

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

Valdoxan 25 mg comprimate filmate

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Un comprimat filmat conține agomelatină 25 mg.

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare comprimat conține lactoză 61,8 mg (sub formă de monohidrat).

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Comprimat filmat.

Comprimate filmate ovale, cu lungime de 9,5 mm și lățime de 5,1 mm, de culoare galben-portocalie, cu sigla companiei imprimată în albastru, pe una din fețe.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Valdoxan este indicat în tratamentul episoadelor depresive majore la adulți.

4.2 Doze și mod de administrare

Doze

Doza recomandată este de 25 mg odată pe zi, administrată oral, seara la culcare.

Dacă după două săptămâni de tratament nu apare nici o ameliorare a simptomelor, doza poate fi crescută la 50 mg odată pe zi, adică două comprimate de 25 mg administrate împreună, seara la culcare.

Decizia de creștere a dozei trebuie să ia în considerare și riscul mai mare de creștere a transaminazelor. Orice creștere a dozei la 50 mg trebuie efectuată pe baza evaluării individuale a raportului beneficiu/risc pentru fiecare pacient și cu respectarea strictă a monitorizării funcției hepatice.

Trebuie efectuate teste pentru evaluarea funcției hepatice tuturor pacienților înainte de începerea tratamentului. Tratamentul nu trebuie inițiat dacă valorile transaminazelor depășesc de 3 ori limita superioară a valorilor normale (vezi pct. 4.3 și 4.4). Pe parcursul tratamentului, valorile transaminazelor trebuie monitorizate periodic, după aproximativ 3 săptămâni, 6 săptămâni (sfârșitul perioadei acute), 12 săptămâni și 24 săptămâni (sfârșitul perioadei de întreținere), iar apoi de câte ori este indicat din punct de vedere clinic (vezi și pct.4.4).Tratamentul trebuie întrerupt dacă valorile transaminazelor depășesc de 3 ori limita superioară a valorilor normale (vezi pct. 4.3 și 4.4). La creșterea dozei, trebuie efectuate din nou teste pentru evaluarea funcției hepatice, cu aceeași frecvență ca în cazul inițierii tratamentului.

Durata tratamentului

Pacienții cu depresie trebuie tratați o perioadă suficientă de cel puțin 6 luni, pentru a fi siguri de dispariția simptomelor.

Înlocuirea tratamentului cu un antidepresiv din clasa SSRI/SNRI cu agomelatină

Pacienții pot prezenta simptome de întrerupere după oprirea tratamentului cu un medicament antidepressiv din clasa SSRI/SNRI.

Pentru a evita acest lucru, trebuie consultat rezumatul caracteristicilor produsului al medicamentelor actuale din clasa SSRI/SNRI pentru informații privind întreruperea tratamentului. Tratamentul cu agomelatină poate fi început imediat, odată cu scăderea treptată a dozei de medicament din clasa SSRI/SNRI (vezi pct. 5.1).

Întreruperea tratamentului

Pentru a întrerupe tratamentul nu este necesară reducerea treptată a dozei.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Eficacitatea și siguranța agomelatinei (25–50 mg pe zi) au fost stabilite la pacienții vârstnici cu depresie (< 75 ani). Nu există efect confirmat la pacienții ≥ 75 ani. Prin urmare, agomelatina nu trebuie utilizată la pacienții din această grupă de vârstă (vezi pct. 4.4 și 5.1). Nu este necesară ajustarea dozei în corelație cu vârsta (vezi pct. 5.2).

Insuficiență renală

Nu s-au observat modificări semnificative ale parametrilor farmacocinetici ai agomelatinei la pacienții cu insuficiență renală severă. Cu toate acestea, sunt disponibile doar date clinice limitate privind utilizarea agomelatinei la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă și episoade depresive majore. Prin urmare, se recomandă precauție la prescrierea agomelatinei acestor pacienți.

Insuficiență hepatică

Agomelatina este contraindicată pacienților cu insuficiență hepatică (vezi pct. 4.3, 4.4 și 5.2).

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea agomelatinei la copii cu vârsta peste 2 ani pentru tratamentul episoadelor depresive majore nu au fost încă stabilite. Nu sunt disponibile date (vezi pct. 4.4).

Agomelatina nu este indicată la copiii nou-născuți până la vârsta de 2 ani pentru tratamentul episoadelor depresive majore.

Mod de administrare

Administrare orală.

Valdoxan comprimate filmate se poate administra cu sau fără alimente.

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Insuficiență hepatică (de exemplu ciroză sau boală hepatică activă) sau valori ale transaminazelor care depășesc de 3 ori limita superioară a valorilor normale (vezi pct.4.2 și 4.4).

Utilizarea concomitentă a inhibitorilor puternici de CYP1A2 (de exemplu fluvoxamină, ciprofloxacina) (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Monitorizarea funcției hepatice

La pacienții tratați cu agomelatină după punerea pe piață au fost raportate cazuri de afectare hepatică, inclusiv insuficiență hepatică (în mod excepțional, au fost raportate câteva cazuri cu rezultat letal sau de transplant hepatic la pacienții cu factori de risc pentru afectare hepatică), creșterea enzimelor hepatice cu mai mult de 10 ori peste limita superioară a valorilor normale, hepatită și icter (vezi pct. 4.8). Majoritatea cazurilor au apărut pe parcursul primei luni de tratament. Afectarea hepatică este predominant de tip hepatocelular cu valori crescute ale transaminazelor care revin de obicei la normal după întreruperea tratamentului cu agomelatină.

Se recomandă precauție înainte de începerea tratamentului și trebuie efectuată supravegherea atentă a tuturor pacienților pe parcursul tratamentului, în special dacă sunt prezenți factori de risc pentru afectare hepatică sau dacă se utilizează concomitent medicamente asociate cu riscul de afectare hepatică.

Înainte de începerea tratamentului

Tratamentul cu Valdoxan trebuie prescris numai după o evaluare atentă a beneficiilor și riscurilor pentru pacienții cu factori de risc pentru afectare hepatică, de exemplu:

- pacienți obezi/supraponderali/cu steatoză hepatică non-alcoolică, pacienți cu diabet zaharat,
- pacienți cu tulburare determinată de consumul de alcool etilic și/sau pacienți care consumă cantități excesive de alcool etilic

sau pacienți care sunt tratați concomitent cu medicamente asociate cu riscul de afectare hepatică.

Trebuie efectuate teste inițiale pentru evaluarea funcției hepatice tuturor pacienților, iar tratamentul nu trebuie inițiat la pacienții cu valori inițiale ale ALT și/sau AST > 3 ori limita superioară a valorilor normale (vezi pct. 4.3). Se recomandă precauție atunci când Valdoxan este administrat pacienților cu valori crescute ale transaminazelor înainte de tratament (> limita superioară a valorilor normale și ≤ de 3 ori limita superioară a valorilor normale).

● Frecvența testării funcției hepatice

- înainte de inițierea tratamentului

- și apoi:

- după aproximativ trei săptămâni
- după aproximativ șase săptămâni (sfârșitul perioadei acute)
- după aproximativ douăsprezece săptămâni și douăzeci și patru săptămâni (sfârșitul perioadei de întreținere)
- ulterior, de câte ori este indicat din punct de vedere clinic

- la creșterea dozei, trebuie efectuate din nou teste pentru evaluarea funcției hepatice, cu aceeași frecvență ca în cazul inițierii tratamentului.

Pentru fiecare pacient cu valori crescute ale transaminazelor trebuie repetată testarea funcției hepatice în decurs de 48 ore.

În timpul tratamentului

Tratamentul cu Valdoxan trebuie întrerupt imediat:

- dacă pacientul prezintă simptome sau semne care sugerează disfuncție hepatică (cum sunt urină hipercromă, scaune decolorate, icter cutanat/al conjunctivelor, durere la nivelul etajului abdominal superior drept, fatigabilitate nou-apărută susținută și inexplicabilă).
- dacă creșterea valorilor transaminazelor depășește de 3 ori limita superioară a valorilor normale.

Ulterior întreruperii tratamentului cu Valdoxan, testarea funcției hepatice trebuie repetată până când valorile transaminazelor revin la normal.

Utilizarea la copii și adolescenți

Valdoxan nu este recomandat pentru tratamentul depresiei la pacienții cu vârsta sub 18 ani deoarece siguranța și eficacitatea Valdoxan nu au fost stabilite la această grupă de vârstă. În studiile clinice la copii și adolescenți tratați cu alte antidepresive, comportamentul de tip suicidar (tentative de suicid și idei suicidare) și ostilitatea (predominant agresivitatea, comportamentul contrastant și furia) au fost observate mai frecvent comparativ cu cei la care s-a administrat placebo (vezi pct. 4.2).

Vârstnici

Efectul agomelatinei nu este confirmat pentru pacienții ≥ 75 ani, prin urmare, agomelatina nu trebuie utilizată de către pacienții din această grupă de vârstă (vezi și pct. 4.2 și 5.1).

Utilizarea la vârstnici cu demență

Valdoxan nu trebuie utilizat pentru tratamentul episoadelor depresive majore la pacienții vârstnici cu demență, deoarece siguranța și eficacitatea Valdoxan nu au fost stabilite la această categorie de pacienți.

Tulburarea bipolară/mania/hipomania

Valdoxan trebuie utilizat cu precauție la pacienții cu istoric de tulburare bipolară, manie sau hipomanie, iar tratamentul trebuie întrerupt dacă pacienții prezintă simptome maniacale (vezi pct. 4.8).

Suicidul/ideile suicidare

Depresia este asociată cu un risc crescut de idei suicidare, autovătămare și suicid (comportament suicidar). Riscul persistă până la ameliorarea semnificativă a simptomelor. Deoarece este posibil ca ameliorarea să nu se producă în primele săptămâni de tratament, pacienții trebuie supravegheați îndeaproape până la obținerea ameliorării. Experiența clinică a demonstrat că riscul de suicid poate crește în primele stadii ale însănătoșirii.

Pacienții cu antecedente de comportament suicidar sau cei care exprimă idei suicidare semnificative anterior începerii tratamentului sunt cunoscuți a avea un risc crescut de idei suicidare sau tentative de suicid, și trebuie monitorizați atent în timpul tratamentului. O meta-analiză a studiilor clinice controlate cu placebo, efectuate cu medicamente antidepressiv la pacienți adulți cu tulburări psihice a arătat un risc crescut de comportament suicidar la pacienții cu vârsta sub 25 ani tratați cu antidepressiv, comparativ cu cei tratați cu placebo.

Supravegherea atentă a pacienților, și în special a celor cu risc crescut, trebuie să însoțească tratamentul mai ales la începutul acestuia și după fiecare modificare a dozelor. Pacienții (și persoanele care îi îngrijesc) trebuie atenționați despre necesitatea urmării oricărei agravări a stării clinice, a comportamentului suicidar sau ideilor suicidare și a oricărei modificări neobișnuite de comportament, și sfătuiți să solicite imediat ajutor medical dacă apar aceste simptome.

Asocierea cu inhibitori CYP1A2 (vezi pct.4.3 și 4.5)

Se recomandă precauție la prescrierea Valdoxan în asociere cu inhibitori moderați de CYP1A2 (cum ar fi propranolol, enoxacină) deoarece poate crește expunerea agomelatinei.

Intoleranța la lactoză

Valdoxan conține lactoză. Pacienții cu probleme ereditare rare de intoleranță la galactoză, deficit total de lactază sau sindrom de malabsorbție la glucoză-galactoză nu trebuie să utilizeze acest medicament.

Natriemia

Valdoxan conține mai puțin de 1 mmol sodiu (23 mg) pentru un comprimat, adică practic "nu conține sodiu".

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni care pot afecta agomelatina

Agomelatina este metabolizată în principal de către citocromul P450 1A2 (CYP1A2) (90%) și de către CYP2C9/19 (10%). Medicamentele care interacționează cu aceste izoenzime pot crește sau scădea biodisponibilitatea agomelatinei.

Fluvoxamina, un inhibitor puternic al CYP1A2 și inhibitor moderat al CYP2C9, inhibă semnificativ metabolismul agomelatinei ducând la o creștere de 60 ori (pe o scară între 12-412) a expunerii la agomelatina.

Prin urmare, administrarea concomitentă de Valdoxan și inhibitori puternici de CYP1A2 (cum sunt fluvoxamina și ciprofloxacina) este contraindicată.

Administrarea concomitentă a agomelatinei cu estrogeni (inhibitori moderați ai CYP1A2) duce la o creștere de câteva ori a expunerii la agomelatină. Deși nu a existat nici un semnal de alarmă specific la cei 800 pacienți tratați concomitent cu estrogeni, se recomandă precauție la prescrierea concomitentă de agomelatină și alți inhibitori moderați ai CYP1A2 (cum sunt propranolol, enoxacină), până la apariția unor date suplimentare (vezi pct.4.4).

Rifampicina, un inductor al tuturor celor trei citocromi implicați în metabolizarea agomelatinei, poate scădea biodisponibilitatea agomelatinei.

Fumatul induce citocromul CYP1A2 și s-a demonstrat că scade biodisponibilitatea agomelatinei, în special la fumătorii înrăiți (≥ 15 țigări/zi) (vezi pct. 5.2).

Efectul potențial al agomelatinei asupra altor medicamente

In vivo, agomelatina nu induce izoenzimele CYP450. Agomelatina nu inhibă CYP1A2 *in vivo* și nici celelalte izoenzime ale CYP450 *in vitro*. Prin urmare, agomelatina nu va modifica expunerea la medicamentele metabolizate de către CYP450.

Alte medicamente

Pe parcursul studiilor clinice de fază I nu s-au evidențiat interacțiuni farmacocinetice sau farmacodinamice cu medicamente care ar putea fi administrate în asociere cu Valdoxan, la populația țintă: benzodiazepine, litiu, paroxetină, fluconazol și teofilină.

Alcool etilic

Nu se recomandă consumul de alcool etilic în timpul tratamentului cu agomelatină.

Terapia electroconvulsivantă (TEC)

Nu sunt disponibile date cu privire la utilizarea concomitentă de agomelatină și TEC. Studiile la animale nu au demonstrat proprietăți proconvulsivante (vezi pct. 5.3). Prin urmare, consecințele clinice ale tratamentului TEC administrat concomitent cu agomelatina sunt considerate puțin probabile.

Copii și adolescenți

Au fost efectuate studii privind interacțiunile numai la adulți.

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Sarcina

Datele provenite din utilizarea agomelatinei la femeile gravide sunt inexistente sau limitate (mai puțin de 300 de rezultate obținute din sarcini). Studiile la animale nu au evidențiat efecte dăunătoare directe sau indirecte asupra sarcinii, dezvoltării embrionare/fetale, nașterii sau dezvoltării post-natale (vezi pct. 5.3). Ca măsură de precauție, este de preferat să se evite utilizarea Valdoxan în timpul sarcinii.

Alăptarea

Nu se cunoaște dacă agomelatina/metaboliții acesteia se excretă în laptele matern. Datele farmacodinamice/toxicologice la animale au evidențiat excreția agomelatinei/metaboliților acesteia în lapte (vezi pct. 5.3). Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari. Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la tratamentul cu Valdoxan având în vedere beneficiul alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

Studiile privind reproducerea la șobolan și iepure nu au evidențiat efecte ale agomelatinei asupra fertilității (vezi pct. 5.3).

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

Agomelatina are influență mică asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje. Având în vedere că amețelile și somnolența reprezintă reacții adverse frecvente, pacienții trebuie atenționați în privința capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

În general, reacțiile adverse au fost ușoare sau moderate și au apărut în primele două săptămâni de tratament. Cele mai frecvente reacții adverse au fost cefaleea, greața și amețelile. Aceste reacții adverse au fost de regulă tranzitorii și, în general, nu au necesitat întreruperea tratamentului.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul de mai jos prezintă reacțiile adverse observate în studiile clinice controlate cu placebo și în studiile cu control activ.

Reacțiile adverse sunt prezentate mai jos, utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$); frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). Frecvența nu a fost corectată pentru placebo.

Clasificare pe aparate, sisteme și organe	Frecvență	Termen utilizat
Tulburări psihice	Frecvente	Anxietate
		Vise neobișnuite*
	Mai puțin frecvente	Idei suicidare sau comportament suicidar (vezi pct. 4.4)
		Agitație și simptome asociate* (cum sunt iritabilitatea și neliniștea)
		Agresivitate*
		Coșmaruri*
		Manie/hipomanie* Aceste simptome pot fi cauzate de asemenea și de afecțiuni subiacente (vezi pct. 4.4).
Stare confuzională*		
Rare	Halucinații*	
Tulburări ale sistemului nervos	Foarte frecvente	Cefalee
	Frecvente	Amețeli
		Somnolență
		Insomnie
	Mai puțin frecvente	Migrene
		Parestezii
		Sindromul picioarelor neliniștite*
Rare	Acatizie	
Tulburări oculare	Mai puțin frecvente	Tulburări de vedere
Tulburări acustice și vestibulare	Mai puțin frecvente	Tinitus*
Tulburări gastro-intestinale	Frecvente	Greață

		Diaree
		Constipație
		Dureri abdominale
		Vărsături*
Tulburări hepatobiliare	Frecvente	Valori crescute ale ALT și/sau AST (în studiile clinice, au fost observate creșteri >3 ori limita superioară a valorilor normale pentru ALT și/sau AST la 1,2% dintre pacienții cu agomelatină 25 mg pe zi și la 2,6% dintre pacienții cu agomelatină 50 mg pe zi comparativ cu 0,5% pentru placebo).
	Mai puțin frecvente	Valori crescute ale gamma-glutamilttransferazei* (GGT) (>3 ori limita superioară a valorilor normale)
	Rare	Hepatită Valori crescute ale fosfatazei alcaline* (>3 ori limita superioară a valorilor normale) Insuficiență hepatică*(1) Icter*
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Mai puțin frecvente	Eczeme Hiperhidroză Prurit* Urticarie*
	Rare	Eruptions eritematoase Edem facial și angioedem*
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv	Frecvente	Dureri lombare
	Mai puțin frecvente	Mialgie*
Tulburări renale și ale căilor urinare	Rare	Retenție urinară*
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Frecvente	Fatigabilitate
Investigații diagnostice	Frecvente	Creștere a greutateii corporale*
	Mai puțin frecvente	Scădere a greutateii corporale*

*Frecvența calculată din studii clinice pentru reacțiile adverse semnalate în urma raportării spontane
(1) În mod excepțional, au fost raportate câteva cazuri cu rezultat letal sau de transplant hepatic la pacienții cu factori de risc hepatici.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Este importantă raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul sistemului național de raportare, ale cărui detalii sunt publicate pe web-site-ul Agenției Naționale a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România <http://www.anm.ro>
Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România
Str. Aviator Sănătescu nr. 48, sector 1
București 011478- RO
Tel: + 4 0757 117 259
Fax: +4 0213 163 497
e-mail: adr@anm.ro

4.9 Supradozaj

Simptome

Datele privind supradozajul cu agomelatină sunt limitate. Experiența privind supradozajul cu agomelatină a evidențiat că au fost raportate epigastralgi, somnolență, fatigabilitate, agitație, anxietate, stare de tensiune, amețeli, cianoză sau stare de indispoziție.

O persoană care a ingerat agomelatină 2.450 mg s-a recuperat spontan, fără modificări cardiovasculare și biologice.

Abordare terapeutică

Nu se cunoaște niciun antidot specific pentru agomelatină. Abordarea supradozajului constă în tratarea simptomelor clinice și supravegherea de rutină. Se recomandă monitorizarea pacientului într-o secție de specialitate.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Psihoanaleptice, alte antidepresive. Cod ATC: N06AX22.

Mecanism de acțiune

Agomelatina este un agonist melatoninergic (receptorii MT₁ și MT₂) și un antagonist al receptorilor 5-HT_{2C}. Studiile de afinitate indică faptul că agomelatina nu are niciun efect asupra recaptării de monoamine și nicio afinitate față de receptorii alfa și beta adrenergici, histaminergici, colinergici, dopaminergici și ai benzodiazepinelor.

Agomelatina resincronizează ritmul circadian la modelele animale care prezintă afectarea ritmului circadian.

Agomelatina intensifică eliberarea dopaminei și noradrenalinei în cortexul frontal și nu influențează concentrațiile extracelulare de serotonină.

Efecte farmacodinamice

Agomelatina a demonstrat un efect de tip antidepresiv la modelele animale de depresie (testul de neajutorare învățată, testul de disperare, testul de stres cronic ușor), precum și la modelele cu ritm circadian desincronizat și la cele legate de stres și anxietate.

La om, agomelatina are proprietăți pozitive asupra schimbării fazelor; induce o fază avansată de somn, favorizează scăderea temperaturii corporale și secreția de melatonină.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța agomelatinei în cazul episoadelor depresive majore au fost studiate în cadrul unui program clinic care a inclus 7900 pacienți tratați cu agomelatină.

S-au efectuat 10 studii clinice, controlate placebo, pentru a investiga eficacitatea pe termen scurt a agomelatinei în tulburările depresive majore la adulți, cu doze fixe și/sau cu creșterea treptată a dozelor. La sfârșitul tratamentului (peste 6 sau 8 săptămâni), s-a demonstrat eficacitatea semnificativă a agomelatinei 25-50 mg în 6 dintre cele 10 studii pe termen scurt, dublu-orb, controlate placebo.

Obiectivul primar a fost modificarea scorului HAMD-17 față de momentul inițial. În 2 dintre studii, agomelatina nu a reușit să se diferențieze de placebo, dar paroxetina sau fluoxetina, comparatorii activi, au demonstrat sensibilitatea analizei. Agomelatina nu a fost comparată direct cu paroxetina și fluoxetina deoarece acești comparatori au fost adăugați pentru a se asigura sensibilitatea analizei studiilor. În alte 2 studii nu s-a putut trage nici o concluzie, deoarece comparatorii activi, paroxetina sau fluoxetina, nu au reușit să se diferențieze de placebo. Cu toate acestea, în studiile respective, nu a fost permisă creșterea dozei inițiale de agomelatină, paroxetină sau fluoxetină, chiar dacă răspunsul la tratament nu a fost corespunzător.

De asemenea, eficacitatea a fost observată la pacienți cu depresie mai severă (HAM-D inițial ≥ 25) în toate studiile controlate placebo pozitive.

Din punct de vedere statistic, rata de răspuns a fost semnificativ mai mare pentru agomelatină comparativ cu placebo.

Superioritatea (2 studii) sau non-inferioritatea (4 studii) față de SSRI/SNRI (sertralina, escitalopram, fluoxetina, venlafaxina sau duloxetina) a fost demonstrată în 6 dintre cele 7 studii de eficacitate, la grupe heterogene de pacienți adulți cu depresie. Efectul antidepresiv a fost evaluat cu ajutorul scorului HAMD-17, atât ca obiectiv primar cât și secundar.

Menținerea eficacității antidepresive a fost demonstrată într-un studiu de prevenire a recăderii.

Pacienții dintr-un studiu clinic deschis cu agomelatină 25-50 mg o dată pe zi, care au răspuns după 8/10 săptămâni de tratament acut, au fost randomizați fie pentru tratament cu agomelatină 25-50 mg o dată pe zi, fie pentru tratament cu placebo, pentru următoarele 6 luni. Agomelatina 25-50 mg o dată pe zi a demonstrat o superioritate semnificativă statistic față de placebo ($p=0,0001$) în ceea ce privește criteriul principal de evaluare, prevenirea reapariției depresiei măsurată ca intervalul de timp până la reapariția bolii. În acest studiu clinic dublu-orb, incidența reapariției bolii pe parcursul celor 6 luni de urmărire a fost de 22% pentru agomelatină și de 47% pentru placebo.

La voluntarii sănătoși, agomelatina nu influențează vigilența diurnă sau memoria. La pacienții cu depresie, tratamentul cu agomelatină 25 mg a crescut somnul cu unde lente fără modificarea cantității de somn REM (Rapid Eye Movement) sau a latenței REM. De asemenea, agomelatina 25 mg a redus timpul până la instalarea somnului și atingerea frecvenței cardiace minime. Conform aprecierii pacienților, instalarea somnului și calitatea acestuia au fost îmbunătățite semnificativ din prima săptămână de tratament, fără alterarea capacităților diurne.

Într-un studiu comparativ specific care a evaluat disfuncția sexuală la pacienții depresivi aflați în remisiune, s-a înregistrat o tendință numerică (nesemnificativă statistic) către mai puține disfuncții sexuale emergente pentru agomelatină comparativ cu venlafaxina, conform evaluării pe scala Sex Effects Scale (SEXFX) pentru excitare și orgasm. Analiza combinată a studiilor care au folosit scala Arizona Sexual Experience (ASEX) a arătat că agomelatina nu a fost asociată cu disfuncții sexuale. La voluntarii sănătoși, agomelatina a păstrat funcția sexuală comparativ cu paroxetina.

În studiile clinice, agomelatina a avut efect neutru asupra frecvenței cardiace și tensiunii arteriale.

Într-un studiu de evaluare a simptomelor de întrerupere cu ajutorul listei Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS) efectuat la pacienții cu depresie în remisiune, agomelatina nu a indus sindromul de întrerupere după întreruperea bruscă a tratamentului.

Valdoxan nu induce dependență, conform măsurătorilor efectuate la voluntari sănătoși pe o scală analog vizuală specifică sau pe lista 49 a Addiction Research Center Inventory (ARCI).

Un studiu cu durata de 8 săptămâni, controlat placebo, efectuat cu agomelatină 25-50 mg pe zi la pacienți vârstnici cu depresie (≥ 65 ani, $N=222$, dintre care 151 cu agomelatină), a demonstrat o diferență semnificativă statistic de 2,67 puncte a scorului HAM-D total, rezultatul primar. Analiza ratei de răspuns a fost în favoarea agomelatinei. Nu s-a observat nicio îmbunătățire la pacienții foarte vârstnici (≥ 75 ani, $N=69$, dintre care 48 cu agomelatină). Tolerabilitatea agomelatinei la pacienții vârstnici a fost comparabilă cu cea observată la adulții mai tineri.

Un studiu cu durata de 3 săptămâni, controlat, specific, a fost efectuat la pacienți cu tulburare depresivă majoră insuficient ameliorată în urma tratamentului cu paroxetina (un SSRI) sau venlafaxina (un SNRI). Atunci când aceste antidepresive au fost înlocuite cu agomelatină, au apărut simptome de întrerupere după oprirea tratamentului cu SSRI sau SNRI, atât în cazul întreruperii bruște cât și în cazul scăderii treptate a tratamentului anterior. Aceste simptome de întrerupere pot fi confundate cu absența efectului terapeutic precoce al agomelatinei.

Procentul pacienților care au avut cel puțin un simptom de întrerupere la o săptămână după oprirea tratamentului cu SSRI/SNRI a fost mai mic în grupul cu perioadă lungă de scădere a dozei (întreruperea treptată a SSRI/SNRI anterior în decurs de 2 săptămâni) decât în grupul cu perioadă scurtă de scădere a dozei (întreruperea treptată a SSRI/SNRI anterior în decurs de 1 săptămână) și în grupul cu substituție bruscă (întrerupere bruscă a tratamentului): 56,1%, 62,6% și, respectiv, 79,8%.

Copii și adolescenți

Agenția Europeană a Medicamentului a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu agomelatină la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul episoadelor depresive majore (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Absorbție și biodisponibilitate

Agomelatina este rapid și bine absorbită ($\geq 80\%$) după administrare orală. Biodisponibilitatea absolută este mică ($< 5\%$ la doze terapeutice orale), iar variabilitatea interindividuală este semnificativă.

Biodisponibilitatea este mai mare la femei decât la bărbați. Biodisponibilitatea crește la administrarea de contraceptive orale și scade la fumat.

Concentrația plasmatică maximă este atinsă în 1-2 ore de la administrare.

În intervalul dozelor terapeutice, expunerea sistemică la agomelatină crește proporțional cu doza. La doze mai mari apare o saturare a efectului de prim pasaj hepatic.

Ingestia de alimente (alimente standard sau alimente bogate în grăsimi) nu modifică biodisponibilitatea sau rata absorbției. Variabilitatea crește cu consumul de alimente bogate în grăsimi.

Distribuție

Volumul de distribuție la starea de echilibru este de aproximativ 35 l; legarea de proteinele plasmatică este de 95% indiferent de concentrație și nu se modifică cu vârsta sau la pacienții cu insuficiență renală, însă fracția liberă este dublă la pacienții cu insuficiență hepatică.

Metabolizare

După administrare orală, agomelatina este metabolizată rapid în principal de către citocromul hepatic CYP1A2; izoenzimele CYP2C9 și CYP2C19 au o contribuție minoră în metabolizare.

Principali metaboliti, agomelatina hidroxilată și demetilată, nu sunt activi și sunt rapid conjugați și eliminați prin urină.

Eliminare

Eliminarea este rapidă; timpul de înjumătățire plasmatică mediu este între 1 și 2 ore, iar clearance-ul este crescut (aproximativ 1100 ml/min) și esențial metabolic.

Excreția se face în principal pe calea urinară (80%) sub formă de metaboliti, în timp ce excreția urinară a compusului nemodificat este neglijabilă.

Cinetica nu se modifică după administrare repetată.

Insuficiență renală

Nu s-au observat modificări semnificative ale parametrilor farmacocinetici la pacienții cu insuficiență renală severă (n=8, doză unică de 25 mg), dar se recomandă precauție la pacienții cu insuficiență renală moderată sau severă deoarece la această grupă de pacienți datele clinice disponibile sunt limitate (vezi pct.4.2).

Insuficiență hepatică

Într-un studiu specific efectuat la pacienți cirofici cu insuficiență hepatică cronică ușoară (Child-Pugh tip A) sau moderată (Child-Pugh tip B), expunerea la agomelatină 25 mg a fost semnificativ crescută (de 70 ori și, respectiv, de 140 ori) comparativ cu voluntarii-pereche (ca vârstă, greutate, obiceiul de a fuma) cu funcție hepatică normală (vezi pct.4.2, 4.3 și 4.4).

Vârșnici

Într-un studiu de farmacocinetică efectuat la pacienți vârstnici (≥ 65 ani) s-a demonstrat că, la doza de 25 mg, ASC medie și C_{max} medie au fost de aproximativ 4 ori și, respectiv, 13 ori mai mari pentru pacienții cu vârsta ≥ 75 ani, comparativ cu pacienții cu vârsta < 75 ani. Numărul total al pacienților care au primit doza de 50 mg a fost prea mic pentru a putea trage o concluzie. Nu este necesară ajustarea dozei la pacienții vârstnici.

Grupe etnice

Nu există date privind influența rasei asupra farmacocineticii agomelatinei.

5.3 Date preclinice de siguranță

Efectele sedative au fost observate la șoareci, șobolani și maimuțe, după administrare unică și repetată în doze mari.

La rozătoare s-a observat o inducție marcată a CYP2B și o inducție moderată a CYP1A și CYP3A începând de la 125 mg/kg și zi, în timp ce la maimuțe inducția a fost mai ușoară pentru CYP2B și CYP3A la 375 mg/kg și zi. În studiile de toxicitate după doză repetată nu s-a evidențiat hepatotoxicitate la rozătoare și maimuțe.

Agomelatina traversează placentă și se regăsește la fetele femelelor de șobolani gestante.

Studiile privind funcția de reproducere la șobolani și iepuri nu au demonstrat niciun efect al agomelatinei asupra fertilității, dezvoltării embrio-fetale și dezvoltării pre- și post-natale.

O serie de evaluări standard *in vivo* și *in vitro* privind genotoxicitatea au evidențiat lipsa potențialului mutagen sau clastogen al agomelatinei.

În studiile de carcinogenitate, agomelatina a indus o creștere a incidenței tumorilor hepatice la șobolan și la șoarece, la o doză de cel puțin 110 ori mai mare decât doza terapeutică la om. Tumorile hepatice sunt, cel mai probabil, legate de inducția enzimatică specifică a rozătoarelor. Frecvența fibroadenoamelor mamare benigne observate la șobolani a crescut odată cu creșterea epunerii (de 60 ori față de expunerea la doză terapeutică), dar s-a menținut la nivelul celei din grupul de control.

Studiile farmacologice de siguranță au demonstrat absența efectelor agomelatinei asupra curentului hERG (human Ether à-go-go Related Gene) sau a potențialului de acțiune al celulelor Purkinje la câine. Agomelatina nu a demonstrat proprietăți proconvulsivante la doze intraperitoneale de până la 128 mg/kg la șoareci și șobolani.

Nu s-au observat efecte ale agomelatinei asupra performanțelor comportamentale, a funcției vizuale și de reproducere la animalele tinere. S-au înregistrat scăderi ușoare ale greutatei corporale independente de doză, corelate cu proprietățile farmacologice și unele efecte minore asupra aparatului reproducător la masculi, fără afectarea performanțelor de reproducere.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Nucleu

Lactoză monohidrat

Amidon de porumb

Povidonă K 30 (K30)

Amidonglicolat de sodiu tip A

Acid stearic

Stearat de magneziu

Dioxid de siliciu coloidal anhidru

Film

Hipromeloză
Oxid galben de fer (E172)
Glicerol
Macrogol (6000)
Stearat de magneziu
Dioxid de titan (E171)

Cerneală de inscripționare care conține șelac, propilenglicol și lac de aluminiu-indigo carmin (E132).

6.2 Incompatibilități

Nu este cazul.

6.3 Perioada de valabilitate

3 ani

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

Acest medicament nu necesită condiții speciale de păstrare.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Blistere din Al/PVC ambalate în cutii de carton.

Cutii cu blistere tip calendar conținând 14, 28, 56, 84 și 98 comprimate filmate.

Cutii cu blistere tip calendar conținând 100 comprimate filmate pentru uz spitalicesc.

Este posibil ca nu toate mărimile de ambalaj să fie comercializate.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor

Fără cerințe speciale la eliminare.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Franța

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 19 Februarie 2009

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 12 decembrie 2018

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

05/2020

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu/>.