

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

Valdoxan 25 mg plėvele dengtos tabletės

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekvienoje plėvele dengtoje tabletėje yra 25 mg agomelatino.

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas: kiekvienoje tabletėje yra 61,84 mg laktozės (laktozės monohidrato pavidalu).

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Plėvele dengta tabletė [tabletė].

Gelsvai oranžinė, pailga, 9,5 mm ilgio, 5,1 mm pločio plėvele dengta tabletė, kurios vienoje pusėje įspaustas mėlynas kompanijos logotipas.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Didžiosios depresijos epizodų gydymas.
Valdoxan skiriamas suaugusiems.

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

Dozavimas

Rekomenduojama dozė yra 25 mg vieną kartą per parą einant miegoti.

Jei po dviejų savaitių gydymo nėra pagerėjimo, dozę galima padidinti iki 50 mg vieną kartą per parą, t. y. einant miegoti išgerti dvi tabletes po 25 mg.

Sprendžiant dėl dozės padidinimo reikia atsižvelgti į didesnę transaminazių aktyvumo padidėjimo riziką. Bet koks dozės padidinimas iki 50 mg turi būti pagrįstas atskiro paciento gaunamos naudos ir rizikos santykio įvertinimu ir griežtai stebint kepenų funkcijos tyrimus.

Visiems pacientams prieš pradėdant gydymą reikia atlikti kepenų funkcijos tyrimus. Negalima pradėti gydymo, jeigu transaminazių aktyvumas 3 kartus viršija viršutinę normalių reikšmių ribą (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius).

Gydymo metu transaminazių aktyvumas turi būti periodiškai stebimas maždaug po trijų savaitių, šešių savaitių (ūminės fazės pabaigoje), dvylikos ir dvidešimt keturių savaitių (palaikomosios fazės pabaigoje) ir vėliau, esant klinikinei būtinybei (taip pat žr. 4.4 skyrių). Gydymą reikia nutraukti, jeigu transaminazių aktyvumas 3 kartus viršija viršutinę normalių reikšmių ribą (žr. 4.3 ir 4.4 skyrius). Didinant dozę, kepenų funkcijos tyrimus vėl reikalinga atlikti tokiu pat dažniu kaip ir pradėdant gydymą.

Gydymo trukmė

Pacientai, sergantys depresija, turi būti gydomi pakankamą laiką, mažiausiai 6 mėnesius, kad galima būtų įsitikinti, jog simptomai išnyko.

Gydymo SSRI ar SNRI grupės antidepresantais keitimas gydymu agomelatinu

Nutraukus gydymą SSRI ar SNRI grupės antidepresantu, pacientams gali pasireikšti nutraukimo simptomai.

Reikėtų vadovautis vartojamo SSRI ar SNRI grupės antidepresanto PCS, kaip nutraukti gydymą, kad būtų išvengta nutraukimo simptomų. Agomelatiną vartoti galima pradėti iškart, kai tik pradedama mažinti SSRI ar SNRI grupės antidepresanto dozė (žr. 5.1 skyrių).

Gydymo nutraukimas

Nutraukiant gydymą dozės mažinti nereikia.

Specialios pacientų grupės

Senyvi pacientai

Agomelatino veiksmingumas ir saugumas, jo skiriant nuo 25 mg iki 50 mg per parą dozėmis senyviems (< 75 metų) depresija sergantiems asmenims, yra nustatytas. Poveikis nėra aprašytas 75 metų ir vyresniems pacientams. Todėl šios grupės pacientams agomelatino skirti negalima (žr. 4.4 ir 5.1 skyrius). Atsižvelgiant į amžių dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

Inkstų veiklos sutrikimas

Pacientų, sergančių sunkiu inkstų nepakankamumu, organizme nebuvo stebėta jokių ypatingų agomelatino farmakokinetikos parametrų pokyčių. Tačiau yra nedaug klinikinių duomenų apie Valdoxan vartojimą depresija sergantiems pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi smarkiai ar vidutiniškai. Todėl šiems pacientams skirti Valdoxan reikia atsargiai.

Kepenų veiklos sutrikimas

Esant kepenų funkcijos sutrikimui Valdoxan vartoti negalima (žr. 4.3, 4.4 ir 5.2 skyrius).

Vaikų populiacija

Valdoxan saugumas ir veiksmingumas vaikams nuo 2 metų didžiosios depresijos epizodams gydyti dar neištirti. Duomenų nėra (žr. 4.4 skyrių).

Valdoxan nėra skirtas vaikams nuo gimimo iki 2 metų didžiosios depresijos epizodams gydyti.

Vartojimo metodas

Vartoti per burną.

Valdoxan plėvele dengtas tabletes galima gerti valgant ir nevalgus.

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Kepenų funkcijos sutrikimas (t. y. cirozė ar aktyvi kepenų liga) arba transaminazės 3 kartus viršija viršutinę normalių reikšmių ribą (žr. 4.2 ir 4.4 skyrių).

Stiprių CYP1A2 inhibitorių (pvz., fluvoksamino, ciprofloksacino) vartojimas kartu (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kepenų funkcijos stebėjimas

Po vaisto pateikimo į rinką gydant pacientus Valdoxan, buvo gauta pranešimų apie kepenų pažeidimus, įskaitant kepenų funkcijos nepakankamumą (pacientams, turintiems kepenų ligų rizikos veiksnių, išimtinai aprašyta nedaugelis atvejų, pasibaigusių mirtimi arba kepenų transplantacija), kepenų fermentų koncentracijos padidėjimą daugiau kaip 10 kartų virš viršutinės normalių reikšmių ribos, hepatitą ir geltą (žr. 4.8 skyrių). Dauguma iš šių reiškinų pasireiškėdavo pirmaisiais gydymo mėnesiais. Pažeidimai dažniausiai pasireiškia kepenų ląstelių lygmenyje su padidėjusiu transaminazių aktyvumu serume, kuris paprastai sugrįžta į normalų lygį nutraukus Valdoxan vartojimą.

Prieš pradėdant gydymą būtina laikytis atsargumo priemonių, taip pat visus pacientus būtina atidžiai stebėti gydymo metu, ypač jei yra kepenų pažeidimo rizikos veiksnių arba kartu vartojami vaistiniai preparatai, kurie yra susiję su kepenų pažeidimo rizika.

- *Prieš pradėdant gydymą*

Pacientams, turintiems kepenų pažeidimo rizikos veiksnių, pavyzdžiui:

- nutukimas, antsvoris, nealkoholinė kepenų suriebėjimo liga, diabetas;
 - alkoholio vartojimo sutrikimas ir (arba) žymus alkoholio suvartojimas;
- taip pat pacientams, tuo pat metu vartojantiems vaistinių preparatų, susijusių su kepenų pažeidimo rizika, gydymą Valdoxan galima skirti tik atidžiai apsvarsčius gydymo naudą ir riziką.

Visiems pacientams prieš pradėdant gydymą būtina atlikti kepenų funkcijos tyrimus. Gydymo negalima pradėti, jeigu pradinis ALT ir (arba) AST aktyvumas daugiau kaip 3 kartus viršija viršutinę normalių reikšmių ribą (žr. 4.3 skyrių). Būtinai atsargumas, kai Valdoxan skiriama pacientams, kurių transaminazių aktyvumas prieš pradėdant gydymą buvo padidėjęs (viršijo viršutinę normalių reikšmių ribą, tačiau buvo padidėjęs ≤ 3 kartus už viršutinę normalių reikšmių ribą).

• Kepenų funkcijos tyrimų dažnis

- prieš pradėdant gydymą

- tuomet:

- maždaug po 3 savaitių;
- maždaug po 6 savaitių (ūminės fazės pabaigoje);
- maždaug po 12 ir 24 savaitių (palaikomosios fazės pabaigoje);
- ir vėliau tuomet, kai bus klinikinių indikacijų.

- Didinant preparato dozę, kepenų funkcijos tyrimus reikia vėl atlikti tokiu pat dažnumu, kaip ir pradėdant gydymą.

Bet kuriam pacientui, kurio serumo transaminazių aktyvumas padidėja, būtina po 48 valandų pakartoti kepenų funkcijos tyrimus.

• Gydymo laikotarpiu

Gydymą Valdoxan būtina nedelsiant nutraukti, jeigu:

- pacientui atsirado galimo kepenų pažeidimo simptomų ar požymių (tokių kaip tamsios spalvos šlapimas, šviesios spalvos išmatos, geltona oda ar akys, skausmas viršutinėje dešinėje pilvo dalyje, ilgai išliekantis naujai pasireiškęs ir nepaaiškinamas nuovargis);
- serumo transaminazių aktyvumas daugiau kaip 3 kartus viršija viršutinę normalių reikšmių ribą.

Po gydymo Valdoxan nutraukimo kepenų funkcijos tyrimus reikėtų kartoti tol, kol serumo transaminazių aktyvumas taps normalus.

Vaikų populiacija

Valdoxan nerekomenduojama gydyti depresija sergančių pacientų, jaunesnių kaip 18 metų amžiaus, nes Valdoxan saugumas ir veiksmingumas šiai pacientų grupei nenustatytas. Klinikinių tyrimų metu tarp vaikų ir paauglių, gydytų kitais antidepresantais, dažniau negu placebo grupėje pastebėtas suicidinis elgesys (bandymai nusižudyti ir mintys apie savižudybę) bei priešiškas (daugiausia agresija, priešinimasis ir pyktis) (žr. 4.2 skyrių).

Vartojimas senesniems žmonėms

Agomelatino poveikis 75 metų ir vyresniems pacientams nėra aprašytas, todėl šios amžiaus grupės pacientams agomelatino skirti negalima (taip pat žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

Vartojimas senesniems, demencija sergantiems žmonėms

Valdoxan neturėtų būti gydomi didžiosios depresijos epizodai senyviems pacientams, sergantiems demencija, nes Valdoxan saugumas ir veiksmingumas šiai pacientų grupei nenustatytas.

Bipolinis sutrikimas / manija / hipomanija

Valdoxan reikia atsargiai skirti pacientams, kuriems praeityje yra buvę bipolinio sutrikimo, manijos ar hipomanijos epizodų, ir gydymą juo reikia nutraukti, jeigu pacientui pasireiškia manijos simptomų (žr. 4.8 skyrių).

Savižudybė ir (arba) mintys apie savižudybę

Depresija yra susijusi su minčių apie savižudybę, savęs žalojimo ir savižudybės (su savižudybe siejamų reiškinių) rizikos padidėjimu. Ši rizika išlieka, kol būklė reikšmingai nepagerėja. Pirmąsias kelias gydymo savaites ar ilgiau būklė gali nepagerėti, todėl pacientus reikia atidžiai stebėti, kol būklė pagerės. Remiantis bendrąja klinicine patirtimi, ankstyvuju sveikimo laikotarpiu savižudybės rizika gali padidėti.

Pacientams, kuriems anksčiau buvo su savižudybe siejamų reiškinių, ir tiems, kurie prieš pradėdant gydymą dažnai galvojo apie savižudybę, yra didesnė mąstymo apie savižudybę ir bandymo žudyti rizika, todėl šiuos pacientus gydymo metu reikia atidžiai stebėti. Placebu kontroliuotų klinikinių tyrimų, kuriuose dalyvavo suaugę psichikos sutrikimais sergantys pacientai, metaanalizės duomenys parodė, kad jaunesniems kaip 25 metų pacientams vartojant antidepresantus su savižudybe siejamo elgesio rizika yra didesnė, lyginant su placebo.

Gydant pacientus, ypač priklausančius didelės rizikos grupei, būtina atidžiai stebėti gydymo pradžioje ir keičiant dozę. Ligonius (ir jų globėjus) reikia įspėti, kad stebėtų, ar būklė nesunkėja, ar neatsiranda su savižudybe siejamo elgesio ir mąstymo apie savižudybę apraiškų, neįprastų elgesio pokyčių. Pastebėjus minėtus pokyčius, patariama nedelsiant kreiptis į medicinos specialistus.

Derinys su CYP1A2 inhibitoriais (žr. 4.3 ir 4.5 skyrių)

Atsargiai skirti Valdoxan kartu su vidutinio stiprumo CYP1A2 inhibitoriais (pvz., propranololiu, enoksacinu), nes jie gali padidinti agomelatino ekspoziciją.

Laktozės netoleravimas

Valdoxan sudėtyje yra laktozės. Šio vaistinio preparato negalima vartoti pacientams, kuriems nustatytas retas paveldimas sutrikimas – galaktozės netoleravimas, *Lapp* laktazės stygius arba gliukozės ir galaktozės malabsorbcija.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika

Galima sąveika, paveikianti agomelatina

Agomelatina daugiausia metabolizuoja citochromai P450 1A2 (CYP1A2) (90 %) ir CYP2C9/19 (10 %). Tie vaistiniai preparatai, kurie sąveikauja su šiais izofermentais, gali sumažinti ar padidinti agomelatino biologinį prieinamumą.

Agomelatino metabolizmą žymiai slopina fluvoksaminas, kuris smarkiai slopina CYP1A2 ir vidutiniškai – CYP2C9, todėl 60 kartų (intervalas 12-412) padidėja agomelatino ekspozicija. Todėl negalima kartu su Valdoxan vartoti stiprių CYP1A2 inhibitorių (pvz., fluvoksamino, ciprofloksacino).

Skiriant agomelatina kartu su estrogenais (vidutinio stiprumo CYP1A2 inhibitoriais), agomelatino ekspozicija padidėja keletą kartų. Nors ir nebuvo specifinių požymių, susijusių su vaisto saugumu gydant 800 pacientų kartu su estrogenais, skirti agomelatina su kitais vidutinio stiprumo CYP1A2 inhibitoriais (pvz., propranololiu, enoksacinu) reikia atsargiai, kol nebus įgyta daugiau patirties (žr. 4.4 skyrių).

Rifampicinas kaip visų trijų citochromų, kurie dalyvauja agomelatino metabolizme, induktorius gali sumažinti agomelatino biologinį prieinamumą.

Rūkymas indukuoja CYP1A2 ir nustatyta, kad mažina agomelatino biologinį prieinamumą, ypač stipriai rūkantiesiems (≥ 15 cigarečių per parą) (žr. 5.2 skyrių).

Agomelatino galimas poveikis kitiems vaistiniams preparatams

Agomelatinas *in vivo* nesužadina CYP450 izofermentų. Agomelatinas neslopina *in vivo* CYP1A2 ir CYP450 *in vitro*. Todėl agomelatinas nekeičia vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP 450, ekspozicijos.

Vaistiniai preparatai, kurie stipriai jungiasi prie plazmos baltymų

Agomelatinas nekeičia laisvos vaistinių preparatų, kurie stipriai jungiasi prie plazmos baltymų, koncentracijos ir atvirkščiai.

Kiti vaistiniai preparatai

I fazės klinikinių tyrimų metu tikslinėje populiacijoje nebuvo pastebėta farmakokinetinės ar farmakodinaminės sąveikos su šiais vaistiniais preparatais, kurie galėjo būti vartojami kartu su Valdoxan: benzodiazepiniais, ličiu, paroksetinu, flukonazolu ir teofilinu.

Alkoholis

Gydantis preparatu Valdoxan, alkoholio vartoti nepatariama.

Elektrokonvulsinė terapija (EKT)

Nėra patyrimo vartojant agomelatiną kartu su EKT. Tyrimų su gyvūnais metu nenustatyta traukulių sukeliančių savybių (žr. 5.3 skyrių), tačiau manoma, kad klinikinės pasekmės kartu su EKT vartojant Valdoxan gali būti nemalonios.

Vaikų populiacija

Sąveikos tyrimai atlikti tik suaugusiesiems.

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Nėštumas

Duomenų apie agomelatiną vartojimą nėštumo metu nėra arba jų nepakanka (duomenų yra mažiau kaip apie 300 nėštumų baigtis). Tyrimai su gyvūnais tiesioginio ar netiesioginio kenksmingo poveikio vaikingumui ar jauniklių atsivedimo eigai, embriono, vaisiaus ar jauniklių raidai neparodė (žr. 5.3 skyrių). Laikantis atsargumo priemonių, nėštumo metu Valdoxan vartojimo geriau vengti.

Žindymas

Nežinoma, ar agomelatiną / metabolitų išskiriama į motinos pieną. Esami farmakodinamikos ir toksikologinių tyrimų su gyvūnais duomenys rodo, kad agomelatiną ir jo metabolitų išsiskiria į gyvūnų pieną (žr. 5.3 skyrių). Pavojaus žindomiems naujagimiams / kūdikiams atmesti negalima. Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą, ar nutraukti / susilaikyti nuo gydymo Valdoxan.

Vaisingumas

Poveikio reprodukcijai tyrimai su žiurkėmis ir triušiais neparodė agomelatiną poveikio vaisingumui (žr. 5.3 skyrių).

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus netirtas.

Turint omenyje, kad dažnos nepageidaujamos reakcijos yra svaigulys ir mieguistumas, pacientus reikia perspėti, kad tai gali pakenkti gebėjimui vairuoti ar valdyti mechanizmus.

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

Klinikinių tyrimų duomenimis, Valdoxan buvo gydomi daugiau kaip 8000 depresiją patyrusių pacientų.

Nepageidaujamos reakcijos dažniausiai buvo lengvos ar vidutinio sunkumo ir pasireiškė per pirmas dvi gydymo savaites. Dažniausios nepageidaujamos reakcijos buvo galvos skausmas, pykinimas ir galvos svaigimas.

Nepageidaujamos reakcijos paprastai būdavo laikinos ir paprastai dėl jų nereikėdavo nutraukti gydymo.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

Toliau esančioje lentelėje yra išvardytos nepageidaujamos reakcijos, kurios buvo stebėtos placebo ar veiksmingu vaistiniu preparatu kontroliuojamųjų tyrimų metu.

Nepageidaujamų reakcijų dažnis išvardytas toliau, naudojant tokius sutrikimų dažnio apibūdinimus: labai dažni ($\geq 1/10$), dažni (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$), nedažni (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$), reti (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$), labai reti ($< 1/10\ 000$), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Dažnis nebuvo patikslintas pagal placebą.

Organų sistemų klasė	Dažnis	Dažniausiai vartojamas apibrėžimas
Psichikos sutrikimai	Dažni	Nerimas
		Nenormalūs sapnai *
	Nedažni	Mintys apie savižudybę ar savižudiškas elgesys (žr. 4.4 skyrių)
		Sujaudinimas ir susiję simptomai * (tokie kaip irzlumas ir neramumas)
		Agresija *
		Nakties košmarai *
		Manija ar hipomanija * Šie simptomai taip pat gali pasireikšti ir dėl gretutinės ligos (žr. 4.4 skyrių)
Sumišimas *		
Reti	Haliucinacijos *	
Nervų sistemos sutrikimai	Labai dažni	Galvos skausmas
	Dažni	Galvos svaigimas
		Mieguistumas
		Nemiga
	Nedažni	Migrena
		Parestezija
		Neramių kojų sindromas*
Reti	Akatizija *	
Akių sutrikimai	Nedažni	Miglotas matymas
Ausų ir labirintų sutrikimai	Nedažni	Spengimas ausyse*
Virškinimo trakto sutrikimai	Dažni	Pykinimas
		Viduriavimas
		Vidurių užkietėjimas
		Skausmas pilve
		Vėmimas*
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Dažni	Padidėjęs ALAT ir (ar) ASAT aktyvumas (klinikiniuose tyrimuose ALAT ir (ar) ASAT aktyvumo padidėjimas, > 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą, stebėtas 1,2 % pacientų, gydytų 25 mg agomelatino per parą, ir 2,6 % pacientų, gydytų 50 mg agomelatino per parą, palyginti su 0,5 % skiriant placebą).
	Nedažni	Padidėjęs gama gliutamiltansferzės * (GGT) kiekis (> 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą)
	Reti	Hepatitas
		Padidėjęs šarminės fosfatazės kiekis* (> 3 kartus viršijantis viršutinę normos ribą)
		Kepenų nepakankamumas *(1)
		Gelta *
Odos ir poodinio audinio sutrikimai	Nedažni	Hiperhidrozė
		Egzema
		Niežulys *

		Dilgėlinė *
	Reti	Eriteminis bėrimas
		Veido edema ir angioneurozinė edema *
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai	Dažni	Nugaros skausmas
Inkstų ir šlapimo takų sutrikimai	Reti	Šlapimo susilaikymas
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Dažni	Nuovargis
Tyrimai	Dažni	Kūno masės padidėjimas *
	Nedažni	Kūno masės sumažėjimas *

* Dažnis apskaičiuotas remiantis klinikinių tyrimų duomenimis tiems nepageidaujamiems reiškiniams, apie kuriuos sužinota gavus spontaninių pranešimų.

(1) Pacientams, turintiems kepenų ligų rizikos veiksnių, išimtinai aprašyta nedaugelis atvejų, pasibaigusiu mirtimi arba kepenų transplantacija.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Simptomai

Duomenų apie agomelatino perdozavimą yra nedaug. Agomelatino perdozavimo patirtis parodė, kad buvo gauta pranešimų apie apsnūdimą, epigastralgiją, mieguistumą, nuovargį, sujaudinimą, nerimą, įtampą, galvos svaigimą, cianozę ar bendrą negalavimą.

Vienas pacientas suvartojęs 2 450 mg agomelatino pasveiko savaime, be širdies ir kraujagyslių sistemos ar biologinių pakitimų.

Gydymas

Specifinis priešnuodis agomelatinui nežinomas. Perdozavus gydomi klinikiniai simptomai ir pacientas stebimas, kaip įprasta. Rekomenduojamas tolesnis ištyrimas medicinos įstaigoje.

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – psichoanaleptikai, kiti antidepresantai. ATC kodas – N06AX22.

Veikimo mechanizmas

Agomelatinas yra melatonerginis MT₁ ir MT₂ receptorių agonistas ir 5-HT_{2C} antagonistas. Agomelatino prisijungimo prie receptorių tyrimų metu nustatyta, kad agomelatinas neturi poveikio monoamino sunaudojimui ir neturi afiniteto α , β adrenerginiams, histaminerginiams, cholinerginiams, dopaminerginiams ir benzodiazepino receptoriams.

Agomelatinas gyvūnams iš naujo sinchronizuoja cirkadinius ritmus, esant jų sutrikimams.

Agomelatinas padidina noradrenalino ir dopamino atsipalaidavimą frontalinėje žievėje ir neveikia ekstraceliulinio serotonino kiekio.

Farmakodinaminis poveikis

Gyvūnų depresijos modeliuose (išmokto bejėgiškumo testas, nevilties testas, lėtinis lengvas stresas), taip pat cirkadinių ritmų desinchronizacijos ir streso bei nerimo modeliuose agomelatino poveikis buvo antidepresinis.

Žmonėms Valdoxan turi pozityvinį fazės atsinaujinimo poveikį; jis sužadina miego paankstinimo fazę, kūno temperatūros sumažėjimą ir melatonino pasireiškimą.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Valdoxan veiksmingumas ir saugumas gydant didžiosios depresijos epizodus buvo tirtas klinikinėje programoje, kurioje dalyvavo 7 900 pacientų gydytų Valdoxan.

Norint iširti trumpalaikį Valdoxan veiksmingumą didžiosios depresijos sutrikimui suaugusiems pacientams skiriant nustatytą dozę ir (arba) didinant titruojamą dozę iki pakankamai veiksmingos, buvo atlikta dešimt placebo kontroliuojamų tyrimų. 6 iš 10 trumpalaikių dvigubai aklų placebo kontroliuojamų tyrimų duomenimis, vartojant 25–50 mg agomelatino, gydymo pabaigoje (praėjus daugiau kaip 6 ar 8 savaitėms) nustatytas reikšmingas agomelatino veiksmingumas. Pagrindinis vertinimo kriterijus buvo HAMD-17 skalės pokytis nuo pradinio vertinimo. Vieno tyrimo metu agomelatino poveikis nesiskyrė nuo placebo, tačiau taikant aktyvią kontrolę paroksetinu arba fluoksetinu, nustatyta, kad jis buvo veiksmingas. Agomelatinas tiesiogiai nebuvo lyginamas su paroksetinu ir fluoksetinu, nes šie lyginamieji preparatai buvo pridėti siekiant užtikrinti bandomųjų tyrimų jautrumą. Atliekant kitus du tyrimus nebuvo galima padaryti išvados, nes vartojamų aktyviai kontrolei paroksetino arba fluoksetino poveikis nesiskyrė nuo placebo. Šiuose klinikiniuose tyrimuose nebuvo leidžiama padidinti nei agomelatino, nei paroksetino ar fluoksetino pradinės dozės, net jei atsakas nebuvo tinkamas.

Sunkesne depresija (pradinis vertinimas HAM-D \geq 25) sergantiems pacientams visų placebo kontroliuojamų tyrimų metu taip pat buvo nustatytas agomelatino veiksmingumas.

Atsako į gydymą Valdoxan dažnis, palyginti su placebo, buvo statistiškai reikšmingai didesnis. Šešiuose iš septynių vaistinio preparato veiksmingumo tyrimų, kuriuose dalyvavo heterogeniškos suaugusių pacientų su depresija populiacijos, buvo nustatyta, kad tiriamasis preparatas buvo veiksmingesnis (2 tyrimai) arba ne mažiau veiksmingas (4 tyrimai), palyginti su SSRI (selektyviaisiais serotonino reabsorbcijos inhibitoriais) / SNRI (serotonino ir noradrenalino reabsorbcijos inhibitoriais) (sertraliniu, escitalopramu, fluoksetinu, venlafaksinu ar duloksetinu). Antidepresinis poveikis buvo vertintas pagal HAMD-17 skalę kaip pagrindinis arba antrinis vertinimo kriterijus.

Recidyvo prevencijos tyrimas parodė, kad antidepresinis poveikis išliko. Pacientai, kuriems buvo teigiamas poveikis gydant Valdoxan 25–50 mg vieną kartą per parą 8/10 savaitių, atsitiktiniu būdu buvo parinkti tolesniam gydymui Valdoxan 25–50 mg vieną kartą per parą arba placebo dar 6 mėnesius. Skiriant Valdoxan 25–50 mg vieną kartą per parą buvo nustatytas jo statistiškai reikšmingas pranašumas, palyginti su placebo ($p=0,0001$), įvertinant pirmines pasekmes ir depresijos recidyvą, skaičiuojant laiką iki recidyvo. Per tolesnį 6 mėnesių laikotarpį, kai dvigubai aklų būdu buvo skiriamas vartoti Valdoxan ir placebo, recidyvų buvo 22 % Valdoxan grupėje ir 47 % placebo grupėje.

Valdoxan nepaveikė sveikų savanorių dienos budrumo ir atminties. Depresija sergantiems pacientams Valdoxan 25 mg padidino gilaus miego lėto bangavimo fazę ir neveikė REM (angl. *Rapid Eye Movement* – greitų akių judesių) miego trukmės. Valdoxan 25 mg taip pat paankstino miego pradžią ir širdies veiklos sulėtėjimą. Kaip įvertino patys pacientai, nuo pirmosios gydymo savaitės labai pagerėjo užmigimas ir miego kokybė, o dienos metu nepasireiškė judesių nevikrumas.

Remiantis duomenimis, gautais atliekant specifinį lyginamąjį lytinės disfunkcijos tyrimą su depresija sergančiais pacientais, pasiekusiais remisijos būseną, nustatyta tokia tendencija, kad vartojant Valdoxan lytinė disfunkcija pasireiškia rečiau (statistiškai nereikšmingai), negu vartojant venlafaksiną, vertinant lytinio potraukio ar orgazmo balus pagal seksualinio poveikio skalę (angl. *Sex Effects Scale (SEFX)*). Tyrimų jungtinės analizės duomenimis, gautais naudojant Arizonos lytinio patyrimo skalę (angl. *Arizona Sexual Experience Scale (ASEX)*), Valdoxan nesukelia seksualinės funkcijos sutrikimų. Sveikiems savanoriams Valdoxan, kitaip nei paroksetinas, nesukėlė lytinės funkcijos pokyčių.

Klinikinių tyrimų metu Valdoxan neturėjo poveikio širdies susitraukimų dažniui ir kraujospūdžiui.

Tiriant pacientus, pasiekusius depresijos remisiją, ir siekiant įvertinti nutraukimo simptomus, remiantis simptomų ir požymių, atsirandančių nutraukus vaisto vartojimą, sąrašu (angl. *Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS)*), Valdoxan nesukėlė nutraukimo sindromo po staigaus gydymo nutraukimo.

Tiriant sveikus savanorius pagal specifinę akiivaizdžių analogų skalę ir Narkomanijos tyrimo centro aprašo (angl. *Addiction Research Center Inventory (ARCI)*) 49 sąrašą, Valdoxan nesukelia pripratimo. Placebu kontroliuojamame 8 savaičių trukmės tyrime, kai buvo skiriama 25-50 mg per parą agomelatino dozė senyviems (65 metų ir vyresniems) pacientams, sergantiems depresija (N = 222, iš jų 151 buvo gydomas agomelatiniu), buvo stebimas statistiškai reikšmingas HAM-D bendrojo įvertinimo (pagrindinės vertinamosios baigties) 2,67 balo skirtumas. Asmenų, kuriems buvo stebėtas teigiamas gydymo atsakas, analizė parodė, kad agomelatino poveikis viršesnis. Labai senyvo amžiaus pacientams (≥ 75 metų, N = 69, iš jų 48 buvo gydomi agomelatiniu) pagerėjimo stebėta nebuvo. Agomelatino toleravimas senyviems pacientams buvo panašus, kaip ir jaunesnio amžiaus suaugusiems pacientams.

Atliktas specifinis kontroliuojamas 3 savaičių trukmės tyrimas, kuriame dalyvavo didžiosios depresijos sutrikimu sergantys pacientai, kai jiems vartojant paroksetino (SSRI) ar venlafaksino (SNRI) būklė nebuvo pakankamai pagerėjusi. Gydymą šiais antidepresantais pakeitus gydymu agomelatiniu atsiranda nutraukimo simptomų, tiek po staigaus, tiek po laipsniško ankstesniojo gydymo SSRI arba SNRI grupės antidepresantu nutraukimo. Šie nutraukimo simptomai gali būti supainioti su nepakankamu agomelatino poveikiu gydymo pradžioje.

Procentinė pacientų, kuriems pasireiškė bent vienas nutraukimo simptomas per savaitę nuo gydymo SSRI ar SNRI grupės antidepresantu nutraukimo, dalis buvo mažesnė ilgo laipsniško dozės mažinimo (2 savaičių laikotarpiu) grupėje, palyginus su greito laipsniško dozės mažinimo grupe (1 savaitės laikotarpiu) ir staigaus nutraukimo, SSRI arba SNRI grupės antidepresantą pakeičiant kitu preparatu, grupe: atitinkamai 56,1 %, 62,6 % ir 79,8 %.

Vaikų populiacija

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti Valdoxan tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant didžiosios depresijos epizodus (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

5.2 Farmakokinetinės savybės

Absorbcija ir biologinis prieinamumas

Pavartotas per burną agomelatinas greitai ir gerai (≥ 80 %) absorbuojamas. Absoliutus biologinis prieinamumas yra mažas (< 5 % vartojant geriamas terapines dozes) ir atskiriems asmenims ryškiai skiriasi. Biologinis prieinamumas moterų organizme didesnis negu vyrų. Biologinį prieinamumą didina geriamieji kontraceptikai ir mažina rūkymas. Didžiausia koncentracija plazmoje pasiekama per 1–2 valandas.

Sisteminė agomelatino ekspozicija, vartojant terapines dozes, didėja proporcingai dozei. Taikant didesnes dozes atsiranda presisteminio įsotinimo poveikis.

Maistas (įprastinis ar riebus) nekeičia biologinio prieinamumo ir absorbcijos greičio. Labai riebus maistas gali paveikti biologinį prieinamumą ir absorbciją.

Pasiskirstymas

Nusistovėjęs pasiskirstymo tūris yra maždaug 35 l, su plazmos baltymais susijungia 95 % nepriklausomai nuo koncentracijos, šio jungimosi neveikia pacientų amžius ir inkstų funkcijos sutrikimas, tačiau, esant kepenų funkcijos sutrikimui, nesusijungusi frakcija padvigubėja.

Biotransformacija

Išgertas agomelatinas greitai metabolizuojamas daugiausia kepenų CYP1A2 izofermentų. CYP2C9 ir CYP2C19 izofermentai taip pat dalyvauja šiame procese, bet jų vaidmuo mažesnis.

Svarbiausi metabolitai, hidroksilintas ir demetilintas agomelatinas nėra aktyvūs, jie greitai sujungiami ir pašalinami į šlapimą.

Eliminacija

Eliminacija vyksta greitai, vidutinis plazmos pusinės eliminacijos laikas yra nuo 1 iki 2 valandų, o klirensas didelis (apie 1100 ml/min.), ir iš esmės eliminuojami metabolitai.

Šalinama daugiausia (80 %) su šlapimu metabolitų pavidalu, o nepakitusios medžiagos šlapime randama nedidelis kiekis.

Pakartotinai pavartojus kinetika nekinta.

Inkštų veiklos sutrikimas

Pacientų, sergančių sunkiu inkštų funkcijos sutrikimu, organizme nebuvo stebėta jokių ypatingų farmakokinetikos parametrų pokyčių (n=8, viena 25 mg dozė), tačiau pacientams, kurių inkštų funkcija smarkiai ar vidutiniškai sutrikusi, preparatą reikia skirti atsargiai, nes klinikinių duomenų apie jo taikymą šiems pacientams yra nedaug (žr. 4.2 skyrių).

Kepenų veiklos pažeidimas

Specialaus tyrimo metu, dalyvaujant kepenų ciroze sergantiems pacientams, kuriems buvo lengvas (*Child-Pugh* tipas A) ar vidutinio sunkumo (*Child-Pugh* tipas B) kepenų pažeidimas, agomelatino 25 mg ekspozicija gerokai padidėjo, atitinkamai 70 ir 140 kartų, palyginti su savanoriais, kurių kepenų funkcija buvo normali ir kurių amžius, svoris bei rūkymo įpročiai buvo panašūs (žr. 4.2, 4.3 ir 4.4 skyrius).

Senyvi žmonės

Farmakokinetikos tyrime, atliktame su senyvais pacientais (≥ 65 metų), nustatyta, kad, skyrus 25 mg Valdoxan dozę, AUC ir C_{max} vidurkiai buvo 4 kartus ir 13 kartų didesni ≥ 75 metų pacientams, palyginus su < 75 metų pacientais. Bendras pacientų, vartojusių 50 mg dozę, skaičius buvo per mažas, kad būtų galima daryti kokias nors išvadas. Senyviems pacientams dozės koreguoti nereikia.

Etninės grupės

Duomenų apie rasės įtaką agomelatino farmakokinetikai nėra.

5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

Duodant dideles dozes pelėms, žiurkėms ir beždžionėms pastebėtas ramiamasis poveikis.

Duodant dozes nuo 125 mg/kg per parą graužikams, nustatytas didelis CYP2B ir vidutiniškai išreikštas CYP3A sužadinimas, o beždžionėms, duodant 375 mg/kg per parą CYP2B ir CYP3A indukcija buvo nedidelė. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimų duomenimis, tiriant graužikus ir beždžiones nepastebėta toksinio poveikio kepenims.

Vaikingų žiurkių organizme agomelatinas pereina per placentą ir patenka į vaisiaus organizmą.

Reprodukcijos tyrimų su žiurkėmis ir triušiais metu nenustatyta agomelatino poveikio vaisingumui, embriofetaliniam vystymuisi ir prenataliniam bei postnataliniam vystymuisi.

Atlikus seriją standartinių genotoksiškumo tyrimų *in vitro* ir *in vivo*, mutageninio ar klastogeninio agomelatino poveikio nenustatyta.

Kancerogeniškumo tyrimų metu nustatyta, kad duodant agomelatino dozę 110 kartų didesnę už terapinę, žiurkėms ir pelėms padažnėjo kepenų auglių atvejų. Kepenų augliai greičiausiai siejasi su specifinių graužikams fermentų indukcija. Esant didelei ekspozicijai (60 kartų didesnei, nei duodant terapines dozes) žiurkėms dažniau išsivystydavo gerybinės pieno liaukų fibroadenomoms, tačiau ne dažniau nei kontrolinėje grupėje.

Farmakologiniai saugumo tyrimai neparodė kokio nors agomelatino poveikio hERG (žmogaus su Ether à-go-go susijusio geno) srovei ar šunų Purkinje ląstelių veiklos potencialui. Agomelatiną leidžiant į pilvaplėvę iki 128 mg/kg pelėms ir žiurkėms, traukulius sukeliančio poveikio nenustatyta.

Nebuvo pastebėta jokio agomelatino poveikio gyvūnų jauniklių elgsenai, regėjimo ir reprodukcinėi funkcijoms. Pastebėtas nedidelis, nuo dozės nepriklausomas kūno svorio sumažėjimas, susijęs su

farmakologinėmis savybėmis, bei tam tikras nedidelis poveikis patinų reprodukciniam organams, nesant jokio žalingo poveikio su reprodukicinei veiklai.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Tabletės šerdis:

- Laktozės monohidratas
- Kukurūzų krakmolai
- Povidonas K 30
- Karboksietilkrakmolo A natrio druska
- Stearino rūgštis
- Magnio stearatas
- Koloidinis bevandenis silicio dioksidas

Plėvelė:

- Hipromeliozė
- Geltonasis geležies oksidas (E172)
- Glicerolis
- Makrogolis 6000
- Magnio stearatas
- Titano dioksidas (E171)

Spausdinimo rašale yra šelako, propilenglikolio ir indigotinas (E132).

6.2 Nesuderinamumas

Duomenys nebūtini.

6.3 Tinkamumo laikas

3 metai.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Šiam vaistiniam preparatui specialių laikymo sąlygų nereikia.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

Aliuminio/PVC lizdinės plokštelės, supakuotos į kartonines dėžutes (su kalendoriumi).

Pakuotėse yra 7, 14, 28, 42, 56, 84 ir 98 plėvele dengtos tabletės.

100 plėvele dengtų tablečių pakuotės, skirtos lignoninems.

Gali būti tiekiamos ne visų dydžių pakuotės.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti

Specialių reikalavimų atliekoms tvarkyti nėra.

7. REGISTRUOTOJAS

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Prancūzija

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/08/499/001-008

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2009 m. vasario mėn. 19 d.

Paskutinio perregistravimo data 2013 m. lapkričio mėn. 13 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

MMMM-mm

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklapyje
<http://www.ema.europa.eu>.