

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

1 ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

Valdoxan 25 mg филмирани таблетки

2 КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всяка филмирана таблетка съдържа 25 mg агомелатин (agomelatine).

Помощно вещество с известно действие:

Всяка филмирана таблетка съдържа 61,8 mg лактоза (като монохидрат).

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3 ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Филмирана таблетка (таблетка).

Оранжево-жълта, продълговата, 9,5mm дълга, 5,1mm широка филмирана таблетка със син отпечатък на логото на компанията от едната страна.

4 КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Valdoxan е показан за лечение на големи депресивни епизоди при възрастни.

4.2 Дозировка и начин на приложение

Дозировка

Препоръчителната дневна доза е една таблетка от 25 mg приета перорално вечер преди лягане. След двуседмично лечение, ако няма клинично подобрение, дозата може да бъде увеличена до 50 mg веднъж дневно, т.е. две таблетки от 25 mg приети заедно вечер преди лягане.

Решението за повишаване на дозата трябва да се прецени спрямо по-високия риск от увеличение на трансaminaзите. Всяко повишаване на дозата на 50 mg трябва да се прави въз основа на преценка на съотношението полза/риск за отделния пациент и при стриктно проследяване на чернодробните функционални показатели.

Изследвания на чернодробната функция се препоръчват при всички пациенти преди започване на лечението. Не трябва да се започва лечение, ако нивото на серумните трансaminaзи надвишава 3 пъти горната граница на нормата (вж. точки 4.3 и 4.4).

По време на лечението трансaminaзите трябва да се проследяват периодично, например след около три седмици, шест седмици (в края на острата фаза), след около дванайсет и двайсет и четири седмици (в края на поддържащата фаза) и след това, когато е клинично показано (вж. също точка 4.4). Лечението трябва да се спре, ако нивото на серумните трансaminaзи надвишава 3 пъти горната граница на нормата (вж. точки 4.3 и 4.4).

При увеличаване на дозата, отново трябва да се изследват функционалните чернодробни показатели със същата периодичност като при започване на лечението.

Продължителност на лечението

Пациенти с депресия трябва да бъдат лекувани достатъчен период от време, поне 6 месеца, за да е сигурно, че те нямат симптоми.

Преминаване от лечение със SSRI/SNRI антидепресанти към агомелатин

Пациентите може да усетят симптоми на отнемане след прекратяване на приема на SSRI/SNRI антидепресанти. За да се избегне това, трябва да се направи справка в кратката характеристика на съответния SSRI/SNRI как да се прекъсне лечението. Прилагането на агомелатин може да започне веднага като постепенно се намалява дозата на SSRI/SNRI (вж. точка 5.1).

Прекъсване на лечението

Не се налага постепенно намаляване на дозата за спиране на лечението.

Специални популации

Старческа възраст

Ефикасността и безопасността на агомелатин (25 до 50 mg/ден) са установени при пациенти в старческа възраст с депресия (< 75 години). Документирана е липса на ефект при пациенти \geq 75 години. Затова агомелатин не трябва да се използва от пациенти в тази възрастова група (вж. точки 4.4 и 5.1). Не е необходимо коригиране на дозата във връзка с възрастта (вж. точка 5.2).

Бъбречно увреждане

При пациенти с тежко бъбречно увреждане не са наблюдавани съответни изменения на фармакокинетичните параметри на агомелатин. Все пак данните за употребата на агомелатин при депресивни пациенти с тежко или умерено бъбречно увреждане и голямо депресивно разстройство са ограничени. По тази причина агомелатин трябва да се предписва с повишено внимание при такива пациенти.

Чернодробно увреждане

Агомелатин е противопоказан при пациенти с чернодробно увреждане (вж. точки 4.3, 4.4 и 5.2).

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на агомелатин при деца от 2 годишна възраст и по-големи за лечение на големи депресивни епизоди все още не са установени. Липсват данни (вж. точка 4.4).

Няма съответно приложение на агомелатин при деца от раждането до 2 години за лечение на големи депресивни епизоди.

Начин на приложение

За перорално приложение.

Филмираните таблетките Valdoxan могат да бъдат приемани със или без храна.

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Чернодробно увреждане (т.е. цироза или активно чернодробно заболяване) или трансаминази над 3 пъти горната граница на нормата (вж. точки 4.2 и 4.4).

Съпътстваща употреба на мощни CYP1A2 инхибитори (напр. флувоксамин, ципрофлоксацин) (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Мониторинг на чернодробната функция

Случаи на чернодробно увреждане, включително чернодробна недостатъчност (съобщени са няколко случая с летален изход или чернодробна трансплантация при пациенти с чернодробни рискови фактори), повишаване на чернодробните ензими повече от 10 пъти горната граница на нормата, хепатит и жълтеница са съобщени при пациенти, лекувани с агомелатин в периода след пускане на пазара (вж. точка 4.8). Повечето от тях се появяват през първите месеци от лечението. Чернодробното увреждане е предимно от хепатоцелуларен тип с повишени серумни трансаминази, които се възстановяват до нормалните нива след спиране на агомелатин.

Необходимо е повишено внимание преди започване на лечението и провеждане на стриктно наблюдение в периода на лечението при всички пациенти, особено при тези с рискови фактори за чернодробно увреждане или приемащи съпътстващи лекарствени продукти, свързани с риск от чернодробно увреждане.

Преди започване на лечението

Лечение с Valdoxan трябва да се предпише само след внимателна преценка на ползата и риска при пациенти с рискови фактори за чернодробно увреждане, например:

- затлъстяване/наднормено тегло/неалкохолна хепатостеатоза, диабет,
- нарушение след злоупотреба с алкохол и/или значителен прием на алкохол или съпътстваща употреба на лекарствени продукти, свързани с риск от чернодробно увреждане.

При всички пациенти, преди започване на лечението, трябва да се направят изследвания на чернодробната функция и не трябва да се започва лечение при пациенти с изходни стойности на ALT и/или АСТ > 3 пъти горната граница на нормата (вж. точка 4.3).

Необходимо е повишено внимание, когато Valdoxan се прилага на пациенти с повишени трансаминази преди започване на лечението (> горната граница на нормата и ≤3 пъти горната граница на нормата).

• Честота на изследванията на чернодробната функция

- преди започване на лечението

- и след това:

- след около 3 седмици,
- след около 6 седмици (край на острата фаза),
- след около 12 и 24 седмици (край на поддържащата фаза)
- и след това, когато е клинично показано.

- При повишаване на дозата на агомелатин, трябва да се направят изследвания на чернодробната функция със същата честота като при започване на лечение.

При всеки пациент, който развие повишени серумни трансаминази, изследването на чернодробната функция трябва да се повтори в срок до 48 часа.

В периода на лечение

Терапията с Valdoxan трябва незабавно да се прекрати, ако:

- пациентът развие симптоми или признаци на потенциално чернодробно увреждане (например тъмна урина, светли изпражнения, пожълтяване на кожата/очите, болки в дясната горна част на корема, продължаваща новопоявила се и необяснима с други причини умора).
- повишението на серумните трансаминази надхвърля три пъти горната граница на нормата.

След прекратяване на терапията с Valdoxan, изследванията на чернодробната функция трябва да се повтарят, докато не настъпи нормализиране на серумните трансаминази.

Употреба при педиатрична популация

Valdoxan не се препоръчва за лечение на депресия при пациенти на възраст под 18 години, тъй като безопасността и ефикасността на агомелатин в тази възрастова група не са установени. Суицидно поведение (опит за самоубийство и суицидни мисли) и враждебност (предимно агресия, противопоставяне и гняв) са наблюдавани по-често в клинични проучвания сред деца и юноши, лекувани с други антидепресанти в сравнение с тези, лекувани с плацебо (вж. точка 4.2).

Старческа възраст

Документирана е липса на ефект на агомелатин при пациенти ≥ 75 години, поради което агомелатин не трябва да се прилага при пациенти в тази възрастова група (вж. също точки 4.2 и 5.1).

Употреба при хора в старческа възраст с деменция

Valdoxan не трябва да се употребява за лечение на големи депресивни епизоди при пациенти в старческа възраст с деменция, тъй като безопасността и ефикасността на Valdoxan при такива пациенти не са установени.

Биполарно разстройство/мания/хипомания

Valdoxan трябва да бъде използван с повишено внимание при пациенти с анамнеза за биполарно разстройство, мания или хипомания и приемът му трябва да се преустанови, ако пациентът развие симптоми на мания (вж. точка 4.8).

Самоубийство/суицидни мисли

Депресията е свързана с повишен риск от суицидни мисли, самонараняване и самоубийство (събития, свързани със самоубийство). Този риск съществува до достигане на значима ремисия. Тъй като подобрение може да не настъпи през първите няколко седмици или повече от началото на лечението, пациентите трябва да бъдат под строго наблюдение до появата му. Клиничният опит сочи, че рискът от самоубийство може да нарасне през ранните етапи на възстановителния период.

Известно е, че пациенти с анамнеза за събития, свързани със самоубийство, или показващи в значителна степен суицидни идеации, преди започване на лечението, са изложени на по-висок риск от суицидни мисли или опити за самоубийство и трябва да бъдат внимателно наблюдавани по време на лечението. Мета-анализ на плацебо контролирани клинични изпитвания на антидепресанти при възрастни пациенти с психични разстройства показва повишен риск от суицидно поведение при пациенти под 25-годишна възраст, лекувани с антидепресанти в сравнение с плацебо.

Лекарствената терапия трябва да се съпътства с внимателно наблюдение на пациентите, в частност на тези, които са изложени на висок риск, особено в началните етапи на лечението и след промени в дозите. Пациентите (и полагащите грижи за тях) трябва да бъдат предупредени относно необходимостта от наблюдение на всеки признак на клинично влошаване, суицидно поведение или мисли и необичайни промени в поведението, както и да потърсят незабавно консултация с лекар, ако такива симптоми съществуват.

Комбинация с CYP1A2 инхибитори (вж. точки 4.3 и 4.5)

Предписването на Valdoxan с умерени CYP1A2 инхибитори (напр. пропранолол, еноксацин) трябва да става внимателно, тъй като може да предизвика повишена експозиция на агомелатин.

Непоносимост към лактоза

Valdoxan съдържа лактоза. Пациенти с редките наследствени проблеми на непоносимост към галактоза, общ лактазен дефицит или глюкозо-галактозна малабсорбция не трябва да приемат това лекарство.

Ниво на натрий

Valdoxan съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23mg) на таблетка, т.е. практически не съдържа натрий.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Възможни взаимодействия, засягащи агомелатин

Агомелатин се метаболизира главно от цитохром P450 1A2 (CYP1A2) (90%) и от CYP2C9/19 (10%). Лекарствени продукти, които взаимодействат с тези изоензими може да понижат или повишат бионаличността на агомелатин.

Флувоксамин, мощен CYP1A2 и умерен CYP2C9 инхибитор, подчертано инхибира метаболизма на агомелатин, което води до 60-кратно (12-412) нарастване на експозицията на агомелатин.

Поради това, едновременното приложение на Valdoxan с мощни CYP1A2 инхибитори (флувоксамин и ципрофлоксацин) е противопоказано.

Комбинирането на агомелатин с естрогени (умерени CYP1A2 инхибитори) има като последица неколкократно увеличена експозиция на агомелатин. Докато няма специфичен признак за безопасност при 800-те пациенти, лекувани в комбинация с естрогени, предписването на агомелатин с други умерени CYP1A2 инхибитори (напр. пропранолол, еноксацин) трябва да става внимателно докато се натрупа повече опит (вж. т. 4.4).

Рифампицинът, който е индуктор и на трите вида цитохроми, участващи в метаболизма на агомелатин, може да понижи бионаличността на агомелатин.

Тютюнопушенето индуцира CYP1A2 и е доказано, че намалява бионаличността на агомелатин, особено при хора, които пушат много (≥ 15 цигари/ден) (вж. точка 5.2).

Потенциал на агомелатин за повлияване на други лекарствени продукти

In vivo агомелатин не индуцира CYP 450 изоензимите. Агомелатин не инхибира нито CYP1A2 *in vivo*, нито другите CYP 450 *in vitro*. По тази причина не се очаква агомелатин да промени експозицията на лекарствени продукти, които се метаболизират от CYP 450.

Други лекарствени продукти

Не са установени данни за фармакокинетично или фармакодинамично взаимодействие с лекарствени продукти, които биха могли да бъдат предписвани съпътстващо с Valdoxan на таргетната популация, във фаза I клинични изпитвания: бензодиазепини, литиеви препарати, пароксетин, флуконазол и теофилин.

Алкохол

Комбинацията на агомелатин с алкохол не се препоръчва.

Електроконвулсивна терапия (ЕКТ)

Липсва опит за едновременна употреба на агомелатин и ЕКТ. Проучвания при животни не са показали проконвулсивни свойства (вж. точка 5.3). Поради това се счита, че клинични последици от ЕКТ, проведена съпътстващо с агомелатин, са малко вероятни.

Педиатрична популация

Проучвания за взаимодействията са провеждани само при възрастни.

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Бременност

Липсват или има ограничени данни (за изхода на по-малко от 300 случая на бременност) от употребата на агомелатин при бременни жени. Проучванията при животни не показват преки или непреки вредни ефекти свързани с бременността, ембрионалното/фетално развитие, раждането или постнаталното развитие (вж. точка 5.3). Като предпазна мярка, за предпочитане е да се избягва употребата на Valdoxan по време на бременност.

Кърмене

Не се знае, дали агомелатин/метаболитите се екскретират в кърмата. Наличните фармакодинамични/токсикологични данни при животни показват екскреция на агомелатин/метаболитите в млякото (вж. точка 5.3). Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата. Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи терапията с Valdoxan, като се вземат предвид ползата от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

Проучвания върху репродуктивността при плъхове и зайци не са показали въздействие на агомелатин върху фертилитета (вж. точка 5.3).

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

Агомелатин повлиява в малка степен способността за шофиране и работа с машини. Имайки предвид, че виене на свят и сънливост са чести нежелани реакции, пациентите трябва да бъдат предупредени относно способността им за шофиране или работа с машини.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщен профил на безопасност

Обикновено нежеланите реакции са леки или умерени и настъпват през първите две седмици от лечението. Най-честите нежелани лекарствени реакции са главоболие, гадене и виене на свят. Тези нежелани реакции обикновено са преходни и по принцип не водят до прекъсване на лечението.

Списък на нежеланите реакции в табличен вид

Таблицата по-долу посочва нежеланите реакции, наблюдавани при плацебо-контролирани и активно-контролирани клинични изпитвания.

Нежеланите реакции са изброени по-долу въз основа на следната конвенция: много чести ($\geq 1/10$); чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). Дадените честоти не са коригирани спрямо плацебо.

Системо-органен клас	Честота	Предпочитан термин
Психични нарушения	Чести	Тревожност
		Ярки сънища*
	Нечести	Суицидни мисли или поведение (вж. точка 4.4).
		Възбуда и свързаните с нея симптоми* (като раздразнителност и неспокойствие)
		Агресия*
		Кошмари*
		Мания/хипомания*. Тези симптоми може да се дължат също така на основното заболяване (вж. точка 4.4).
	Състояние на обърканост*	
Редки	Халюцинации*	
Нарушения на нервната система	Много чести	Главоболие
	Чести	Замаяност
		Сънливост
		Безсъние
	Нечести	Мигрена
		Парестезии
Синдром на неспокойните крака*		
Редки	Акатизия*	
Нарушения на очите	Нечести	Замъглено зрение
Нарушения на ухото и лабиринта	Нечести	Тинитус*
Стомашно-чревни нарушения	Чести	Гадене
		Диария
		Запек
		Коремна болка
		Повръщане*
Хепато-билиарни нарушения	Чести	Повишени ALT и/или AST (при клинични проучвания, повишаване >3 пъти горната граница на нормата за ALT и/или AST са наблюдавани при 1,2% от пациентите на агомелатин 25 mg дневно и при 2,6% на агомелатин 50 mg дневно в сравнение с 0,5% на плацебо).
	Нечести	Повишена гама-глутамилтрансфераза* (GGT) (>3 пъти горната граница на нормата)
	Редки	Хепатит

		Повишена алкална фосфатаза* (>3 пъти горната граница на нормата)
		Чернодробна недостатъчност*(1)
		Жълтеница*
Нарушения на кожата и подкожната тъкан	Нечести	Хиперхидроза
		Екзема
		Пруритус*
		Уртикария*
	Редки	Еритематозен обрив
		Оток на лицето и ангиоедем *
Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан	Чести	Болка в гърба
	Нечести	Миалгия*
Нарушения на бъбреците и пикочните пътища	Редки	Задържане на урина*
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Чести	Умора
Изследвания	Чести	Повишаване на телесното тегло*,
	Нечести	Понижаване на телесното тегло*

*Честота на нежелани реакции, изчислена от спонтанни съобщения при клиничните изпитвания.

(1) Съобщени са няколко случая, изключително рядко с летален изход или чернодробна трансплантация при пациенти с чернодробни рискови фактори.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез **национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).**

4.9 Предозиране

Симптоми

Опитът с агомелатин при предозиране е ограничен. Опитът с агомелатин при предозиране показва, че са съобщавани болка в епигастриума, сънливост, умора, ажитация, безпокойство, напрежение, замаяност, цианоза или общо неразположение.

Едно лице, приело доза от 2,450 mg агомелатин, се е възстановило спонтанно без сърдечно-съдови и биологични аномалии.

Лечение

Не са известни специфични антидоти на агомелатин. Овладяването на предозирането трябва да включва лечение на клиничната симптоматика и рутинно наблюдение. Препоръчва се медицинско проследяване в специализирани условия.

5 ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Психоаналептици, други антидепресанти, АТС код: N06AX22

Механизъм на действие

Агомелатин е мелатонергичен агонист (MT₁ и MT₂ рецептори) и 5-HT_{2C} антагонист. Проучванията за свързване показват, че агомелатин няма ефект върху захващането на моноамини и никакъв афинитет към α , β адренергични, хистаминергични, холинергични, допаминергични и бензодиазепинови рецептори.

Агомелатин ресинхронизира циркадните ритми при модели на животни с нарушени циркадни ритми. Агомелатин увеличава специфично освобождаването на норадреналин и допамин във фронталния кортекс и не оказва никакво влияние върху екстрацелуларните нива на серотонин.

Фармакодинамични ефекти

Агомелатин е показал антидепресант-подобен ефект при модели на животни с депресия (тест за заучена безпомощност, тест за безнадеждност, лек хроничен стрес), както и при модели на десинхронизация на циркадния ритъм и при модели, свързани със стрес и тревожност. При хора агомелатин има свойството да променя фазите в положителна посока; той индуцира постепенното настъпване на съня, намаляване на телесната температура и начално отделяне на мелатонин.

Клинична ефикасност и безопасност

Ефикасността и безопасността на агомелатин при големи депресивни епизоди са проучени в клинична програма включваща 7 900 пациенти, лекувани с агомелатин.

Проведени са десет плацебо контролирани изпитвания за изследване на краткосрочната ефикасност на агомелатин при голямо депресивно разстройство при възрастни, с фиксирана доза и/или с повишаване на дозата. В края на лечението (от 6 до 8 седмици) статистически значима ефикасност на агомелатин 25-50 mg е демонстрирана в 6 от десетте краткосрочни двойнослепи плацебоконтролирани проучвания. Първичната крайна точка е промяната в HAM-D-17 скората от изходно ниво. Агомелатин не е успява да се диференцира от плацебо в две проучвания, в които активната контрола пароксетин или флуоксетин са показали чувствителност на метода. Агомелатин не е сравняван директно с пароксетин и флуоксетин, тъй като те са добавени, за да се гарантира, чувствителността на методиката на опитите. В две други проучвания не е било възможно да се направят изводи, тъй като резултатите с активните контроли пароксетин или флуоксетин не се различават от тези с плацебо. Въпреки това, в тези проучвания не се е допускало повишаване на началната доза на агомелатин, пароксетин или флуоксетин, дори ако отговорът не е адекватен.

Наблюдавана е ефикасност и при пациенти с по-тежка депресия (изходен HAM-D \geq 25) във всички плацебоконтролирани проучвания с положителни резултати.

Честотата на отговор е статистически значимо по-висока при агомелатин, в сравнение с плацебо.

Превъзходството (2 проучвания) или не по-малка ефикасност (4 проучвания) е доказана в шест от седем проучвания за ефикасност в хетерогенни популации на възрастни пациенти с депресия, в сравнение с SSRI / SNRI (сертралин, есциталопрам, флуоксетин, венлафаксин или дулоксетин). Антидепресивният ефект е оценяван по HAM-D-17 скората като първична или вторична крайна точка.

Поддържането на антидепресивната ефикасност е демонстрирано в проучване за предотвратяване на рецидив. Пациентите с терапевтичен отговор при 8/10-седмично лечение в острата фаза с агомелатин 25-50 mg веднъж дневно по протокол на открит опит са рандомизирани да получават агомелатин 25-50 mg веднъж дневно или плацебо за още 6 месеца. Агомелатин 25-50 mg веднъж дневно показва статистически значимо превъзходство над плацебо ($p=0,0001$) по отношение на измерителя на първичния резултат, предотвратяване на депресивния релапс измерен по времето до релапса. Честотата на релапс по време на 6-месечния двойнослеп период на проследяване е 22% и 47% съответно за агомелатин и плацебо.

Агомелатин не нарушава бдителността през деня и паметта при здрави доброволци. При депресивни пациенти лечението с агомелатин 25 mg увеличава бавновълновия сън, без да променя количеството на REM (Rapid Eye Movement) съня или латентността на REM. Също така агомелатин 25 mg ускорява настъпването на съня, както и на състоянието с минимална сърдечна честота. Още от първата седмица на лечението заспиването и качеството на съня се подобряват значимо без нарушения на координацията през деня, по преценка на самите пациенти.

В специфично сравнително проучване за сексуална дисфункция при пациенти с рецидивирание на депресията се установява цифрова тенденция (без статистическа значимост) към по-рядка сексуална дисфункция при лечение с агомелатин, по критериите на SEXFX (Sex Effects Scale, скала на сексуалните ефекти) отнасящи се до настъпването на сексуалното желание или качеството на оргазма, отколкото при лечение с венлафаксин. Сумарният анализ на проучвания използващи ASEX (Arizona Sexual Experience Scale, Аризонска скала на сексуалните преживявания) е показал, че агомелатин не е свързан със сексуална дисфункция. При здрави доброволци агомелатин е запазил сексуалната функция в сравнение с пароксетин.

Агомелатин има неутрално действие върху сърдечната честота и кръвното налягане в клинични проучвания.

В проучване, планирано да оцени симптомите на отнемане с проверовъчен списък DESS (Discontinuation Emergent Signs and Symptoms, спешни признаци и симптоми на отнемане) при пациенти с ремисия на депресията, агомелатин не е предизвикал синдром на отнемане след рязко прекъсване на лечението.

Агомелатин не носи риск от злоупотреби, както установяват проучвания при здрави доброволци със специфична аналогова скала или с проверовъчен списък 49 на Изследователския център по наркомании (ARCI, Addiction Research Center Inventory). Плацебо-контролирано 8-седмично проучване на агомелатин 25-50 mg/ден при пациенти с депресия в старческа възраст (≥ 65 години, N=222, от които 151 на агомелатин) показва статистически значима разлика от 2,67 точки на общия сбор по HAM-D, първичния резултат. Анализът на честотата на отговорилите е в полза на агомелатин. Не се наблюдава подобрение при пациенти в напреднала старческа възраст (≥ 75 години, N=69, от които 48 на агомелатин). Поносимостта към агомелатин при пациенти в старческа възраст е сравнима с тази, наблюдавана при по-млади пациенти.

Специално контролирано, 3-седмично проучване е проведено при пациенти, страдащи от голямо депресивно разстройство, с недостатъчно подобрение от лечение с пароксетин (SSRI антидепресант) или с венлафаксин (SNRI антидепресант). Когато пациентите са преминали от лечение с тези антидепресанти към агомелатин, са се появили симптоми на отнемане след прекратяване на лечението със SSRI или SNRI, както след рязко прекратяване, така и след постепенно прекратяване на предходното лечение. Тези симптоми на отнемане могат да бъдат объркани с липса на ранна полза от агомелатин.

Процентът пациенти с поне един симптом на отнемане една седмица след прекратяване на лечението със SSRI/SNRI е по-нисък в групата с по-дълъг период на намаляване на дозата (постепенно спиране на предходния SSRI/SNRI в продължение на 2 седмици), отколкото при групата с по-кратък период на намаляване на дозата (постепенно спиране на предходния SSRI/SNRI в продължение на 1 седмица) и при групата с рязко заместване (рязко прекратяване): съответно 56,1%, 62,6% и 79,8%.

Педиатрична популация

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с агомелатин в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечението на големи депресивни епизоди (вж. точка 4.2 за информация относно употреба в педиатрията).

5.2 Фармакокинетични свойства

Абсорбция и бионаличност

След перорално приложение агомелатин показва бърза и добра абсорбция ($\geq 80\%$). Абсолютната бионаличност е ниска ($< 5\%$ при перорална терапевтична доза), а интериндивидуалната вариабилност е значителна. Бионаличността е по-голяма при жени, отколкото при мъже. Бионаличността се увеличава при приемане на перорални контрацептивни средства и намалява при тютюнопушене. Пикова плазмена концентрация се достига след 1 до 2 часа.

В терапевтичния диапазон на дозиране системната експозиция на агомелатин нараства пропорционално на приложената доза. При по-високи дози настъпва насищане на ефекта на първо преминаване.

Приемът на храна (стандартна храна или храна с високо съдържание на мазнини) не променя бионаличността или степента на абсорбция. Вариабилността се увеличава при храна с високо съдържание на мазнини.

Разпределение

Стационарният обем на разпределение е около 35 l, а свързането с плазмените протеини е 95% независимо от концентрацията и не се променя с възрастта и при пациенти с бъбречно увреждане, но свободната фракция се увеличава двойно при пациенти с чернодробно увреждане.

Биотрансформация

След перорално приложение агомелатин се метаболизира бързо главно от чернодробния CYP1A2; CYP2C9 и CYP2C19 изоензимите също участват, но играят малка роля в метаболизма. Главните метаболити, хидроксилиран и деметилиран агомелатин, не са активни и бързо се конюгираат и елиминират с урината.

Елиминиране

Елиминирането е бързо, средният плазмен полуживот е между 1 и 2 часа, а клирънсът е висок (около 1 100 ml/min) и главно метаболитен.

Екскрецията е главно (80%) в урината и под формата на метаболити, докато екскрецията в урината на непромененото съединение е пренебрежима.

Кинетиката не се променя след многократно прилагане.

Бъбречно увреждане

Не е наблюдавано съизмеримо изменение на фармакокинетичните параметри при пациенти с тежко бъбречно увреждане ($n=8$, единична доза от 25 mg), но е необходимо повишено внимание при пациенти с тежко или умерено бъбречно увреждане, тъй като при такива пациенти клиничните данни са ограничени. (вж. точка 4.2).

Чернодробно увреждане

В специфично проучване, включващо пациенти с хронично леко (Child-Pugh тип A) или умерено (Child-Pugh тип B) чернодробно увреждане, експозицията на агомелатин 25 mg е нараснала значително (съответно 70 пъти и 140 пъти) спрямо съответстващи (по възраст, телесно тегло и тютюнопушене) доброволци без чернодробна недостатъчност (вж. точка 4.2, 4.3 и 4.4)

Старческа възраст

Фармакокинетично проучване при пациенти в старческа възраст (≥ 65 години) показва, че при доза от 25 mg средната AUC и средната C_{max} са приблизително 4 пъти и 13 пъти по-високи за пациенти ≥ 75 години в сравнение с пациенти ≤ 75 години. Общият брой пациенти, получили 50 mg е твърде нисък, за да се направят някакви изводи. Не е необходимо адаптиране на дозата при пациенти в старческа възраст.

Етнически групи

Липсват данни за влияние на расата върху фармакокинетиката на агомелатин.

5.3 Предклинични данни за безопасност

След еднократно и многократно прилагане на високи дози са наблюдавани седативни ефекти при мишки, плъхове и маймуни.

При гризачи е наблюдавана изразена индукция на CYP2B и умерена индукция на CYP1A и CYP3A след прилагане на 125 mg/kg/ден, а при маймуни – слаба индукцията на CYP2B и CYP3A при доза 375 mg/kg/ден. Не е наблюдавана чернодробна токсичност в проучвания за токсичност при многократно прилагане при гризачи и маймуни.

Агомелатин преминава в плацентата и фетусите на бременни плъхове.

Репродуктивни проучвания при плъхове и зайци не са показали ефект на агомелатин върху фертилитета, ембриофеталното развитие и пред- и постнаталното развитие.

Поредица от стандартни *in vitro* и *in vivo* тестове за генотоксичност водят до заключение за липса на мутагенен или кластогенен потенциал на агомелатин.

В проучвания за канцерогенност агомелатин е предизвикал нарастване на честотата на чернодробните тумори при плъхове и мишки при доза поне 110 пъти по-висока от терапевтичната доза. Чернодробните тумори са най-вероятно свързани с ензимна индукция специфична за гризачите. Честотата на доброкачествените фиброаденоми на млечната жлеза наблюдавани при плъхове се е увеличила при по-високи експозиции (60 пъти по-големи от експозицията при терапевтична доза), но остава в диапазона на контролите.

Фармакологичните изпитвания за безопасност не показват ефект на агомелатин върху hERG (human Ether à-go-go Related Gene) ток или върху акционния потенциал на клетките на Purkinje при кучета. Агомелатин не е проявил проконвулсивни свойства в интраперитонеални (ip) дози до 128 mg/kg при мишки и плъхове.

При млади животни се наблюдава липса на ефект на агомелатин върху поведението, както и върху зрителните и репродуктивните им функции. Има слабо и независимо от дозата, намаляване на телесното тегло, свързано с фармакологичните свойства и някои незначителни ефекти върху мъжкия репродуктивен тракт, без никакво увреждане на репродуктивните функции.

6 ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Ядро на таблетката:

- Лактоза монохидрат
- Царевично нишесте
- Повидон (К 30)
- Натриев нишестен гликолат (тип А)
- Стеаринова киселина
- Магнезиев стеарат
- Силициев диоксид, колоиден безводен

Филмово покритие:

- Хипромелоза
- Жълт железен оксид (E172)
- Глицерол
- Макрогол (6000)
- Магнезиев стеарат
- Титанов диоксид (E171)

Печатно мастило, съдържащо шеллак, пропилен гликол и индигокармин алуминиев лак (E132).

6.2 Несъвместимости

Неприложимо

6.3 Срок на годност

3 години

6.4 Специални условия на съхранение

Този лекарствен продукт не изисква специални условия за съхранение.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Aluminium/PVC блистери, опаковани в картонени кутии.

Календарни опаковки, съдържащи 14, 28, 56, 84 и 98 филмирани таблетки.
Календарни опаковки, съдържащи 100 филмирани таблетки за болнична употреба.
Не всички видове опаковки могат да бъдат пуснати в продажба.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне

Няма специални изисквания за изхвърляне.

7 ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Франция

8 НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

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 ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първото разрешаване: 19 февруари 2009 г.
Дата на последно подновяване: 12 декември 2018 г.

ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА: 05/2020 г.

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ, ОТГОВОРНИ ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите, отговорни за освобождаване на партидите

Les Laboratoires Servier Industrie, 905, route de Saran – 45520 Gidy, Франция
Servier (Ireland) Industries Ltd, Gorey Road - Arklow - Co. Wicklow, Ирландия
Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne ANPHARM S.A., ul. Annopol 6B - 03-236 Warszawa, Полша
Laboratorios Servier, S.L, Avda. de los Madroños, 33 -28043 Madrid, Испания

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание.

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EUDR списък), предвиден в чл. 107в, ал.7 от Директива 2001/83/ЕО и всички следващи актуализации са публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и при всички следващи одобрени актуализации на ПУР

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане от Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).
- **Допълнителни мерки за свеждане на риска до минимум**

Притежателят на разрешението за употреба трябва да съгласува формата и съдържанието на Ръководството за предписване за лекари с националните компетентни органи, преди пускането на пазара в държавата членка.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да гарантира, че при пускането на пазара и след това, всички лекари, които се очаква да предписват или използват Valdoxan, са снабдени с актуализирани обучителни материали съдържащи следното:

- Кратка характеристика на продукта
- Ръководство за предписване за лекари, включително и схема за мониториране на чернодробната функция.

Ръководството за предписване за лекари трябва да съдържа следните ключови послания:

- Необходимост, пациентите да бъдат информирани за потенциалния риск от повишаване на трансаминазите, за риска от чернодробно увреждане и за взаимодействията с мощните СYP 1A2 инхибитори (напр. флувоксамин, ципрофлоксацин);
- Необходимост от провеждане на чернодробни функционални изследвания при всички пациенти, преди започване на лечението, и след това периодично след около три, шест (края на острата фаза), дванадесет и двадесет и четири седмици (края на поддържащата фаза) и след това, когато има клинични показания за това;
- Необходимост от изследване на чернодробните функционални показатели при увеличаване на дозата със същата периодичност като при започване на лечението;
- Указание в случай на клинични симптоми на чернодробна дисфункция;
- Указание в случай на отклонения във функционалните чернодробни показатели;
- Да се подходи с повишено внимание, когато лечението се прилага на пациенти, с предварително увеличени трансаминази ($>$ горната граница на нормата и ≤ 3 пъти горната граница на нормата);
- Да се подходи с повишено внимание, когато лечението се прилага на пациенти с рискови фактори за чернодробно увреждане като например затлъстяване/наднормено тегло/неалкохолна чернодробна стеатоза, диабет, злоупотреба с алкохол и/или значителна консумация на алкохол или едновременен прием на лекарствени продукти, свързани с риск от чернодробно увреждане;
- Противопоказание при пациенти с чернодробно увреждане (напр. цироза или активно бъбречно заболяване);
- Противопоказание при пациенти с нива на серумните трансаминази, надвишаващи 3 пъти горната граница на нормата;
- Противопоказание при пациенти, приемащи едновременно мощни СYP1A2 инхибитори;

Притежателят на разрешението за употреба трябва да съгласува формата и съдържанието на брошурата за пациента с националния компетентен орган във всяка държава членка.

Притежателят на разрешението за употреба трябва да гарантира, че всички лекари, които се очаква да предписват или използват Valdoxan са получили брошури за пациента, които да се раздават на пациентите, на които е предписано това лекарство.

Брошурата за пациента трябва да съдържа следните ключови послания:

- Информация за риска от чернодробни нарушения и клиничните признаци на чернодробни проблеми
- Указание относно схемата за чернодробно мониториране
- Дневник, напомнящ за лабораторните кръвни изследвания.

