 hét múlva (az akut fázis végén),
 - kb. 12 és 24 hét múlva (a fenntartó fázis végén)
 - valamint ezt követően, amikor klinikailag indokolt.
- Az adag emelésekor a májfunkciós vizsgálatokat újra el kell végezni, ugyanolyan időközönként, mint a kezelés kezdetekor.

Minden olyan betegnél, akinek a szérumszamináz-szintje megemelkedik, a májfunkciós vizsgálatot 48 órán belül meg kell ismételni.

• *A kezelés során*

Az agomelatin-kezelést azonnal meg kell szakítani, ha:

- a betegnél lehetséges májkárosodásra utaló jelek vagy tünetek mutatkoznak (mint például az sötét vizelet, világos széklet, a bőr/szemfehérje sárgasága, jobb oldali felhasi fájdalom, újonnan kialakuló, elhúzódó és ismeretlen hátterű fáradtság).
- a szérumszamináz-szint emelkedése meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát.

Az agomelatin-kezelés felfüggesztését követően a májfunkciós vizsgálatokat egészen addig kell ismételni, amíg a szérumszamináz-szintek vissza nem térnek a normál értékre.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Az agomelatin nem javasolt depresszió kezelésére 18 évesnél fiatalabb betegeknek, mert hatásosságát és biztonságosságát ebben a korcsoportban nem állapították meg. A klinikai vizsgálatok során más antidepresszánsokkal kezelt gyermeknél vagy serdülőknél a placebo csoportban megfigyelték gyakrabban észlelték öngyilkos magatartást (öngyilkossági kísérletet és öngyilkossági gondolatokat, ellenséges viselkedést (mindenekelőtt agressziót, ellenkező magatartást, dühkitörést) (lásd 4.2 pont).

Idősek

Az agomelatin hatásossága 75 éves vagy idősebb betegeknek nem bizonyított, ezért az agomelatin nem alkalmazható az ebbe a korcsoportba tartozó betegeknek (lásd még 4.2 és 5.1 pont).

Alkalmazása demenciában szenvedő idős betegeknél

Az agomelatin nem alkalmazható major depressziós és demens idős betegek kezelésére, mert biztonságát és hatásosságát ezeknél a betegeknél nem igazolták.

Bipoláris betegség/ mánia/ hipománia

A kórelőzményben szereplő bipoláris betegség, mánia vagy hipománia esetén körültekintően kell alkalmazni az agomelatin, és abba kell hagyni az adását, ha a betegnél mániás tünetek jelentkeznek (lásd 4.8 pont).

Öngyilkosság/öngyilkossági gondolatok

Depresszió esetén fokozott az öngyilkossági gondolatok, az önkárosító magatartás és az öngyilkosság (öngyilkossággal kapcsolatos események) megjelenésének veszélye. A kockázat mindaddig fennáll, amíg jelentős remisszió nem következik be. Mivel előfordulhat, hogy a kezelés első néhány hete alatt, vagy még később sem történik javulás, a betegeket állapotuk javulásáig szoros ellenőrzés alatt kell tartani. Általános klinikai tapasztalat, hogy az öngyilkosság veszélye a gyógyulás korai szakaszában fokozódhat.

Azok a betegek, akiknek kórelőzményében öngyilkossággal kapcsolatos események szerepelnek, vagy akiket jelentős mértékben foglalkoztatnak öngyilkossági gondolatok a terápia megkezdése előtt, az öngyilkossági gondolatok és kísérletek fokozott kockázatának vannak kitéve, ezért a kezelés alatt gondos megfigyelést igényelnek. A pszichiátriai betegségben szenvedő felnőttek bevonásával végzett, antidepresszánsokat vizsgáló, placebokontrollos klinikai vizsgálatok metaanalízise kimutatta, hogy a 25 évesnél fiatalabb betegekben az öngyilkos magatartás kockázata az antidepresszáns szedőkben fokozottabb, mint a placebót szedőkben.

A betegeket, különösen a magas kockázati csoportba tartozókat a gyógyszeres kezelés során gondos felügyelet alatt kell tartani, főként a terápia kezdetén, és a dózismódosításokat követően. A betegeket (és gondviselőiket) figyelmeztetni kell arra, hogy figyeljék a klinikai rosszabbodás, az öngyilkos magatartás vagy öngyilkossági gondolatok, vagy szokatlan magatartásbeli változások bármilyen megjelenését, és ha a felsorolt tünetek valamelyikét észlelik, sürgősen forduljanak orvoshoz.

Kombináció CYP1A2 inhibitorokkal (lásd 4.3 és 4.5 pont)

A CYP1A2 közepesen erős gátlóival (pl. propranolol, enoxacin) az agomelatin csak fokozott körültekintéssel adható együtt, az agomelatin-expozíció növekedhet.

Laktóz-intolerancia

Az Agomelatin Anpharm filmtabletta laktózt tartalmaznak. Ritkán előfordul, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Az agomelatin érintő, lehetséges kölcsönhatások

Az agomelatin elsősorban a citokróm P450 1A2 (CYP1A2) (90%) és CYP2C9/19 (10%) izoenzimek metabolizálják. Az említett izoenzimekkel kölcsönhatásba lépő gyógyszerek hatására csökkenhet vagy növekedhet az agomelatin biohasznosulása.

A fluvoxamin – ami a CYP1A2 erős és a CYP2C9 közepes mértékű inhibitora – nagymértékben hátráltatja az agomelatin metabolizmusát, melynek eredményeként az agomelatin-expozíció 60-szorosra (12-412-szeresre) növekszik.

Az agomelatin ezért ellenjavallt erős hatású CYP1A2-gátlóval (pl. fluvoxaminnal, ciprofloxacinnal) együtt alkalmazni.

Az agomelatin és ösztrogének (mérsékelt CYP1A2 inhibitorok) kombinációja az agomelatin-expozíció többszörösére növeli. Bár a 800 beteg ösztrogénnel kombinált kezelése során nem észleltek ezzel összefüggő biztonságossági jeleket, a CYP1A2 mérsékelt inhibitoraival (pl. propranolol, enoxacin) való együtt-dáskor bővebb tapasztalat összegyűléséig indokolt az óvatosság (lásd 4.4 pont).

A rifampicin, mint az agomelatin metabolizmusában résztvevő mindhárom citokróm enzim induktora, csökkentheti az agomelatin biohasznosulását.

A dohányzás a CYP1A2 induktora és kimutatták, hogy csökkenti az agomelatin biohasznosulását, különösen erős dohányosoknál (legalább napi 15 szál cigaretta) (lásd 5.2 pont).

Az agomelatin más gyógyszereket befolyásoló, esetleges hatása

Az agomelatin *in vivo* nem serkenti a CYP450 izoenzim működését. Az agomelatin sem a CYP1A2 működését *in vivo*, sem más CYP450 enzim működését *in vitro* nem gátolja. Ezért az agomelatin nem módosítja a CYP450 izoenzimrendszer által metabolizált más gyógyszerek expozícióját.

Egyéb gyógyszerek

Az I. fázisú klinikai vizsgálatok nem igazoltak farmakokinetikai vagy farmakodinámiai kölcsönhatásokat olyan gyógyszerekkel, amelyeket a célcsoportban agomelattal egyidejűleg rendelhetnek: benzodiazepinek, lítium, paroxetin, flukonazol és teofilin.

Alkohol

Az agomelatin és alkohol kombinálása nem ajánlott.

Elektrokonvulzív-kezelés (ECT)

Nincs tapasztalat az agomelatin és ECT egyidejű alkalmazásával kapcsolatban. Állatkísérletek nem mutattak görcskeltő tulajdonságokat (lásd 5.3 pont). Ezt szem előtt tartva valószínűtlen, hogy az agomelattal kezelt betegeknél elvégzett ECT klinikai következményekkel járjon.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttek körében végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az agomelatin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem vagy csak korlátozott mennyiségű információ (kevesebb, mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre. Az állatkísérletek nem utalnak a terheségre, az embrionális/magzati fejlődést, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). Elővigyázatosságból az agomelatin alkalmazását terhesség alatt ajánlatos kerülni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az agomelatin vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiai/toxicológiai adatok az agomelatin, illetve metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált újszülöttet/csecsemőt érintő kockázatot nem lehet kizárni. Az agomelatin alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést/tartózkodnak az agomelatin-kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét az anyára nézve.

Termékenység

A patkányon és nyúlón elvégzett reprodukciós vizsgálatok nem igazolták, hogy az agomelatin befolyásolná a fertilitást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az agomelatin kismértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Tekintettel arra, hogy a szédülés és aluszékonyság gyakori mellékhatás, a betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a gépjárművezetéshez, ill. a gépek kezeléséhez szükséges képességeiket illetően legyenek körültekintők.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az észlelt mellékhatások általában enyhék vagy középsúlyosak voltak, és a kezelés első két hetében jelentkeztek.

A leggyakoribb mellékhatások a fejfájás, az émelygés és szédülés voltak.

A mellékhatások rendszerint átmenetiek voltak, és általában nem vezettek a terápia megszakításához.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban a placebo- és az aktív kontrollós vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások kerültek feltüntetésre.

Az alábbi mellékhatások a következő megállapodásnak megfelelően kerülnek felsorolásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A gyakoriságok nincsenek placebo-ra korrigálva.

Szervrendszer	Gyakoriság	Preferált kifejezés
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Szorongás
		Szokatlan álmok*
	Nem gyakori	Öngyilkossági gondolatok és viselkedés (lásd 4.4 pont)
		Agitáció és azzal összefüggő tünetek* (mint pl. irritáció és nyugtalanság)
		Agresszió*
		Rémálmok*
		Mánia/hipománia* Ezek a tünetek az alapbetegség következményei is lehetnek (lásd 4.4 pont)
Zavart állapot*		
Ritka	Hallucinációk*	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Szédülés
		Aluszékonyság
		Álmatlanság
	Nem gyakori	Migrén
		Paraesthesia Nyugtalan láb szindróma*
	Ritka	Akathisia*
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	Homályos látás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	Tinnitus*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Hányinger
		Hasmenés
		Székrekedés
		Hasi fájdalom
		Hányás*

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Emelkedett SGPT (ALAT)- és/vagy SGOT (ASAT)-szintek (klinikai vizsgálatokban, a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó SGPT (ALAT)- és/vagy SGOT (ASAT)-érték növekedést figyeltek meg a 25 mg agomelatinnal kezelt betegek 1,2%-ánál, 50 mg esetén 2,6%-ánál, szemben a placebóval kezelt betegek 0,5%-ával).
	Nem gyakori	Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz* (a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó)
	Ritka	Hepatitis
		Emelkedett alkalikus foszfatáz* (a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Fokozott verejtékezés
		Ekcéma
		Pruritus*
	Ritka	Urticaria*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Erythemás bőrküetés
	Nem gyakori	Arcödéma, angioödéma*
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Hátfájás
	Nem gyakori	Myalgia*
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Ritka	Vizeletretenció*
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Kimerültség
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Testtömeg-növekedés*
	Nem gyakori	Testtömegcsökkenés*

* A spontán bejelentésekből felismert nemkívánatos események gyakoriságát a klinikai vizsgálatokból becsülték meg.

(1) Néhány kivételes esetet jelentettek hepatikus rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, melyek halállal vagy májtranszplantációval végződtek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az alábbi elérhetőségeken keresztül: Magyarország, Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet, postafiók 450, H-1372 Budapest. Honlap: www.ogyei.gov.hu.

4.9 Túladagolás

Tünetek

Az agomelatinnal túladagolásával kapcsolatosan kevés a tapasztalat. Az agomelatinnal túladagolásból származó tapasztalat során epigastriális fájdalmat, álmoságot, fáradtságot, agitációt, szorongást, feszültséget, szédülést, cianózt és rossz közérzetet jelentettek.

Egy személy, aki 2450 mg agomelatint vett be, spontán gyógyult, szív- és érrendszeri és biológiai rendellenességek nélkül.

Kezelés

Az agomelatinnal specifikus antidótuma nem ismert. Túladagolás esetén a klinikai tüneteket kezelni és a beteg állapotát szokásos módon monitorozni kell. Egy specializált környezetben végzett utókezelés ajánlott.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Pszichoanaleptikumok, egyéb antidepresszánsok, ATC kód: N06AX22

Hatásmechanizmus

Az agomelatin melatonerg (MT1- és MT2-receptor) agonista, ill. 5-HT_{2C}-receptor antagonistá hatású. Kötődési vizsgálatok alapján, az agomelatin nem befolyásolja a monoamin-felvételt, ill. nincs affinitása az alfa- vagy beta-adrenerg, hisztaminerg, kolinerg, dopaminerg, ill. benzodiazepin receptorokhoz.

Az agomelatin reszinkronizálja a cirkadián ritmust a megszakított cirkadián ritmusú állapotmodellekben. Az agomelatin a frontális agykéregben szelektíven fokozza a noradrenalin és dopamin felszabadulását, és nincs hatással az extracelluláris szerotonin szintre.

Farmakodinámiás hatások

Az agomelatin antidepresszáns-szerű hatást mutatott a depresszió állapotmodelljeiben – pl. „tanult tehetetlenség” (learned helplessness), „reménytelenség” (despair), és enyhe, időült stressz-tesztekkel –, továbbá a diurnális ritmus deszinkronizációján alapuló, ill. stressz- és szorongásfüggő modellekben.

Embernél az agomelatin pozitív fáziseltoló hatású. Alvásfázis előrehozást, testhőmérséklet-csökkenést és melatonin felszabadulást indukál.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az agomelatin major depresszió esetén mutatott hatásosságát és biztonságosságát egy 7900, agomelattinnal kezelt beteg bevonásával végzett klinikai programban vizsgálták.

Tíz placebokontrollos vizsgálatot végeztek az agomelatin rövid távú hatásosságának vizsgálatára major depresszióban felnőtteknél fix dózissal és/vagy dózis-feltitrlálás alkalmazásával. A kezelés végén (6-8 hét után) a 25-50 mg agomelatin jelentős hatásosságot mutatott a tíz rövid távú, kettős vak, placebokontrollos vizsgálat közül hatban. Az elsődleges végpont a Hamilton Depresszió Értékelő Skála/HAMD-17 pontszámában bekövetkezett, a kiindulási értékhez viszonyított változás volt. Két vizsgálatban az agomelatin nem tért el a placebótól, ahol az aktív kontroll, a paroxetin vagy fluoxetin, elemzés-szenzitivitást mutatott. A vizsgálatokban az agomelattint nem hasonlították össze közvetlenül a paroxetinnel és a fluoxetinnel, mivel ezeket a hatóanyagokat csak a vizsgálatok elemzés-szenzitivitásának biztosítása érdekében alkalmazták. Két másik vizsgálatban nem lehetett következtetéseket levonni, mert az aktív kontrollok, a paroxetin vagy a fluoxetin, nem különböztek a placebótól. Mindazonáltal ezekben a vizsgálatokban nem volt megengedett az agomelatin, ill. a paroxetin vagy fluoxetin kezdő dózisának emelése még akkor sem, ha a klinikai válasz nem volt megfelelő.

A hatásosság a súlyosabb depresszióban szenvedő betegeknel (kiindulási HAM-D [25] is megfigyelhető volt, minden pozitív placebokontrollos vizsgálatban.

A válaszarány statisztikailag szignifikánsan nagyobb volt az agomelatin, mint placebo esetén.

Hét, depressziós felnőttek heterogén csoportjainak részvételével végzett hatásossági vizsgálatból hat esetben nagyobb hatásosság (superiority, 2 vizsgálatban) vagy azonos hatásosság (non-inferiority, 4 vizsgálatban) igazolódott SSRI/SNRI (szertralín, escitaloprám, fluoxetin, venlafaxin vagy duloxetin) szerrekkkel összehasonlítva. Az antidepresszáns hatást mind elsődleges, mind másodlagos végpontként a HAMD-17 pontszámmal értékelték.

Egy relapszus-prevenációs vizsgálatban az antidepresszáns hatás fennmaradását igazolták. A naponta egyszer 25-50 mg agomelattinnal 8-10 hétig kezelt, akut kezelésre reagáló betegeket további 6 hónapos, naponta egyszer 25-50 mg agomelatin-kezelésre vagy placebokezelésre randomizálták. A naponta egyszer 25-50 mg agomelatin statisztikailag szignifikánsan jobbnak bizonyult, mint a placebo (p=0,0001) az elsődleges hatékonysági végpont, a depresszió kiújulásának megelőzése tekintetében, amit a kiújulásig eltelt idővel mértek. A kiújulás incidenciája a 6-hónapos, kettős vak követési időszakban 22% volt az agomelatin és 47% a placebo esetén.

Az agomelatin a napközbeni éberséget és a memóriát nem befolyásolja egészséges önkénteseknél. Depressziós betegeknek a 25 mg agomelatin-kezelés fokozta a lassú hullámú alvást, de nem volt hatással a REM (gyors szemmozgás) alvás mennyiségére vagy a REM latenciájára. A 25 mg agomelatin csökkentette az elalvásig eltelt időt és javította a minimális szívfrekvenciát. A kezelés első hetétől kezdődően csökkent az elalvásig eltelt idő és jelentősen javult az alvás minősége anélkül, hogy napközben kábóság lépett volna fel, a betegek értékelése szerint.

Egy specifikus, szexuális diszfunkció összehasonlító vizsgálatban, amit remisszióban lévő depressziós betegek részvételével végeztek, a venlafaxinnal összehasonlítva az agomelatin adásakor egy (statisztikailag nem szignifikáns) számszerű trend mutatkozott a ritkábban fellépő szexuális diszfunkció irányában, ami a Szexuális Hatások Skála (SEAFX/Sex Effects Scale) skála nemi izgalom és orgazmus pontszámaiban tükröződött. Az Arizóna Szexuális Tapasztalatok (ASEX/Arizona Sexual Experience Scale) skálával végzett vizsgálatok eredményeinek összevont elemzése alapján, az agomelatin nem járt szexuális működészavarral. Egészséges önkénteseknél az agomelatin a paroxetinnel szemben megtartotta a szexuális működést.

Klinikai vizsgálatokban az agomelatin nem volt hatással a szívfrekvenciára és a vérnyomásra.

Egy, a kezelés félbeszakítása után fellépő jelek és tünetek előfordulását a DESS (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms) kérdőív segítségével, remisszióban lévő depressziós betegeken értékelő vizsgálat megállapítása szerint az agomelatin-kezelés hirtelen abbahagyása után nem jelentkeznek elvonási tünetek. Az agomelatin az egészséges önkéntesekkel elvégzett vizsgálatokban egy speciális vizuális analóg skálával vagy az Addikció Kutatási Központ (Addiction Research Center Inventory/ARCI) 49 ellenőrző listájával mérve nem okozott függőséget.

Egy 8 hetes, placebokontrollos klinikai vizsgálatban az agomelatin napi 25-50 mg-os alkalmazása idősebb, depressziós betegeknek (≥ 65 év, $n=222$, melyből 151 beteget kezeltek agomelattinnal) az elsődleges végpont, a HAM-D összpontszám 2,67 pontos, statisztikailag szignifikáns különbséget mutatott. A terápiás válaszadási arányok elemzése az agomelattinra nézve volt kedvezőbb. Nem volt megfigyelhető javulás a nagyon idősebb betegeknek (≥ 75 év, $n = 69$, melyből 48 beteget kezeltek agomelattinnal). Az agomelatin tolerálhatósága idősebb betegeknek hasonló volt a fiatalabb felnőtteknek észlelthez.

Egy specifikus kontrollos, 3 hetes klinikai vizsgálatot végeztek major depresszióban szenvedő betegek bevonásával, akik állapota paroxetin (egy SSRI), illetve venlafaxin (egy SNRI) mellett nem javult megfelelően. Amikor ezekről az antidepresszánsokról agomelattinra váltottak, elvonási tünetek léptek fel az SSRI- vagy SNRI-kezelés leállítását követően, akár hirtelen, akár fokozatosan történt a korábbi gyógyszer leállítása. Ezek az elvonási tünetek összetéveszthetők az agomelatin korai előnyös hatásainak az elmaradásával.

Azon betegek százalékos aránya, akiknél legalább egy elvonási tünet jelentkezett az SSRI/SNRI leállítását követő héten, alacsonyabb volt a hosszú idő alatt, fokozatosan csökkentett dózissal kezelt csoportban (a korábbi SSRI/SNRI fokozatos csökkentése 2 hét alatt), mint a rövid idő alatt, fokozatosan csökkentett dózissal kezelt (a korábbi SSRI/SNRI fokozatos csökkentése 1 hét alatt) vagy a hirtelen váltó (hirtelen leállítás) csoportban: sorrendben 56,1%; 62,6% és 79,8%.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség gyermekek és serdülők esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez az agomelatin-tartalmú referenciakészítmény vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a major depressziós epizódok indikációjában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és biohasznosulás

A szájon át adott agomelatin rövid idő alatt és nagymértékben ($\approx 80\%$) felszívódik a tápcsatornából. Abszolút biohasznosulása alacsony (a szájon át alkalmazott terápiás adag kevesebb, mint 5%-a) és jelentős inter-individuális ingadozást mutat. Biohasznosulása nőknél nagyobb, mint férfiaknál. A biohasznosulást

orális fogamzásgátlók szedése növeli, a dohányzás pedig csökkenti. Plazmakoncentrációja a gyógyszerbevételel követő 1-2 órán belül tetőzik.

A terápiás dózistartományban a szisztémás agomelatin-expozíció a dózissal arányosan nő. Nagyobb dózisok adása után a „first-pass” effektus telítődése észlelhető.

Az étkezés (szokványos vagy nagy zsírtartalmú táplálék elfogyasztása) nem befolyásolja a biohasznosulást vagy a felszívódás mértékét. A variabilitás magas zsírtartalmú ételek fogyasztása esetén nő.

Eloszlás

Az egyensúlyi eloszlási térfogat kb. 35 liter. A plazmafehérje-kötődés mértéke a szérumszinttől függetlenül 95% és ez az életkor előrehaladtával, ill. a veseműködés károsodása esetén sem változik; de a szabad frakció károsodott májműködésű betegeknél a kétszeresére nő.

Biotranszformáció

A szájon át adott agomelatin gyorsan metabolizálódik, elsősorban a májban a CYP1A2-n keresztül; a CYP2C9 és CYP2C19 izoenzimek is érintettek, de szerepük kisebb.

A fő metabolitok, a hidroxilezett és demetilált agomelatin, nem aktívak, gyorsan konjugálódnak és a vizelettel eliminálódnak.

Elimináció

Az elimináció gyors, a felezési idő a plazmában átlagosan 1-2 óra. Az agomelatin clearance-e jelentős (kb. 1100 ml/perc) és döntően metabolikus.

A kiválasztás főként (80%-ban) a vizelettel történik, metabolitok formájában, míg a vizeletből változatlan formában visszanyerhető vegyület mennyisége elhanyagolható.

A farmakokinetikai jellemzők ismételt adagolás után sem változnak.

Vesekárosodás

Súlyosan károsodott veseműködésű betegeknél (n=8, egyszeri 25 mg) nem észlelték a farmakokinetikai paraméterek jelentős módosulását, de fokozott körültekintéssel kell eljárni a súlyosan vagy közepesen súlyosan károsodott veseműködésű betegeknél, mert ebben a betegcsoportban korlátozott klinikai adat áll rendelkezésre (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Egy specifikus vizsgálatban, amelybe enyhe fokú (Child-Pugh „A” típusú), ill. közepesen súlyos (Child-Pugh „B” típusú) krónikus májkárosodásban szenvedő cirrhoticus betegeket vontak be, a 25 mg agomelatin-kezelés a szisztémás expozíció mértékét jelentősen (sorrendben 70-szeresen és 140-szeresen) meghaladta a hasonló tulajdonságokkal (életkor, testtömeg és dohányzási szokások) rendelkező, ép májműködésű önkénteseknél észleltet (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

Idősek

Egy, idős betegek (≥ 65 év) részvételével végzett farmakokinetikai vizsgálat azt mutatta, hogy a 25 mg-os adag alkalmazása mellett az átlagos AUC 4-szer, az átlagos C_{max} pedig 13-szor magasabb volt a ≥75 éves betegeknél, mint azoknál, akik 75 évesnél fiatalabbak voltak.

Az 50 mg-mal kezelt betegek száma túl alacsony volt bármilyen következtetés levonásához. Idős betegek esetében nincs szükség a dózis módosítására.

Etnikai csoportok

Nincsenek adatok arra vonatkozóan, hogy a rassz befolyásolja-e az agomelatin farmakokinetikáját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egereknél, patkányoknál és majmoknál nagy dózisok egyszeri, ill. ismételt adagolása után szedatív hatást figyeltek meg.

Rágcsálóknál az agomelatin 125 mg/ttkg/nap dózisban adva erőteljesen indukálta a CYP2B, ill. közepes mértékben a CYP1A és CYP3A izoenzimek működését. Majmoknál ugyanakkor 375 mg/ttkg/nap dózis esetén a CYP2B és a CYP3A izoenzimek indukciója csak csekély mértékű volt. Az ismételt dózisztoxicitási vizsgálatokban sem rágcsálóknál, sem majmokban nem észleltek hepatotoxicitást.

Vemhes patkányban az agomelatin bejut a placentába és a magzatba.

A patkányon és nyúlón elvégzett reprodukciós vizsgálatok során nem mutatták ki, hogy az agomelatin befolyásolná a fertilitást, az embrio-foetalis, ill. a pre- és postnatalis fejlődést.

Számos különböző, standard, in vitro és in vivo genotoxicitási teszt eredménye alapján az agomelatin nem rendelkezik mutagén vagy klastrogén potenciállal.

A karcinogenitási vizsgálatok során a terápiás adag legalább 110-szeresének megfelelő dózisban adott agomelatin hatására patkányban és egérben megnőtt a májtumorok gyakorisága. A májtumor kialakulása minden bizonnyal a speciálisan a rágcsálókra jellemző enzimindukcióval függ össze. A patkányokban megfigyelt benignus emlő-fibroadenomák gyakorisága az expozíció fokozódásával nőtt (a terápiás dózissal fellépő expozíció 60-szoros), de a kontrollnál mért tartományon belül maradt.

A farmakológiai biztonságossági vizsgálatok eredményei azt mutatták, hogy az agomelatin nem befolyásolja a hERG (human Ether à-go-go Related Gene) csatornák ionáramlását, ill. kutyában a Purkinje-sejtek akciós potenciálját. Egérben és patkányban az agomelatin 128 mg/ttkg ip. dózissal nem bizonyult görcs-keltő hatásúnak.

Az agomelatin nem volt hatással a fiatal állatok viselkedésére, vizuális és reprodukív funkcióira. A farmakológiai tulajdonságokkal összefüggésben álló, kismértékű, nem dóziszfüggő testsúlycsökkenést, valamint a hím állatok reprodukív szervrendszerére kifejtett kisebb, a reprodukív teljesítményt nem károsító hatásokat figyelték meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

- laktóz-monohidrát
- kukoricakeményítő
- povidon K 30
- karboximetilkeményítő-nátrium (A típus)
- sztearinsav
- magnézium-sztearát
- vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Filmbevonat:

- hipromellóz
- sárga vas-oxid (E172)
- glicerin
- makrogol 6000
- magnézium-sztearát
- titán-dioxid (E171)

A nyomdafesték összetétele: sellak, propilénglikol, koncentrált ammóniaoldat és indigókarmin alumínium lakk (E132).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a készítmény nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Filmtabletták naptárjelzéses alumínium/PVC buborékcsoomagolásban és dobozban.

14, 28, 56, 84 és 98 db filmtablettát tartalmazó, naptárjelzéses kiszerelés.

100 db filmtablettát tartalmazó, naptárjelzéses kiszerelés kórházi felhasználásra.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

Megjegyzés: ✕ (egy keresztes)

Osztályozás: II. csoport

Kizárólag orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (V).

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

ANPHARM Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.

ul. Annopol 6B

03–236 Warszawa

Lengyelország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

OGYI-T-23428/01	14x
OGYI-T-23428/02	28x
OGYI-T-23428/03	56x
OGYI-T-23428/04	84x
OGYI-T-23428/05	98x
OGYI-T-23428/06	100x

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2018. augusztus 30.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2021. április 1.

1. A GYÓGYSZER NEVE

Valdoxan 25 mg filmtabletta

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

25 mg agomelatint tartalmaz filmtablettánként.

Ismert hatású segédanyag: 61,8 mg laktózt tartalmaz (laktóz-monohidrát formájában) filmtablettánként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Filmtabletta [tabletta].

Narancssárga-sárga, hosszúkás 9,5 milliméter hosszú és 5,1 milliméter széles filmtabletta, egyik oldalán kék színnel nyomtatott vállalati emblémával.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A Valdoxan major depresszív epizódok kezelésére javallott felnőttek számára.

4.2 Adagolás és alkalmazás

Adagolás

A javasolt napi adag 25 mg szájon át, az esti lefekvéskor bevéve.

Kéthetes kezelés után – ha a tünetek nem javulnak – a napi adag 50 mg-ra (2 db 25 mg-os tablettá) növelhető, ezt egyszerre, az esti lefekvéskor kell bevenni.

A dózisemelésről szóló döntés előtt mérlegelni kell a transzamináz-szint emelkedés fokozott kockázatát. Az adagot 50 mg-ra emelni csak a beteg egyedi előny/kockázat profiljára alapozva, és a májfunkció monitorozásának szigorú figyelembe vételével szabad.

A kezelés megkezdése előtt minden betegnél májfunkciós vizsgálatokat kell végezni. A kezelés nem kezdhető meg, ha a transzamináz-szint meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát (lásd 4.3 és 4.4 pont).

A kezelés során a transzamináz-szintet időközönként ellenőrizni kell, kb. 3 hét múlva, 6 hét múlva (az akut fázis végén), 12 hét múlva és 24 hét múlva (a fenntartó fázis végén), valamint ezt követően, amikor klinikailag indokolt (lásd még 4.4 pont). A terápiát abba kell hagyni, ha a transzamináz-szint meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát (lásd 4.3 és 4.4 pont).

Az adag emelésekor a májfunkciós vizsgálatokat újra el kell végezni, ugyanolyan időközönként, mint a kezelés kezdetekor.

A kezelés időtartama

A depressziós betegeket a tünetmentesség biztosítása érdekében elegendő ideig, legalább 6 hónapon keresztül kell kezelni.

Váltás SSRI/SNRI antidepresszáns terápiáról agomelatinra

A betegek az SSRI/SNRI antidepresszáns leállítását követően elvonási tüneteket tapasztalhatnak. A korábbi SSRI/SNRI készítmény alkalmazási előírásában kell megnézni a kezelés leállításának menetét, hogy ez elkerülhető legyen. Az agomelatin adását az SSRI/SNRI dózisának csökkentésével párhuzamosan azonnal el lehet kezdeni (lásd 5.1 pont).

A kezelés abbahagyása

A kezelés abbahagyásakor nem szükséges fokozatosan csökkenteni a gyógyszeradagot.

Különleges betegcsoportok

Idősek

Az agomelatin (25-50 mg/nap) hatásosságát és biztonságosságát idős depressziós betegeknél (<75 év) igazolták. 75 éves vagy idősebb betegeknél a hatásosság nem bizonyított. Emiatt az agomelatin alkalmazása ebben a korcsoportban nem javasolt (lásd 4.4 és 5.1 pont). Az adagolást nem szükséges az életkor függvényében módosítani (lásd 5.2 pont).

Vesekárosodás

A megfigyelések szerint az agomelatin farmakokinetikai paraméterei súlyosan károsodott veseműködésű betegeknél nem módosulnak jelentős mértékben. A klinikai adatok azonban korlátozottak olyan esetek tekintetében, amikor az agomelatin súlyos vagy közepesen súlyos mértékben károsodott veseműködésű, major depressziós betegeknél alkalmazzák. Ezért ezeknél a betegeknél az agomelatin felírásakor óvatosan kell eljárni (lásd 4.4 pont).

Májkárosodás

Az agomelatin ellenjavallt májkárosodásban szenvedő betegek számára (lásd 4.3, 4.4 és 5.2 pont).

Gyermekek és serdülők

Az agomelatin biztonságosságát és hatásosságát 2 évesnél idősebb gyermekek esetében major depressziós epizódok kezelésére nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok (lásd 4.4 pont). Az agomelatin két éven aluli gyermekeknél a major depressziós epizódok kezelése esetén nincs releváns alkalmazása.

Az alkalmazás módja

Szájon át történő alkalmazásra.

A Valdoxan filmtabletta étkezés közben, vagy attól függetlenül egyaránt bevehető.

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Károsodott májműködés (azaz cirrhosis vagy aktív májbetegség), vagy a transzamináz-szinteknek a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó értéke (lásd 4.2 és 4.4 pont).

Erős hatású CYP1A2-gátlók (pl. fluvoxamin, ciprofloxacín) egyidejű alkalmazása (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

A májfunkció monitorozása

A forgalomba kerülést követően az agomelatinnal kezelt betegeknél májkárosodással járó eseteket, köztük májelégtelenséget (néhány kivételes esetet jelentettek hepatikus rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, melyek halállal vagy májtranszplantációval végződtek), a normálérték felső határát tízszeresen meghaladó májenzim szint emelkedést, májgyulladást és sárgaságot jelentettek (lásd 4.8 pont). Ezek többsége a kezelés első hónapjaiban jelentkezett. A máj károsodása többnyire hepatocellularis jellegű,

emelkedett szérumban transzamináz-szinttel, ami az agomelatin kezelés felfüggesztése után általában visszatér a normális értékre.

A kezelés megkezdése előtt elővigyázatosság, a kezelés időtartama alatt pedig szoros követés szükséges minden beteg esetében, különösen akkor, amikor a májkárosodás kockázati tényezői, vagy májkárosodás kockázatával járó gyógyszerek egyidejű szedése fennáll.

• *A kezelés megkezdése előtt*

Az agomelatin kezelés csak a kockázat/előny gondos mérlegelését követően rendelhető olyan betegeknek, akiknél fennállnak a májkárosodás kockázati faktorai, mint például az

- obesitas, túlsúly, nem alkoholos eredetű zsírmáj, diabetes
- alkoholbetegség és/vagy jelentős mennyiségű alkoholfogyasztás

és az olyan betegeknek, akik egyidejűleg a májkárosodás kockázatával járó gyógyszereket kapnak.

Minden betegnél kiindulási májfunkciós vizsgálatot kell végezni, és a kezelés nem kezdhető meg azoknál a betegeknek, akiknél az ALAT és/vagy ASAT kiindulási értéke meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát (lásd 4.3 pont). Elővigyázatosság szükséges, ha az agomelatin olyan betegeknek adják, akiknek a transzamináz-szintje már a kezelés előtt emelkedett (a normálérték felső határánál magasabb és legfeljebb annak háromszorosa).

• Májfunkciós vizsgálatok gyakorisága

- a kezelés megkezdése előtt
- majd ezt követően:
 - kb. 3 hét múlva,
 - kb. 6 hét múlva (az akut fázis végén),
 - kb. 12 és 24 hét múlva (a fenntartó fázis végén)
 - valamint ezt követően, amikor klinikailag indokolt.
- Az adag emelésekor a májfunkciós vizsgálatokat újra el kell végezni, ugyanolyan időközönként, mint a kezelés kezdetekor.

Minden olyan betegnél, akinek a szérumban transzamináz-szintje megemelkedik, a májfunkciós vizsgálatot 48 órán belül meg kell ismételni.

• *A kezelés során*

Az agomelatin-kezelést azonnal meg kell szakítani, ha:

- a betegnél lehetséges májkárosodásra utaló panaszok vagy tünetek mutatkoznak (mint például az sötét vizelet, világos széklet, sárgaság, jobb oldali felhasi fájdalom, új keletű, elhúzódó és ismeretlen hátterű fáradtság).
- a szérumban transzamináz-szint emelkedése meghaladja a normálérték felső határának háromszorosát.

Az agomelatin kezelés felfüggesztését követően a májfunkciós vizsgálatokat egészen addig kell ismételni, amíg a szérumban transzamináz-szintek vissza nem térnek a normál értékre.

Alkalmazása gyermekeknél és serdülőknél

Az agomelatin nem javasolt depresszió kezelésére 18 évesnél fiatalabb betegeknek, mert hatásosságát és biztonságosságát ebben a korcsoportban nem állapították meg. A klinikai vizsgálatok során más antidepresszánsokkal kezelt gyermeknél vagy serdülőknél a placebo-csoportban megfigyelték gyakrabban észlelték öngyilkos magatartást (öngyilkossági kísérletet és öngyilkossági gondolatokat, ellenséges viselkedést (mindenekelőtt agressziót, ellenkező magatartást, dühkitörést) (lásd 4.2 pont).

Idősebbek

Az agomelatin hatásossága 75 éves vagy idősebb betegeknek nem bizonyított, ezért az agomelatin az ebbe a korcsoportba tartozó betegek nem alkalmazhatják (lásd még 4.2 és 5.1 pont).

Demenciában szenvedő idősebb emberek kezelése

Az agomelatin nem alkalmazható major depressziós és demens idős betegek kezelésére, mert biztonságát és hatásosságát ezeknél a betegeknél nem igazolták.

Bipoláris betegség/ mánia/ hipománia

A kórelőzményben szereplő bipoláris betegség, mánia vagy hipománia esetén körültekintően kell alkalmazni az agomelatin, és abba kell hagyni az adását, ha a betegnél mániás tünetek jelentkeznek (lásd 4.8 pont).

Öngyilkosság/öngyilkossági gondolatok

Depresszió esetén fokozott az öngyilkossági gondolatok, az önkárosító magatartás és az öngyilkosság (öngyilkossággal kapcsolatos események) megjelenésének veszélye. A kockázat mindaddig fennáll, amíg jelentős remisszió nem következik be. Mivel előfordulhat, hogy a kezelés első néhány hete alatt, vagy még később sem történik javulás, a betegeket állapotuk javulásáig szoros ellenőrzés alatt kell tartani. Általános klinikai tapasztalat, hogy az öngyilkosság veszélye a gyógyulás korai szakaszában fokozódhat. Azok a betegek, akiknek kórelőzményében öngyilkossággal kapcsolatos események szerepelnek, vagy akiket jelentős mértékben foglalkoztatnak öngyilkossági gondolatok a terápia megkezdése előtt, az öngyilkossági gondolatok és kísérletek fokozott kockázatának vannak kitéve, ezért a kezelés alatt gondos megfigyelést igényelnek. A pszichiátriai betegségben szenvedő felnőttek bevonásával végzett, antidepresszánsokat vizsgáló, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatok metaanalízise kimutatta, hogy a 25 évnél fiatalabb betegekben az öngyilkos magatartás kockázata az antidepresszáns szedőkben fokozottabb, mint a placebo szedőkben.

A betegeket, különösen a magas kockázati csoportba tartozókat a gyógyszeres kezelés során gondos felügyelet alatt kell tartani, főként a terápia kezdetén, és a dózismódosításokat követően. A betegeket (és gondviselőiket) figyelmeztetni kell arra, hogy figyeljék a klinikai rosszabbodás, az öngyilkos magatartás vagy öngyilkossági gondolatok, vagy szokatlan magatartásbeli változások bármilyen megjelenését, és ha a felsorolt tünetek valamelyikét észlelik, sürgősen forduljanak orvoshoz.

Kombináció CYP1A2 inhibitorokkal (lásd 4.3 és 4.5 pont)

A CYP1A2 közepesen erős gátlóival (pl. propranolol, enoxacin) az agomelatin csak fokozott körültekintéssel adható együtt, az agomelatin-expozíció növekedhet.

Laktóz-intolerancia

A Valdoxan laktózt tartalmaz. Ritkán előforduló, örökletes galaktóz intoleranciában, teljes laktáz hiányban vagy glükóz galaktóz malabszorpcióban a készítmény nem szedhető.

A készítmény kevesebb, mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz filmtablettánként, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók

Az agomelatin érintő, lehetséges kölcsönhatások

Az agomelatin érintő, lehetséges kölcsönhatások: Az agomelatin elsősorban a citokróm P450 rendszer CYP1A2 (90%) és CYP2C9/19 (10%) izoenzimjei metabolizálják. Az említett izoenzimekkel kölcsönhatásba lépő gyógyszerek hatására csökkenhet vagy növekedhet az agomelatin biohasznosulása.

A CYP1A2 működését erőteljesen, a CYP2C9-ét közepes mértékben gátló fluvoxamin nagymértékben hátráltatja az agomelatin metabolizmusát, melynek eredményeként az agomelatin-expozíció 60-szorosra (12-412-szorosra) növekszik.

Az agomelatin ezért ellenjavallt erős hatású CYP1A2-gátlóval (pl. fluvoxammal, ciprofloxacinnal) együtt alkalmazni.

Az agomelatin és ösztrogének (mészkelt CYP1A2 inhibitorok) kombinációja az agomelatin-expozíciót többszöröse növeli. Bár a 800 beteg ösztrogénnel kombinált kezelése során nem észleltek ezzel összefüggő biztonságossági jeleket, a CYP1A2 mérsékelt inhibitoraival (pl. propranolol, enoxacin) való együttadáskor bővebb tapasztalat összegyűléséig indokolt az óvatosság (lásd 4.4 pont).

A rifampicin, mint az agomelatin metabolizmusában résztvevő mindhárom citokróm enzim induktora, csökkentheti az agomelatin biohasznosulását.

A dohányzás a CYP1A2 induktora és kimutatták, hogy csökkenti az agomelatin biohasznosulását, különösen erős dohányosoknál (legalább napi 15 szál cigaretta) (lásd 5.2 pont).

Az agomelatin más gyógyszereket befolyásoló, esetleges hatása

Az agomelatin *in vivo* nem serkenti a CYP450 izoenzimek működését. Az agomelatin nem gátolja sem *in vivo* a CYP1A2, sem *in vitro* más CYP450 enzimek működését. Ezért az agomelatin nem módosítja a CYP450 izoenzimszisztéma által metabolizált más gyógyszerek expozícióját.

Egyéb gyógyszerek

Az I. fázisú klinikai vizsgálatok nem igazoltak farmakokinetikai vagy farmakodinámiai kölcsönhatásokat olyan gyógyszerekkel, amelyeket a célcsoportban egyidejűleg írhatnak fel az agomelatinnal: benzodiazepinek, lítium, paroxetin, flukonazol és teofilin.

Alkohol

Az agomelatin és alkohol kombinálása nem ajánlott.

Elektrosokk kezelés (ECT)

Nincs tapasztalat az agomelatin és ECT egyidejű alkalmazásával kapcsolatban. Állatkísérletek nem mutattak görcskeltő tulajdonságokat (lásd 5.3 pont). Ezt szem előtt tartva valószínűtlen, hogy az agomelatinnal kezelt betegen elvégzett ECT klinikai következményekkel járjon.

Gyermekek és serdülők

Interakciós vizsgálatokat csak felnőttekkel végeztek.

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Terhesség

Az agomelatin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem vagy csak korlátozott mennyiségű információ (kevesebb, mint 300 terhességi vizsgálati eredmény) áll rendelkezésre. Az állatkísérletek nem utalnak a terhességre, az embrionális/magzati fejlődésre, szülést vagy a szülés utáni fejlődést közvetlenül vagy közvetett módon károsan befolyásoló hatásra (lásd 5.3 pont). Elővigyázatosságból az agomelatin alkalmazását terhesség alatt ajánlatos kerülni.

Szoptatás

Nem ismert, hogy az agomelatin vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe. A rendelkezésre álló, állatkísérletek során nyert farmakodinámiai / toxikológiai adatok az agomelatin illetve metabolitjainak kiválasztódását igazolták az anyatejbe (lásd 5.3 pont). Az anyatejjel táplált csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni. Az agomelatin alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy megszakítják a kezelést / tartózkodnak a kezeléstől, figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermekre nézve, valamint a terápia előnyét a nőre nézve.

Termékenység

A patkányon és nyúlón elvégzett reprodukciós vizsgálatok nem igazolták, hogy az agomelatin befolyásolná a fertilitást (lásd 5.3 pont).

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A Valdoxan nem, vagy csak elhanyagolható mértékben befolyásolja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. Tekintettel arra, hogy a szédülés és aluszékonyság gyakori mellékhatás, a betegek figyelmét fel kell hívni, hogy a gépjárművezetéshez, ill. a gépek kezeléséhez szükséges képességeiket illetően legyenek körültekintőek.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az észlelt mellékhatások általában enyhék vagy középsúlyosak voltak, és a kezelés első két hetében jelentkeztek. A leggyakoribb mellékhatások a fejfájás, az émelygés és szédülés voltak.

A mellékhatások rendszerint átmenetiek voltak, és általában nem vezettek a terápia megszakításához.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az alábbi táblázatban a placebo- és az aktív kontrollos vizsgálatok során megfigyelt mellékhatások kerültek feltüntetésre.

Az alábbi mellékhatások a következő megállapodásnak megfelelően kerülnek felsorolásra: nagyon gyakori ($\geq 1/10$), gyakori ($\geq 1/100 - < 1/10$), nem gyakori ($\geq 1/1000 - < 1/100$), ritka ($\geq 1/10\ 000 - < 1/1000$), nagyon ritka ($< 1/10\ 000$), nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). A gyakoriságok nincsenek placebo korrigálva.

Szervrendszer	Gyakoriság	Preferált kifejezés
Pszichiátriai kórképek	Gyakori	Szorongás
		Szokatlan álmok*
	Nem gyakori	Öngyilkossági gondolatok és viselkedés (lásd 4.4 pont)
		Agitáció és azzal összefüggő tünetek* (mint pl. irritáció és nyugtalanság)
		Agresszió*
		Rémálmok*
		Mánia/hipománia* Ezek a tünetek az alapbetegség következményei is lehetnek (lásd 4.4 pont)
Zavart állapot*		
Ritka	Hallucinációk*	
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Nagyon gyakori	Fejfájás
	Gyakori	Szédülés
		Aluszékonyság
		Álmatlanság
	Nem gyakori	Migrén
		Paraesthesia Nyugtalan láb szindróma*
	Ritka	Akathisia*
Szembetegségek és szemészeti tünetek	Nem gyakori	Homályos látás
A fül és az egyensúly-érzékelő szerv betegségei és tünetei	Nem gyakori	Tinnitus*
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Gyakori	Émelygés
		Hasmenés
		Székrekedés
		Hasfájás
		Hányás*

Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Gyakori	Emelkedett GOT- és/vagy GPT-érték (klinikai vizsgálatokban, a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó GOT- és/vagy GPT-érték növekedést figyeltek meg a 25 mg agomelatinnal kezelt betegek 1,2%-ánál, 50 mg esetén 2,6%-ánál, szemben a placebóval kezelt betegek 0,5%-ával).
	Nem gyakori	Emelkedett gamma-glutamil-transzferáz (a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó)
	Ritka	Hepatitis
		Emelkedett alkalikus foszfatáz* (a normálérték felső határának háromszorosát meghaladó)
Májelégtelenség* (1) Sárgaság*		
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei	Nem gyakori	Fokozott verejtékezés
		Ekcéma
		Pruritus*
		Urticaria*
	Ritka	Erythemás bőrkiütés Arcödéma, angioödéma
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei	Gyakori	Hátfájás
	Nem gyakori	Myalgia*
Vese- és húgyúti betegségek és tünetek	Ritka	Vizeletretenció*
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Gyakori	Kimerültség
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Gyakori	Súlynövekedés *
	Nem gyakori	Súlycsökkenés*

* A spontán bejelentésekből felismert mellékhatások gyakoriságát a klinikai vizsgálatokból becsülték meg.

(1) Néhány kivételes esetet jelentettek hepatikus rizikófaktorokkal rendelkező betegeknél, melyek halálal vagy májtranszplantációval végződtek.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az alábbi elérhetőségek valamelyikén keresztül: Magyarország, Országos Gyógyszerészeti és Élelmezés-egészségügyi Intézet, postafiók 450, H-1372 Budapest. Honlap: www.ogyei.gov.hu.

4.9 Túladagolás

Tünetek

Az agomelatín túladagolásával kapcsolatosan kevés a tapasztalat. Az agomelatín-túladagolásból származó tapasztalat során epigastriális fájdalmat, álmodást, fáradtságot, agitációt, szorongást, feszültséget, szédülést, cianózt és rossz közérzetet jelentettek.

Egy személy, aki 2450 mg agomelatint vett be, spontán gyógyult, szív- és érrendszeri és biológiai rendellenességek nélkül.

Kezelés

Az agomelatín specifikus antidótuma nem ismert. Túladagolás esetén a klinikai tüneteket kezelni és a beteg állapotát szokásos módon monitorozni kell. Egy specializált környezetben végzett utókezelés ajánlott.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Pszichoanaleptikumok, egyéb antidepresszánsok, ATC kód: N06AX22

Hatásmechanizmus

Az agomelatin melatonerg (MT1- és MT2-receptor) agonista, ill. 5-HT_{2C}-receptor antagonistá hatású. Kötődési vizsgálatok alapján, az agomelatin nem befolyásolja a monoamin-felvételt, ill. nincs affinitása az alfa- vagy beta-adrenerg, hisztaminerg, kolinerg, dopaminerg, ill. benzodiazepin receptorokhoz.

Az agomelatin reszinkronizálja a circadián ritmust a megszakított circadián ritmusú állat modellekben. Az agomelatin a frontális agykéregben szelektíven fokozza a noradrenalin és dopamin felszabadulását, és nincs hatással az extracelluláris szerotonin-szintre.

Farmakodinámiás hatások

Az agomelatin antidepresszáns-szerű hatását a depresszió állatmodelljeiben – pl. „tanult tehetetlenség” (learned helplessness), „reménytelenség” (despair), és enyhe, idült stressz-tesztekkel –, továbbá a diurnális ritmus deszinkronizációján alapuló, ill. stressz- és szorongásfüggő modellekben bizonyították. Emberben az agomelatin pozitív fáziseltolódó hatású. Alvásfázis előrehozást, testhőmérséklet-csökkenést és melatonin felszabadulást indukál.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Az agomelatin major depresszió esetén mutatott hatásosságát és biztonságosságát egy 7900, Valdoxan-nal kezelt beteg bevonásával végzett klinikai programban vizsgálták.

Tíz placebo-kontrollos vizsgálatot végeztek az agomelatin rövid távú hatásosságának vizsgálatára major depresszióban felnőtteknél fix dózissal és/vagy dózis-feltitrlálás alkalmazásával. A kezelés végén (6-8 hét után) a 25-50 mg agomelatin jelentős hatásosságot mutatott a tíz rövidtávú, kettős-vak, placebo-kontrollos vizsgálat közül hatban. Az elsődleges végpont a HAMD-17 pontszámában bekövetkezett, a kiindulási értékhez viszonyított változás volt. Két vizsgálatban az agomelatin nem tért el a placebótól, ahol az aktív kontroll, a paroxetin vagy fluoxetin, elemzés-szenzitivitást mutatott. A vizsgálatokban az agomelatint nem hasonlították össze közvetlenül a paroxetinnel és a fluoxetinnel, mivel ezeket a hatóanyagokat csak a vizsgálatok elemzés-szenzitivitásának biztosítása érdekében alkalmazták. Két másik vizsgálatban nem lehetett következtetéseket levonni, mert az aktív kontrollok, a paroxetin vagy a fluoxetin, nem különböztek a placebótól. Mindazonáltal ezekben a vizsgálatokban nem volt megengedett az agomelatin ill. a paroxetin vagy fluoxetin kezdő dózisának emelése még akkor sem, ha a klinikai válasz nem volt megfelelő. A hatásosság a súlyosabb depresszióban szenvedő betegeknél (kiindulási HAM-D ≥ 25) is megfigyelhető volt, minden pozitív placebo-kontrollos vizsgálatban.

A válaszarány statisztikailag szignifikánsan nagyobb volt agomelatin, mint placebo esetén.

Hét, depressziós felnőttek heterogén csoportjainak részvételével végzett hatásossági vizsgálatból hat esetben nagyobb hatásosság (superiority, 2 vizsgálatban) vagy azonos hatásosság (non-inferiority, 4 vizsgálatban) igazolódott SSRI/SNRI (szertralín, escitalopram, fluoxetin, venlafaxin vagy duloxetin) szerekkel összehasonlítva. Az antidepresszáns hatást mind elsődleges, mind másodlagos végpontként a HAMD-17 pontszámmal értékelték.

Egy relapszus-prevenációs vizsgálatban az antidepresszáns hatásának megmaradását igazolták. A naponta egyszer 25-50 mg agomelatinnal 8-10 hétig kezelt, akut kezelésre reagáló betegeket további 6 hónapos, naponta egyszer 25-50 mg agomelatin kezelésre vagy placebo-kezelésre randomizálták. A naponta egyszer 25-50 mg agomelatin statisztikailag szignifikánsan jobb volt, mint a placebo ($p=0,0001$) az elsődleges hatékonysági végpont, a depresszió kiújulásának megelőzése tekintetében, amit a kiújulásig eltelt idővel mértek. A kiújulás incidenciája a 6-hónapos, kettős-vak követési időszakban 22% volt agomelatin és 47% a placebo esetén.

Az agomelatin a napközbeni éberséget és a memóriát nem befolyásolja egészséges önkénteseknél. Depressziós betegeknek a 25 mg agomelatin-kezelés fokozta a lassú hullámú alvást, de nem volt hatással a REM (gyors szemmozgás) alvás mennyiségére vagy a REM latenciájára. A 25 mg agomelatin csökkentette az elalvásig eltelt időt és javította a minimális szívfrekvenciát. A kezelés első hetétől kezdődően csökkent az elalvásig eltelt idő és jelentősen javult az alvás minősége anélkül, hogy napközben kábóság lépett volna fel, a betegek értékelése szerint.

Egy összehasonlító vizsgálat szerint, amit remisszióban lévő depressziós betegek részvételével végeztek, a venlafaxinnal összehasonlítva agomelatin adásakor egy (statisztikailag nem szignifikáns) számszerű trend mutatkozott a ritkábban fellépő szexuális diszfunkció irányában, ami a SEXFX (Sex Effects Scale) skála nemi izgalom és orgazmus pontszámaiban tükröződött. Az ASEX (Arizona Sexual Experience Scale) kérdőívvel végzett vizsgálatok eredményeinek összevont elemzése alapján, az agomelatin nem járt szexuális működészavarral. Egészséges önkénteseknél az agomelatin a paroxetinnel szemben megtartotta a szexuális működést.

Klinikai vizsgálatokban az agomelatin nem volt hatással a szívfrekvenciára és a vérnyomásra.

Egy, a kezelés félbeszakítása után fellépő panaszok és tünetek előfordulását a DESS (Discontinuation Emergent Signs & Symptoms) kérdőív segítségével, remisszióban lévő depressziós betegekben értékelő vizsgálat megállapítása szerint az agomelatin-kezelés hirtelen abbahagyása után nem jelentkeznek elvonási tünetek. Az agomelatin az egészséges önkéntesekkel elvégzett vizsgálatokban egy speciális vizuális analóg skálával vagy az Addiction Research Center Inventory (ARCI) 49 ellenőrző listájával mérve nem okozott függőséget.

Egy 8 hetes, placebo-kontrollos klinikai vizsgálatban az agomelatin napi 25-50 mg-os alkalmazása idősebb depressziós betegeknek (≥ 65 év, $N=222$, melyből 151 beteget kezeltek agomelattinnal) az elsődleges végpont, a HAM-D összpontszám 2,67 pontos, statisztikailag szignifikáns különbséget mutatott. A terápia válaszadási arányok elemzése az agomelatinra nézve volt kedvezőbb. Nem volt megfigyelhető a javulás nagyon idős betegeknek (≥ 75 év, $N= 69$, melyből 48 beteget kezeltek agomelattinnal). Az agomelatin tolerálhatósága idős betegekben hasonló volt a fiatalabb felnőtteknél észlelthez.

Egy specifikus kontrollos, 3 hetes klinikai vizsgálatot végeztek major depresszióban szenvedő betegek részvételével, akik állapota paroxetin (egy SSRI), illetve venlafaxin (egy SNRI) mellett nem megfelelően javult. Ha ezekről az antidepresszánsokról agomelatinra váltottak, elvonási tünetek léptek fel az SSRI vagy SNRI kezelés leállítását követően, akár hirtelen, akár fokozatosan történt a korábbi gyógyszer leállítása. Ezek az elvonási tünetek összetéveszthetők az agomelatin korai előnyös hatásainak az elmaradásával. Azon betegek aránya, akiknél legalább egy elvonási tünet jelentkezett az SSRI/SNRI leállítását követő héten, alacsonyabb volt a hosszú idő alatt, fokozatosan csökkentett dózissal kezelt csoportban (a korábbi SSRI/SNRI fokozatos csökkentése 2 hét alatt), mint a rövid idő alatt, fokozatosan csökkentett dózissal kezelt (a korábbi SSRI/SNRI fokozatos csökkentése 1 hét alatt) vagy a hirtelen váltó (hirtelen leállítás) csoportban: sorrendben 56,1%, 62,6% és 79,8%.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén minden korosztálynál halasztást engedélyez az agomelatin vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségét illetően a major depressziós epizódok indikációjában (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Felszívódás és biohasznosulás

A szájon át adott agomelatin rövid idő alatt és nagymértékben ($\geq 80\%$) felszívódik a tápcsatornából. Abszolút biohasznosulása alacsony (a szájon át alkalmazott terápiás adag kevesebb, mint 5%-a) és jelentős inter-individuális ingadozást mutat. Biohasznosulása nőknél nagyobb, mint férfiaknál. A biohasznosulást fogamzásgátló tabletták szedése növeli, a dohányzás pedig csökkenti. Plazmakoncentrációja a gyógyszerbevitelt követő 1-2 órán belül tetőzik.

A terápiás dózisztartományban a szisztémás agomelatin-expozíció a dózissal arányosan fokozódik. Nagyobb dózisok adása után a first-pass effektus telítődése észlelhető.

Az étkezés (szokványos vagy nagy zsírtartalmú táplálék elfogyasztása) nem befolyásolja a biohasznosulást vagy a felszívódás ütemét. A variabilitás magas zsírtartalmú ételek fogyasztása esetén nő.

Eloszlás

Az egyensúlyi eloszlási térfogat kb. 35 liter. A plazmafehérje-kötődés mértéke a szérumszinttől függetlenül 95% és ez az életkor előrehaladtával, ill. a veseműködés károsodása esetén sem változik; de a szabad frakció károsodott májműködésű betegeknél kétszeres.

Biotranszformáció

A szájon át adott agomelatin gyorsan metabolizálódik, elsősorban a májban a CYP1A2-n keresztül; a CYP2C9 és CYP2C19 izoenzimek is érintettek, de szerepük kisebb.

A fő metabolitok, a hidroxilezett és demetilált agomelatin, nem aktívak, gyorsan konjugálódnak és a vizelettel eliminálódnak.

Elimináció

Az elimináció gyors, a felezési idő a plazmában átlagosan 1-2 óra. Az agomelatin clearance-e jelentős (kb. 1100 ml/perc) és döntően metabolikus.

A kiválasztás főként (80%-ban) a vizelettel történik, metabolitok alakjában, míg a vizeletből változatlan formában visszanyerhető vegyület mennyisége elhanyagolható.

A farmakokinetikai jellemzők ismételt adagolás után sem változnak.

Vesekárosodás

Súlyosan károsodott veseműködésű betegeknél (n=8, egyszeri 25 mg) nem észlelték a farmakokinetikai paraméterek jelentős módosulását, de fokozott körültekintéssel kell eljárni súlyosan vagy közepesen súlyosan károsodott veseműködésű betegeknél, mert ebben a betegcsoportban korlátozott klinikai adat áll rendelkezésre (lásd 4.2 pont).

Májkárosodás

Enyhe fokú (Child-Pugh „A” típusú), ill. középsúlyos (Child-Pugh „B” típusú) májkárosodásban szenvedő betegeket 25 mg agomelattinnal kezelve a szisztémás expozíció mértéke jelentősen (sorrendben 70 szeresen és 140-szeresen) meghaladta a hasonló életkorú, testtömegű és dohányzási szokásokkal rendelkező, ép májműködésű önkénteseknél észleltet (lásd 4.2, 4.3 és 4.4 pont).

Idősek

Egy idős betegek (≥ 65 év) részvételével végzett farmakokinetikai vizsgálat azt mutatta, hogy a 25 mg-os adag alkalmazása mellett az átlagos AUC 4-szer, az átlagos C_{max} pedig 13-szor magasabb volt a ≥75 éves betegeknél, mint a <75 éves betegeknél.

Az 50 mg-mal kezelt betegek száma túl alacsony volt bármilyen következtetés levonásához. Idős betegek esetében nincs szükség a dózis módosítására.

Etnikai csoportok

Nincsenek adatok arra vonatkozóan, hogy a rassz befolyásolja-e az agomelatin farmakokinetikáját.

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Egereknél, patkányoknál és majmokban nagy dózisok egyszeri, ill. ismételt adagolása után szedatív hatást figyeltek meg.

Rágcsálókban az agomelatin 125 mg/kg/nap dózisban adva erőteljesen indukálta a CYP2B, ill. közepes mértékben a CYP1A és CYP3A izoenzimek működését. Majmokban ugyanakkor 375 mg/kg/nap dózis esetén a CYP2B és a CYP3A izoenzimek indukciója csak csekély volt. Az ismételt dózistoxicitási vizsgálatokban sem rágcsálókban, sem majmokban nem észleltek hepatotoxicitást.

Vemhes patkányban az agomelatin bejut a placentába és a magzatba.

A patkányon és nyúlón elvégzett reprodukciós vizsgálatok során nem észlelték, hogy az agomelatin befolyásolná a fertilitást, az embryo-foetalis, ill. a pre- és postnatalis fejlődést.

Számos különböző, standard, *in vitro* és *in vivo* genotoxicitási teszt eredménye alapján az agomelatin nem rendelkezik mutagén vagy klastrogén potenciállal.

A karcinogenitási vizsgálatok során a terápiás adag legalább 110-szeresének megfelelő dózisban adott agomelatin hatására patkányban és egérben megnőtt a májtumorok gyakorisága. A májtumor kialakulása minden bizonnyal a speciálisan a rágcsálókra jellemző enzimindukcióval függ össze. A patkányokban megfigyelt benignus emlő-fibroadenomák gyakorisága az expozíció fokozódásával nőtt (a terápiás dózissnál fellépő expozíció 60-szorososa), de a kontrollnál mért tartományon belül maradt.

A farmakológiai biztonságossági vizsgálatok eredményei alapján az agomelatin nem befolyásolja a hERG (human Ether à-go-go Related Gene) csatornák ionáramlását, ill. kutyában a Purkinje-sejtek akciós potenciálját. Egérben és patkányban az agomelatin 128 mg/kg ip. dózisisig nem bizonyult görcskeltő hatásúnak.

Az agomelatin nem volt hatással a fiatal állatok viselkedésére, vizuális és reprodukív funkcióira. A farmakológiai tulajdonságokkal összefüggésben álló, kismértékű, nem dóziszfüggő testsúlycsökkenést, valamint a hím állatok reprodukív szervrendszerére kifejtett kisebb, a reprodukív teljesítményt nem károsító hatásokat figyeltek meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Tabletta mag:

- laktóz-monohidrát
- kukoricakeményítő
- povidon K 30
- „A” típusú karboximetil-keményítő-nátrium
- sztearinsav
- magnézium-sztearát
- vízmentes kolloid szilícium-dioxid

Filmbevonat:

- hipromellóz
- sárga vas-oxid (E172)
- glicerin
- makrogol 6000
- magnézium-sztearát
- titán-dioxid (E171)

A nyomdafesték összetétele: sellak, propilénglikol és indigókarmin alumínium lakk (E132).

6.2 Inkompatibilitások

Nem értelmezhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

3 év.

6.4 Különleges tárolási előírások

Ez a készítmény nem igényel különleges tárolást.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

Alumínium/PVC buborékcsomagolás dobozban.

14, 28, 56, 84 és 98 db filmtablettát tartalmazó naptárjelzéses csomagolás.

100 db filmtablettát tartalmazó naptárjelzéses csomagolás kórházi felhasználásra.

Nem feltétlenül mindegyik kiszerelés kerül kereskedelmi forgalomba.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések

A megsemmisítésre vonatkozóan nincsenek különleges előírások.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franciaország

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

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. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2009. február 19.

A forgalomba hozatali engedély utolsó megújításának dátuma: 2018. december 12.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

2020. május 7.

A készítményről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

**Kérdéseivel forduljon
a forgalombahozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:**

Servier Hungária Kft.
1062 Budapest, Váci út 1-3. Telefon: 238-7799