

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VALDOXAN 25 mg film kaplı tablet

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Agomelatin 25 mg

Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat.....61,84 mg

Yardımcı maddeler için, bkz 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Turuncu-sarı rengine, çubuk şeklinde (9,5 mm uzunluğunda ve 5,1 mm genişliğinde) bir yüzünde mavi  baskılı, film kaplı tablet.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

Yetişkinlerde majör depresif hastalığın tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Pozoloji:

Yetişkinlerde tavsiye edilen doz, yatmadan önce günde bir adet ağız yoluya alınan 25 mg tablettir.

Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedaviye başladıktan iki hafta sonra, belirtilerde düzelme olmamışsa yatmadan önce tek seferde 2 tablet alınarak, günlük doz 50 mg'a yükseltilebilir. Dozu arttırma kararı verilirken, transaminazlarda daha fazla artış riski dikkate alınmalıdır. 50 mg'ye yapılacak herhangi bir doz artışında hastanın bireysel risk/yarar dengesi temel alınmalı ve LFT izlemine bağlı kalınmalıdır.

Tedaviye başlamadan önce tüm hastalarda karaciğer fonksiyonları testleri yapılmalıdır. Transaminazların normal üst limiti 3 kat aştığı durumlarda tedavi başlatılmamalıdır (Bakınız bölüm 4.3 ve 4.4). Tedavi süresince transaminazlar izlenmelidir: testler, tedavinin başında, daha sonra periyodik olarak 3. haftada, 6. haftada, (akut faz sonrası), 12. haftada ve 24. haftada (idame fazın sonunda) ve klinik olarak ne zaman gerekiyorsa tekrarlanmalıdır (Bakınız bölüm 4.4). Transaminazların normal üst limiti 3 kat aştığı durumlarda tedavi kesilmelidir (Bakınız bölüm 4.3 ve 4.4).

Doz artırırken, tedavi başlangıcında olduğu gibi aynı zaman aralıklarında karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Tedavi süresi:

Depresyonu olan hastalar, semptomların giderilmesi için en az 6 ay süreyle tedavi edilmelidir.

SSRI/SNRI grubu antidepresanlardan agomelatin tedavisine geçiş:

Hastalar, SSRI/SNRI grubu antidepresanların kesilmesinden sonra kesilme semptomları yaşayabilirler. Bundan kaçınmak için, SSRI/SNRI'ların güncel KÜB'lerinde tedavinin nasıl sonlandırılacağına ilişkin bilgi yer almalıdır. SSRI/SNRI dozları kademeli olarak azaltılırken vakit kaybetmeden Agomelatin tedavisine başlanabilir. (Bakınız bölüm 5.1).

Tedavinin sonlandırılması:

Tedavinin doz azaltılarak sonlandırılmasına gerek yoktur.

Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

VALDOXAN film kaplı tabletler yemek ile veya tek başına alınabilir.

Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda agomelatinin farmakokinetik parametrelerinde değişiklik gözlemlenmemiştir. Ancak, ciddi veya orta derecede böbrek yetmezliği olan depresif hastalarda VALDOXAN kullanımı ile ilgili sınırlı klinik veri bulunmaktadır. Bu nedenle bu hasta grubuna VALDOXAN reçete edilirken tedbirli olunmalıdır.

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda VALDOXAN kullanımı kontrendikedir (Bkz: bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

VALDOXAN 18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmaz.

Geriatrik popülasyon:

İleri yaştaki depresyonlu hastalarda agomelatinin (25 ila 50 mg/gün) etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmıştır. Yaşı (≥ 75) olan hastalarda ise herhangi bir etki belgelenmemiştir. Bu nedenle agomelatin bu yaş grubu hastalar tarafından kullanılmamalıdır (Bakınız bölüm 4.4 ve 5.1). Yaşla ilgili herhangi bir doz ayarlaması gerekmemektedir (Bakınız bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin madde veya yardımcı maddelerden (Bakınız bölüm 6.1) birine aşırı duyarlılık,
- Karaciğer yetmezliği (siroz veya aktif karaciğer hastalığı gibi) veya transaminaz normal üst sınırını 3 kat aşan durumlarda (bakınız bölüm 4.2 ve 4.4).
- Güçlü CYP1A2 inhibitörleri ile birlikte kullanım (örn. fluvoksamin, siprofloksasin) (bakınız bölüm 4.5).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının, intihar düşünce ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında, ilaç dozunun artırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edenler tarafından yakından izlenmesi gereklidir.

18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmaz.

İntihar/intihar düşüncesi veya klinik olarak durumun kötüleşmesi:

Depresyon, kişide intihar düşüncesi, intihar davranışı ve kendine zarar vermede artış riski ile ilişkilendirilmiştir. Anlamli bir iyileşme olana kadar bu olasılık devam etmektedir. Klinik iyileşme ancak birkaç hafta süren tedavi ile elde edilebileceğinden iyileşme olana kadar hastalar yakından izlenmelidirler. Klinik veriler, iyileşme döneminin başında intihar riskinin arttığını göstermiştir.

Hastanın geçmişinde intihar eğilimi varsa veya tedavi başlamadan önce anlamli şekilde intihar düşüncesi varsa, intihar düşünce veya davranış riski daha yüksek olduğundan tedavi süresince yakın takibi gerekmektedir. Plasebo kontrollü klinik çalışmaların meta-analizinde, plasebo ile karşılaştırıldığında, psikiyatrik rahatsızlık nedeniyle antidepresan ilaç kullanan yetişkinlerde, 25 yaşın altındaki hastalarda intihar davranışlarının arttığı gözlemlenmiştir.

Bu nedenle, özellikle yüksek risk grubu olan hastalarda, ilacı kullanırken, özellikle tedavinin başlangıcı ve ilaç dozunun artırılma/azaltılma dönemlerinde yakın takip gerekmektedir. Hastalar (ve tedavi edicileri), durumun kötüleşmesi, intihar düşünce/davranış oluşması veya davranışlarında anormal değişiklik olmasının takip edilmesi gerektiği ve bu semptomlar görüldüğünde derhal tıbbi yardım almaları konusunda uyarılmalıdırlar.

Karaciğer fonksiyonlarının izlenmesi:

Pazarlama sonrası koşullarda Valdoxan ile tedavi uygulanan hastalarda karaciğer yetmezliği (karaciğer risk faktörleri bulunan hastalarda ölümcül sonucu olan veya karaciğer nakli gereken birkaç istisnai vaka bildirilmiştir), karaciğer enzimlerinde normal üst limitin 10 katını aşan artışlar, hepatit ve sarılık dahil karaciğer hasarı vakaları bildirilmiştir (Bkz. bölüm 4.8). Bu vakaların çoğu tedavinin ilk aylarında meydana gelmiştir. Karaciğer hasarı ağırlıklı olarak, VALDOXAN tedavisi kesildiğinde, serum transaminazlarının genellikle normal düzeylere geri döndüğü hepatosellüler tarzıdır.

Özellikle karaciğer hasarı risk faktörleri taşıyan veya karaciğer hasarı riski ile ilişkili tıbbi ürünleri eş zamanlı kullanan hastalar olmak üzere tüm hastalar, tedaviye başlanmadan önce uyarılmalı ve tedavi süresince yakından izlenmelidir.

Tedaviye başlanmadan önce:

VALDOXAN tedavisi karaciğer hasarı risk faktörleri olan hastalarda yalnızca dikkatli bir yarar-risk değerlendirmesinden sonra reçete edilmelidir. Örneğin;

- Obezite/aşırı kilo/alkole bağlı olmayan yağlı karaciğer hastalığı ve/veya diyabeti olan hastalarda,

- Alkol kullanım bozukluğu ve / veya önemli ölçüde alkol kullanımı gibi karaciğer hasarı risk faktörleri taşıyan ve karaciğer hasarı riski ile ilişkili tıbbi ürünleri eş zamanlı kullanan hastalarda.

Tüm hastalarda bazal karaciğer fonksiyon testleri yapılmalı, ALT ve/veya AST bazal değeri normal üst limitin 3 katından fazla olan hastalarda tedavi başlatılmamalıdır (Bakınız bölüm 4.3). Tedavi öncesi artmış transaminaz değerleri olan hastalarda, (normal aralığın üst sınırından yüksek ve normal aralığın üst limitinin 3 katı yada altında), VALDOXAN dikkatli kullanılmalıdır.

• *Karaciğer fonksiyon testlerinin sıklığı*

- tedaviye başlamadan önce
- ve sonrasında:
 - 3 hafta sonra,
 - 6 hafta sonra (akut fazın sonunda),
 - 12 ve 24 hafta sonra (idame fazın sonunda) ve
 - daha sonra klinik olarak gerekli olduğunda.
- Doz artırırken, tedavi başlangıcında olduğu gibi aynı zaman aralıklarında karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

Serum transaminazları yükselmiş olan hastalarda, karaciğer fonksiyon testleri 48 saat içinde tekrarlanmalıdır.

Tedavi süresince eğer;

- Hastada potansiyel karaciğer hasarı semptom ve bulguları gelişirse (koyu idrar, açık renkli dışkı, sarı cilt/göz, sağ üst karın ağrısı, sürekli yeni başlayan ve açıklanamayan yorgunluk gibi),
- Serum transaminaz düzeyleri normal üst limitin 3 katını aşarsa, VALDOXAN tedavisi sonlandırılmalıdır.

VALDOXAN tedavisinin kesilmesini takiben karaciğer fonksiyon testleri, serum transaminaz düzeyleri normale dönene kadar tekrarlanmalıdır.

Çocuklar ve gençlerde kullanım:

Bu popülasyonlarda agomelatin'in etkinlik ve güvenliliği incelenmediği için, çocuklar ve gençlerde (18 yaş altı) kullanımı tavsiye edilmez. Klinik çalışmalarda, diğer antidepresan ilaçlar ile tedavi edilen çocuk ve gençlerde plasebo ile karşılaştırıldığında intihar ile ilişkili davranışlar (intiharı düşünmek ve intihara teşebbüs etmek) ve saldırganlık (çoğunlukla agresyon, sinirlenme veya karşı gelme) daha yüksek sıklıkta gözlemlenmiştir (Bakınız bölüm 4.2).

Yaşlılarda:

İleri yaştaki (≥ 75 yaş) hastalarda agomelatinin etkililiği ve güvenliliği kanıtlanmadığı için bu yaş grubundaki hastalarda agomelatin kullanılmamalıdır (Bakınız bölüm 4.2 ve 5.1).

Demansı olan yaşlılarda:

Bu hastalarda VALDOXAN'ın etkinliği ve güvenliliği konusunda veri olmadığı için, demansı olan yaşlı, majör depresif hastaların tedavisinde kullanılmamalıdır.

Bipolar bozukluklar / mani / hipomani:

VALDOXAN bipolar bozukluk, mani veya hipomani hikayesi olan hastalarda dikkatle kullanılmalı ve eğer hasta manik semptomlar gösterirse tedavi kesilmelidir (Bakınız bölüm 4.8).

CYP1A2 inhibitörleri ile birlikte kullanım (Bakınız bölüm 4.3 ve 4.5):

Propranolol, enoksasin gibi orta derecede etkili CYP1A2 inhibitörleri kanda agomelatin düzeylerini artırdığı için VALDOXAN'ı reçete ederken dikkatli olunmalıdır.

VALDOXAN; 61,84 mg laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intolerans problemleri, Lapp laktoz yetmezliği veya glukoz-galaktoz emilim bozukluğu olan hastalar, bu ilacı almamalıdır.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri

Agomelatin ile potansiyel etkileşimler:

Agomelatin başlıca sitokrom P 450 1A2 (CYP1A2) (%90) ve CYP2C9/19 (%10) ile metabolize olmaktadır. Bu izoenzimler ile etkileşen tıbbi ilaçlar, agomelatin biyoyararlanımını artırabilmekte veya azaltabilmektedir.

Güçlü bir CYP1A2 ve orta etkili bir CYP2C9 inhibitörü olan fluvoksamin'in agomelatin metabolizmasını inhibe ettiği, böylece agomelatine maruziyeti 60 kat (12 - 412 arası) artırdığı gözlenmiştir. Bu nedenle Agomelatin, güçlü CYP1A2 inhibitörleri (örn. fluvoksamin ve siprofloksasin) ile birlikte kullanımı kontrendikedir.

Östrojen (orta etkili CYP1A2 inhibitörü) ile birlikte kullanımın agomelatine maruziyeti birkaç kat artırdığı gözlenmiştir. Östrojen ve agomelatin kombinasyonu ile tedavi edilen 800 hastada güvenliliğin azaldığına dair herhangi bir spesifik bulgu olmamasına rağmen, propranolol, ve enoksasin gibi orta etkili CYP1A2 inhibitörleri ile de reçete ederken dikkatli olunmalıdır (Bakınız 4.4).

Rifampisin, agomelatin metabolizasyonunda rol oynayan her üç sitokromu indüklediği için agomelatin biyoyararlanımını da azaltabilir.

Sigara kullanımı CYP1A2 izoenzimini indüklemektedir ve özellikle ağır içicilerde (>15 sigara/gün) agomealtininin biyoyararlanımını azaltabilmektedir (Bakınız 5.2).

Agomelatin'in diğer ilaçları etkileme potansiyeli:

In vivo olarak agomelatin CYP450 izoenzimlerini indüklememekte veya inhibe etmemektedir. Agomelatin, CYP1A2 enzimini *in vivo* olarak veya diğer CYP450 enzimlerini *in vitro* olarak inhibe etmemektedir. Dolayısıyla, agomelatin CYP 450 tarafından metabolize olan ilaçların etkinliğini değiştirmemektedir.

Diğer ilaçlar:

Faz I klinik çalışmalarda, VALDOXAN ile birlikte reçetelendirilmesi beklenen diğer ilaçlar arasında farmakokinetik veya farmakodinamik herhangi bir etkileşim gözlemlenmemiştir: benzodiazepinler, lityum, paroksetin, flukonazol, teofilin.

Alkol:

VALDOXAN ile alkol kombinasyonu önerilmemektedir.

Elektrokonvülsif tedavi (EKT):

Agomelatin'in EKT ile birlikte kullanımı konusunda deneyim yoktur. Deney hayvanlarında agomelatinin prokonvülsif özelliklerden yoksun olduğu gözlenmiştir (Bakınız bölüm 5.3). Dolayısıyla, EKT tedavisinin VALDOXAN ile birlikte uygulanmasının klinik sonuçlar doğurması olası değildir.

Pediyatrik popülasyon:

Etkileşim çalışmaları sadece yetişkinler için yapılmıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye:

Gebelik kategorisi: B

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar üzerinde yeterli bilgi olmadığı için VALDOXAN ile tedavi sürdürülürken uygun kontraseptif kullanımı önerilmektedir. VALDOXAN'ın kontraseptif yöntemlerin etkinliği üzerindeki etkisine dair çalışma yapılmamıştır.

Gebelik dönemi:

Gebe kadınlarda agomelatin kullanımı ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır (300 gebelikten az). Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (Bakınız bölüm 5.3). Tedbir olarak gebelik sırasında VALDOXAN kullanımından kaçınılmalıdır.

Laktasyon dönemi:

Agomelatinin veya metabolitlerinin insan sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Mevcut farmakodinamik ve toksikolojik hayvan çalışmalarında süte agomelatin veya metabolitleri saptanmıştır (Ayrıntılar için bakınız bölüm 5.3). Yeni doğanlar veya bebeklerdeki risk göz ardı edilemez. Emzirmenin bırakılmasına veya VALDOXAN tedavisinin sonlanmasına veya ara verilmesine, emzirmenin bebeğe faydası veya tedavinin anneye faydası dikkate alınarak karar verilmelidir.

Üreme yeteneği / Fertilite:

Sıçan ve tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalarda agomelatin fertiliteyi etkilememiştir. (Bakınız 5.3).

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Baş dönmesi ve ani uyku bastırması (somnolans) yaygın bir advers etki olduğundan araç ve makine kullanırken daha dikkatli olunması yönünde hastalar uyarılmalıdır.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profili özeti:

Advers olaylar genellikle hafif veya ortadır ve tedavinin ilk iki haftasında ortaya çıkmıştır. En sık rastlanılan advers olaylar, baş ağrısı, bulantı ve baş dönmesidir.

Bu advers olaylar genellikle geçicidir ve tedavinin kesilmesine neden olmamaktadır.

Advers reaksiyonların listesi:

Plasebo kontrollü ve aktif kontrollü klinik çalışmalarda gözlemlenen advers reaksiyonlar aşağıda verilmiştir.

Advers reaksiyonlar belirtilen skala doğrultusunda sıralanmıştır: Çok yaygın ($\geq 1/10$); Yaygın ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Yaygın olmayan ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); Seyrek ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Çok seyreker ($< 1/10.000$), Bilinmiyor (mevcut verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Görülme sıklıkları plasebo için düzeltilmemiştir.

Psikiyatrik hastalıklar

Yaygın: Anksiyete, anormal rüyalar*

Yaygın olmayan: İntihar düşünceleri veya girişimi (bakınız bölüm 4.4), ajitasyon ve ilgili semptomlar* (mesela iritabilite ve huzursuzluk), agresyon*, kabuslar*, mani/hipomani* (bu belirtiler altta yatan hastalıktan kaynaklanıyor olabilir - bakınız bölüm 4.4), konfüzyonel durum*

Seyrek: Halüsinasyonlar*

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın: Baş ağrısı

Yaygın: Baş dönmesi, somnolans, insomnia,

Yaygın olmayan: Migren, paraestezi, huzursuz bacak sendromu*

Seyrek: Akatizi*

Göz hastalıkları

Yaygın olmayan: Görme bulanıklığı

Kulak ve iç kulak hastalıkları

Yaygın olmayan: Tinnitus*

Gastrointestinal hastalıklar

Yaygın: Bulantı, ishal, kabızlık, abdominal ağrı, kusma*

Hepato-bilier hastalıklar

Yaygın: Artmış ALAT ve/veya ASAT (klinik çalışmalarda, artışlar ALAT ve/veya ASAT normal aralığının üst limitinin >3 misli kadardır ve bu durum günlük 25 mg agomelatin hastalarının %1.4'ünde, günlük 50 mg agomelatin hastalarının %2.5'inde ve plasebo hastalarının %0.6'sında görülmüştür).

Yaygın olmayan: Artmış gamma-glutamilttransferaz* (GGT) (normal aralığın üst limitinin 3 katından daha fazla).

Seyrek: Hepatit, artmış alkalın fosfataz* (normal aralığın üst limitinin 3 katından daha fazla), karaciğer yetmezliği*¹, sarılık*

Deri ve deri altı doku hastalıkları

Yaygın olmayan: Hiperhidroz, egzama, pruritus*, ürtiker*

Seyrek: Eritemli döküntü, yüzde ödem ve anjiyoödem*

Kas - iskelet bozuklukları ve bağ doku ve kemik hastalıkları

Yaygın: Sırt ağrısı

Yaygın olmayan: Miyalji*

Böbrek ve idrar yolu hastalıkları

Seyrek: Üriner retansiyon

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar

Yaygın: Yorgunluk

Araştırmalar

Yaygın: Kilo artışı*

Yaygın olmayan: Kilo azalması*

*Görölme sıklığı, klinik çalışmalarda bildirilen spontan raporlarda saptanan advers olaylardan tahmin edilmiştir.

¹. Karaciğer risk faktörleri bulunan hastalarda ölümcül sonucu olan veya karaciğer nakli gereken birkaç istisnai vaka bildirilmiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonların raporlanması büyük önem taşımaktadır.

Raporlama yapılması, ilacın yarar / risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TUFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0312 218 35 99).

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Semptomlar:

Agomelatin doz aşımı ile kısıtlı deneyim bulunmaktadır. Bildirilen birkaç agomelatin doz aşımı vakasında, epigastralji, uyuklama, bitkinlik, ajitasyon, anksiyete, gerginlik, baş dönmesi, siyanoz (morarma) ve kırıklık görülmüştür. 2450 mg agomelatin alan bir hasta herhangi bir kardiyovasküler veya biyolojik zarar görmeden kendiliğinden iyileşmiştir.

Tedavi:

Agomelatin için bilinen spesifik bir antidot yoktur. Doz aşımı vakalarında, klinik semptomların tedavisi ve rutin izleme yapılmalıdır. Bu alanda uzmanlaşmış bir klinikte tıbbi takip de önerilmektedir.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup: Psikoanaleptikler (Diğer Antidepresanlar)
ATC kodu: N06AX22.

Etki mekanizması:

Agomelatin bir melatonerjik reseptör agonisti (MT₁ ve MT₂ reseptörleri) ve 5-HT_{2C} antagonistidir.

Bağlanma çalışmaları agomelatin'in monoamin geri alımı üzerine etkisi olmadığını ve α , β adrenerjik, histaminerjik, kolinerjik, dopaminerjik ve benzodiazepin reseptörlerine afinitesi olmadığını göstermektedir. Hayvan modellerindeki sirkadiyen ritim bozukluklarında, agomelatin, sirkadiyen ritimleri tekrar senkronize eder. Agomelatin, özellikle de frontal kortekste, dopamin ve noradrenalin salımını artırır ancak hücre dışı serotonin seviyeleri üzerinde etkisi bulunmamaktadır.

Farmakodinamik etkiler:

Hayvan depresyon modelleri (öğrenilmiş çaresizlik testi, umutsuzluk testi, kronik hafif stres) ile birlikte, sirkadyen ritim desenkronizasyon modelleri, stres ve kaygı ile ilişkili modellerde agomelatin, antidepresan benzeri etki göstermiştir.

İnsanlarda, VALDOXAN uyku fazlarına olumlu etkileri bulunmaktadır: Uykunun daha ileri fazına geçişi, vücut ısısının azalmasını ve melatoninin etkisinin başlamasını indükler.

Klinik etkililik ve güvenlilik:

VALDOXAN'ın majör depresif hastalıkta etkinlik ve güvenliliği 7,900 hastayı içeren bir klinik geliştirme programında araştırılmıştır. Valdoxan'ın majör depresif bozukluktaki kısa süreli etkinliğini incelemek üzere erişkinlerde, sabit dozla ve/veya doz artışı yapılarak 10 plasebo kontrollü çalışma yapılmıştır. Tedavi sonunda, (6 veya 8 hafta) on kısa dönem çift-kör plasebo kontrollü çalışmanın altısında agomelatin 25/50 mg anlamlı derecede etkinlik göstermiştir. HAMD-17 skorunda primer sonlanım noktası, başlangıca göre değişmiştir. Aktif kontrol maddesi olan paroksetin veya fluoksetinin test duyarlılığı gösterdiği iki çalışmada, agomelatin ile plasebo arasında fark gözlemlenmemiştir. Paroksetin ve fluoksetin çalışmaların test duyarlılığını sağlamak üzere eklendiğinden, agomelatin bu ajanlarla doğrudan karşılaştırılmamıştır. Diğer iki çalışmada, aktif kontrol maddeleri paroksetin ve fluoksetin, plaseboya karşı farklılık göstermediği için herhangi bir sonuç elde edilememiştir. Bununla birlikte bu çalışmalarda, yanıtın yetersiz olması halinde bile ne agomelatinin, ne de paroksetin veya fluoksetinin başlangıç dozunun arttırılmasına izin verilmemiştir.

Ayrıca, şiddetli depresyonu olan hastalar (bazal değer HAM-D $\geq$ 25) ile yapılan tüm pozitif plasebo kontrollü çalışmalarda agomelatinin etkinliği gösterilmiştir.

VALDOXAN, plasebo ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksek bir cevap oranı oluşturmuştur.

Depresif erişkin hastalardan oluşan heterojen popülasyonlarda yapılmış yedi etkinlik çalışmasının altısında, SSRI/SNRI'ya (sertralin, essitalopram, fluoksetin, venlafaksin veya

duloksetin) karşı üstünlük (2 çalışma) veya eşit etkinlik (4 çalışma) gösterilmiştir. Anti-depresif etki, primer veya sekonder sonlanım noktası olarak HAMD-17 skoruyla değerlendirilmiştir.

Antidepresan etkinliğin devamlılığı rölaps önleme çalışmaları ile kanıtlanmıştır. 8/10 hafta süreyle günde bir kez açık etiket VALDOXAN 25-20 mg kullanılması ile akut tedaviye cevap veren hastalar, randomize olarak ikiye ayrılmış ve 6 ay süreyle VALDOXAN 25-50mg veya plasebo kullanımına devam etmiştir. Rölaps görülmesine kadar geçen süre ile ölçülen, primer sonuç olan depresif rölaps üzerinde, günde bir kez alınan VALDOXAN 25-50 mg plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı üstünlük göstermiştir (P=0.0001). Takip eden 6 aylık dönemde çift kör rölaps insidansı VALDOXAN için %22, plasebo için ise %47 idi.

VALDOXAN, sağlıklı gönüllülerde gün içinde uyanıklığı veya hafızayı etkilememektedir. VALDOXAN 25 mg ile tedavi edilen depresyonlu hastalarda REM uyku süresi, REM latensisi veya REM (Hızlı göz hareketleri) etkilenmeden yavaş dalga uykusu artmıştır. VALDOXAN 25 mg uyku başlangıç zamanında ve kalp atım hızında minimum bir artışa neden olmuştur. Tedavinin birinci haftasından itibaren VALDOXAN ile, uyku başlangıcı ve uyku kalitesinde gündüz sersemliği olmaksızın anlamlı bir iyileşme gösterilmiştir.

Hafif depresyonlu hastalar üzerinde yapılmış spesifik cinsel işlev bozukluğu karşılaştırma çalışmasında, VALDOXAN venlafaksinden daha az cinsel işlev bozukluğuna neden olmuştur.

Özel bir cinsel deneyim skalasının kullanıldığı plasebo kontrollü çalışmaların toplam analizinde, VALDOXAN'ın cinsel işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmediği teyit edilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde paroksetin ile karşılaştırıldığında VALDOXAN cinsel fonksiyonu korumuştur.

Klinik çalışmalarda, VALDOXAN'ın kalp hızı ve kan basıncı üzerinde etkisi nötrdür.

Hafif depresyonlu hastalarda yapılmış, ilacı kesme belirti ve bulgu kontrol listesi (DESS) kullanılarak ilacı kesme belirtilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, VALDOXAN ile tedaviyi aniden kesmek herhangi bir bırakma sendromuna neden olmamıştır.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda VALDOXAN'ın herhangi bir kötüye kullanım potansiyelinin bulunmadığı gösterilmiştir.

Majör depresif bozukluğu olan ve venlafaksin (SNRI) veya paroksetin (SSRI) ile yeterli iyileşme sağlanamayan hastalarda, 3 haftalık spesifik kontrollü çalışma yapılmıştır. Bu antidepresanlardan VALDOXAN tedavisine geçildiğinde, önceki SSRI veya SNRI tedavisinin ani ya da kademeli olarak bırakılmasına bağlı oluşan kesilme semptomları ortaya çıkmıştır. Bu kesilme semptomları, agomelatinin erken dönemde faydalarının yetersizliği şüphesini uyandırabilir. SSRI/SNRI tedavisi bırakıldıktan bir hafta sonra en az bir kesilme semptomu yaşayan hastaların yüzdesi, tedavisi uzun dönemde (iki hafta içerisinde) kademeli olarak kesilen hasta grubunda, tedavisi kısa dönemde (bir hafta içerisinde) kademeli olarak kesilen ve ani olarak tedavisi değiştirilen (ani kesilen) gruptan daha düşük olmuştur: sırasıyla %56.1, %62.6, ve %79.8

Geriatrik popülasyon:

İleri yaştaki depresyon hastalarında (≥ 65 yaş, N=222 hasta, bunlardan 151 tanesi agomelatin tedavisinde) yapılan plasebo kontrollü 8 haftalık agomelatin 25-50 mg/gün çalışmasında toplam HAM-D skorunda istatistiksel olarak anlamlı 2.67 puanlık fark, primer sonuç olarak gösterilmiştir. Yanıt veren oranı analizi agomelatin lehinedir. Çok yaşlı hastalarda (≥ 75 yaş, N= 69 hasta, 48 tanesi agomelatin tedavisinde) hiçbir iyileşme gözlemlenmemiştir. Yaşlı hastalarda agomelatin tolerabilitesi genç yetişkinlere benzer görülmüştür.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Ajansı, majör depresif epizotların tedavisinde pediyatrik popülasyona ait bir veya daha fazla alt grupta VALDOXAN ile yapılan çalışmaların bulgularını gönderme zorunluluğunu ertelemiştir (pediyatrik kullanım konusunda bilgiler için bkz. bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Emilim:

Oral kullanım sonrasında agomelatin'in gastrointestinal emilimi yüksek ve hızlıdır ($\geq$ %80). Mutlak biyoyararlanım düşüktür (terapötik oral dozda yaklaşık $\leq$ %5) ve bireyler arası farklılık anlamlı düzeydedir. Kadınlarda biyoyararlanım erkeklerle kıyaslandığında artmıştır. Oral kontraseptif kullanımı biyoyararlanımı artırmakta, sigara kullanımı ise düşürmektedir. Doruk plazma konsantrasyonuna agomelatin kullanımını takiben 1-2 saat içinde ulaşılır.

Dağılım:

Kararlı durum dağılım hacmi yaklaşık 35 litredir.

Plazma proteinlerine bağlanma, konsantrasyondan bağımsız olarak %95'tir ve yaşa veya hastaların böbrek yetmezliğine bağlı olarak değişmez, ancak, karaciğer bozukluğu olan hastalarda serbest agomelatin düzeyi ikiye katlanmaktadır.

Biyotransformasyon:

Oral kullanımı takiben, agomelatin hızla başlıca hepatik CYP1A2 ile metabolize olur; CYP2C9 ve CYP2C19 izoenzimleri de daha az oranda işe karışır. Başlıca metabolitler, hidroksillenmiş ve demetillenmiş agomelatindir ve bunlar aktif olmayıp hızla konjuge olarak, idrar yoluyla atılır.

Eliminasyon:

Atılım hızlıdır. Ortalama plazma yarı ömrü 1 ile 2 saat arasındadır. İlacın klirensi yüksektir (yaklaşık 1100 mL/dak) ve esas olarak metaboliktir. Metabolize edilen ilacın atılımı esasen (%80) idrar yoluyla ve metabolit formdadır. Değişmemiş ilacın idrar yoluyla atılımı önemsiz miktardadır. Kinetikler tekrarlanan kullanımdan etkilenmez.

Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:

Terapötik doz aralıklarında agomelatin sistemik kullanımı, doz ile orantılı olarak artmaktadır. Daha yüksek dozlarda ilk geçiş doygunluk etkisi oluşmaktadır. Gıda alımı (standart veya çok yağlı yemek) biyoyararlanımı veya emilim hızını değiştirmez. Çok yağlı gıdalar değişkenliği artırmaktadır.

Hastalardaki karakteristik özellikler

Böbrek yetmezliği:

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda (n=8, 25 mg tekli doz), farmakokinetik parametrelerde anlamlı değişim gözlemlenmemiştir, ancak, bu hasta grubuna ait sınırlı veri olduğundan ciddi veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bakınız bölüm 4.2).

Karaciğer yetmezliği:

Kronik hafif (Child-Pugh tip A) veya orta (Child-Pugh tip B) düzeyde karaciğer yetmezliği olan sirozlu hastaları içeren spesifik bir çalışmada, agomelatin 25 mg'a maruz kalma, karaciğer yetmezliği olmayan benzer özelliklerdeki (yaş, kilo, sigara kullanımı) gönüllülere göre yükselmiştir (sırasıyla 70 kat ve 140 kat) (bakınız bölüm 4.2, 4.3 ve 4.4).

Geriatrik popülasyon:

Yaşlı hastalarda (≥ 65 yaş) yapılan farmakokinetik bir çalışmada, ≥ 75 yaş grubunda 25 mg doz için ortalama AUC ve ortalama C_{max} < 75 yaş grubuna kıyasla 4 misli ve 13 mislidir. 50 mg alan toplam hasta sayısı herhangi bir sonuç çıkarmak için çok azdır. Yaşlı hastalarda doz ayarlamasına gerek yoktur.

İrk:

İrk üzerinde agomelatinin farmakokinetik etkisi ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır.

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Yüksek dozlarda, tek seferde veya tekrarlayan aralıklarda verilen agomelatin, fare, sıçan ve maymunlar üzerinde sedatif etki göstermiştir.

Yüksek dozlarda, kemirgenlerde (125 mg/kg/gün) CYP2B'de belirgin indüksiyon ve CYP1A ve CYP3A'da orta indüksiyon vardır, ancak maymunlarda (375 mg/kg/gün) CYP2B ve CYP3A'da indüksiyon zayıftır. Tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında, kemirgenlerde ve maymunlarda hepatotoksisite gözlemlenmemiştir.

Agomelatin, gebe sıçanlarda plasentaya ve fetüse geçmektedir.

Sıçan ve tavşanlardaki üreme çalışmalarında, agomelatin'in fertilite, embriyofetal gelişim ile pre ve post natal gelişim üzerine etkisi görülmemiştir.

Yapılan bir seri *in vitro* ve *in vivo* standart genotoksisite çalışmaları, agomelatin'in mutajenik veya klastojenik potansiyelinin olmadığını göstermiştir.

Karsinogenisite çalışmalarında agomelatin, sıçan ve farelerde terapötik dozun en az 110 kat üzerindeki dozlarda, karaciğer tümörleri vakalarında artışa yol açmıştır. Bu etki kemirgenlere has genotoksik olmayan mekanizmalar (enzimatik indüksiyon) ile ilgilidir ve insanlar için geçerli değildir.

Güvenlilik farmakoloji çalışmaları agomelatin'in, hERG akımı (human Ether a-go-go Related Gene) (insan Ether-a-go-go-ilişkili gen) veya köpek Purkinje hücreleri aksiyon

potansiyeli üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir. Agomelatin sıçan ve farelerde 128mg/kg dozlarına kadar konvülsiyon oluşturan bir etki göstermemiştir.

Agomelatin, genç hayvanların davranışlarında, görme ve üreme fonksiyonları üzerinde herhangi bir etki oluşturmamıştır. Üreme performansında herhangi bir azalma olmamakla birlikte, farmakolojik açıdan vücut ağırlığında doza bağlı olmayan hafif azalmalar ve erkek üreme sisteminde üreme performansını etkilemeyen bazı minör etkiler görülmüştür.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1. Yardımcı maddelerin listesi

Laktoz monohidrat
Magnezyum stearat
Mısır nişastası
Povidon K30
Silika, kolloidal anhidre
Sodyum nişasta glikolat tip A
Stearik asit
Gliserol
Hipromelloz
Demir oksit (E 172), sarı
Makrogol 6000
Titanyum dioksit (E171)

Mavi baskı mürekkebi, propilen glikol ve indigotin (E132) alüminyum lak içermektedir.

6.2. Geçimsizlikler

Geçerli değildir.

6.3. Raf ömrü

36 ay

6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar

25°C'nin altında oda sıcaklığında ve nemden korunarak saklayınız. Bu ilaç, özel saklama koşulları gerektirmemektedir.

6.5. Ambalajın niteliği ve içeriği

Karton kutular içinde alüminyum / PVC blister
Takvimli kutular 28 film kaplı tablet içermektedir.

6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliğine”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

LES LABORATOIRES SERVIER – FRANSA lisansı ile
Servier İlaç ve Araştırma A.Ş.
Meydan Sokak, No:1, Beybi Giz Kule K: 22-23, Maslak İstanbul
Tel: (212) 329 14 00, Faks: (212) 290 20 30

8. RUHSAT NUMARASI

131/26

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsatlandırma tarihi: 18.04.2011

Son yenileme tarihi: 08.08.2016

10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ