

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι

ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

1 ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

Valdoxan 25 mg επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία

2 ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο περιέχει 25 mg αγομελατίνης.

Έκδοχο: μονοϋδρική λακτόζη 61,84 mg.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3 ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο [δισκίο].

Πορτοκαλοκίτρινο, επίμηκες, επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο, με μπλε εκτύπωση του λογότυπου της εταιρείας στη μία πλευρά.

4 ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Θεραπευτική αγωγή των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δόση είναι 25 mg μία φορά την ημέρα, χορηγούμενη από το στόμα, πριν τη βραδινή κατάκλιση.

Μετά από δύο εβδομάδες αγωγής, εάν δε σημειωθεί βελτίωση των συμπτωμάτων, η δόση μπορεί να αυξηθεί σε 50 mg μία φορά την ημέρα, δηλαδή δύο δισκία των 25 mg, που θα λαμβάνονται μαζί πριν τη βραδινή κατάκλιση.

Δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να γίνονται σε όλους τους ασθενείς: κατά την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια περιοδικά, μετά από περίπου έξι εβδομάδες (λήξη της οξείας φάσης), μετά από περίπου δώδεκα και εικοσιτέσσερις εβδομάδες (λήξη της φάσης συντήρησης) και από εκεί και στο εξής όποτε ενδείκνυται κλινικά (βλέπε παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς με κατάθλιψη θα πρέπει να ακολουθούν αγωγή για επαρκές χρονικό διάστημα τουλάχιστον 6 μηνών, ώστε να διασφαλίζεται ότι έχουν εξλειφθεί τα συμπτώματα.

Τα δισκία Valdoxan μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

Παιδιά και έφηβοι:

Το Valdoxan δε συνιστάται για χρήση σε παιδιά και εφήβους κάτω των 18 ετών, λόγω έλλειψης στοιχείων για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ηλικιωμένοι ασθενείς:

Δεν έχει αποδειχτεί με σαφήνεια η αποτελεσματικότητα στους ηλικιωμένους (≥ 65 ετών).

Περιορισμένα μόνο κλινικά στοιχεία είναι διαθέσιμα για τη χρήση του Valdoxan σε ηλικιωμένους ασθενείς ≥ 65 ετών με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια. Επομένως, η χορήγηση Valdoxan σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται με προσοχή (βλέπε παράγραφο 4.4).

Ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία:

Δεν έχει παρατηρηθεί σχετική μεταβολή των φαρμακοκινητικών παραμέτρων της αγομελατίνης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία. Εντούτοις, περιορισμένα μόνο κλινικά στοιχεία για τη χρήση του Valdoxan σε καταθλιπτικούς ασθενείς με σοβαρή ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία με μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια είναι διαθέσιμα. Επομένως, η χορήγηση Valdoxan σε αυτούς τους ασθενείς θα πρέπει να γίνεται με προσοχή.

Ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία:

Το Valdoxan αντενδείκνυται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία (βλέπε παραγράφους 4.3, 4.4 και 5.2).

Διακοπή της αγωγής:

Δεν απαιτείται βαθμιαία μείωση της δόσης κατά τη διακοπή της αγωγής.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα.

Ηπατική δυσλειτουργία (δηλαδή κίρρωση ή ενεργή ηπατική νόσος) (βλέπε παραγράφους 4.2 και 4.4). Ταυτόχρονη χρήση ισχυρών αναστολέων του CYP1A2 (π.χ. φλουβοξαμίνη, σιπροφλοξασίνη) (βλέπε παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Χρήση σε παιδιά και εφήβους:

Το Valdoxan δε συνιστάται για τη θεραπευτική αγωγή της κατάθλιψης σε ασθενείς κάτω των 18 ετών, εφόσον δεν έχει αποδειχτεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Valdoxan σε αυτή την ηλικιακή ομάδα. Σε κλινικές δοκιμές σε παιδιά και εφήβους που ακολούθησαν αγωγή με άλλα αντικαταθλιπτικά, παρατηρήθηκε συχνότερα αυτοκτονική συμπεριφορά (απόπειρα αυτοκτονίας και αυτοκτονικές σκέψεις) και εχθρότητα (κυρίως επιθετικότητα, αντιδραστική συμπεριφορά και οργή) συγκριτικά με όσους έλαβαν εικονικό φάρμακο.

Χρήση σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια:

Το Valdoxan δε θα πρέπει να χρησιμοποιείται για τη θεραπευτική αγωγή μείζονων καταθλιπτικών επεισοδίων σε ηλικιωμένους ασθενείς με άνοια, εφόσον δεν έχει αποδειχτεί η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Valdoxan σε αυτούς τους ασθενείς.

Μανία / Υπομανία:

Το Valdoxan θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό μανίας ή υπομανίας και θα πρέπει να διακόπτεται εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει συμπτώματα μανίας.

Αυτοκτονία/αυτοκτονικές σκέψεις:

Η κατάθλιψη συνδέεται με αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων, αυτοκαταστροφής και αυτοκτονίας (αυτοκτονικά επεισόδια). Ο κίνδυνος αυτός επιμένει έως ότου επέλθει σημαντική ύφεση. Επειδή η βελτίωση μπορεί να μην εκδηλωθεί κατά τις πρώτες εβδομάδες αγωγής ή και αργότερα, οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά μέχρις ότου σημειωθεί αυτή η βελτίωση. Σύμφωνα με τη γενική κλινική εμπειρία, ο κίνδυνος αυτοκτονίας μπορεί να αυξηθεί κατά τα πρώτα στάδια της ανάρρωσης.

Είναι γνωστό ότι οι ασθενείς με ιστορικό αυτοκτονικών επεισοδίων ή εκείνοι που εκδηλώνουν σημαντικό βαθμό αυτοκτονικού ιδεασμού πριν την έναρξη της αγωγής αντιμετωπίζουν μεγαλύτερο κίνδυνο αυτοκτονικών σκέψεων ή απόπειρας αυτοκτονίας και θα πρέπει να τυγχάνουν προσεκτικής παρακολούθησης κατά τη διάρκεια της αγωγής. Μια μετα-ανάλυση ελεγχόμενων με εικονικό φάρμακο κλινικών δοκιμών με αντικαταθλιπτικά σε ενήλικες ασθενείς με ψυχιατρικές διαταραχές έδειξε αυξημένο κίνδυνο αυτοκτονικής συμπεριφοράς με αντικαταθλιπτικά, συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο, σε ασθενείς κάτω των 25 ετών.

Στενή επίβλεψη των ασθενών και ιδιαίτερα των ασθενών υψηλού κινδύνου θα πρέπει να συνοδεύει την αγωγή, κυρίως κατά τα πρώτα στάδια της αγωγής και μετά από κάθε τροποποίηση της δόσης. Οι ασθενείς (και οι περιθάλποντες αυτούς) θα πρέπει να είναι σε επαγρύπνηση για την αναγκαιότητα

παρακολούθησης κάθε κλινικής επιδείνωσης, αυτοκτονικής συμπεριφοράς ή σκέψεων και ασυνήθιστων μεταβολών της συμπεριφοράς και να αναζητούν άμεσα ιατρική συμβουλή εάν εκδηλωθούν τέτοιου είδους συμπτώματα.

Συνδυασμός με αναστολείς του CYP1A2 (βλέπε παραγράφους 4.3 και 4.5)

Ο συνδυασμός με ισχυρούς αναστολείς του CYP1A2 αντενδείκνυται. Προσοχή θα πρέπει να δίδεται όταν το Valdoxan συνταγογραφείται με μέτριους αναστολείς του CYP1A2 (π.χ. προπρανολόλη, γρεπαφλοξασίνη, ενοξασίνη) γιατί μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση στην αγομελατίνη.

Αυξημένες τρανσαμινάσες του ορού:

Σε κλινικές μελέτες, έχουν παρατηρηθεί αυξήσεις των τρανσαμινάσων του ορού (>3 φορές από το ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους), σε ασθενείς που λαμβάνουν Valdoxan και ιδιαίτερα τη δόση των 50 mg (βλέπε παράγραφο 4.8). Όταν το Valdoxan διακοπτόταν σε αυτούς τους ασθενείς, οι τρανσαμινάσες του ορού επανέρχονταν συνήθως στα φυσιολογικά επίπεδα. Δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να γίνονται σε όλους τους ασθενείς: κατά την έναρξη της αγωγής και στη συνέχεια περιοδικά, μετά από περίπου έξι εβδομάδες (λήξη της οξείας φάσης), μετά από περίπου δώδεκα και εικοσιτέσσερις εβδομάδες (λήξη της φάσης συντήρησης) και από εκεί και στο εξής όποτε ενδείκνυται κλινικά. Κάθε ασθενής που παρουσιάζει αυξημένες τρανσαμινάσες του ορού θα πρέπει να επαναλαμβάνει τις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας εντός 48 ωρών. Η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται εάν η αύξηση των τρανσαμινάσων του ορού υπερβαίνει κατά 3X το ανώτατο φυσιολογικό όριο και οι δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να πραγματοποιούνται τακτικά μέχρι την αποκατάσταση των τρανσαμινάσων του ορού σε φυσιολογικά επίπεδα. Εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει συμπτώματα που υποδηλώνουν ηπατική δυσλειτουργία, πρέπει να πραγματοποιηθούν δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας. Η απόφαση εάν ο ασθενής θα συνεχίσει την αγωγή με Valdoxan θα πρέπει να καθοδηγείται από την κλινική κρίση, εν αναμονή της αξιολόγησης των εργαστηριακών εξετάσεων. Εάν παρατηρηθεί ίκτερος, η αγωγή θα πρέπει να διακόπτεται. Απαιτείται προσοχή όταν το Valdoxan χορηγείται σε ασθενείς που καταναλώνουν μεγάλη ποσότητα οινοπνεύματος ή ακολουθούν αγωγή με φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με κίνδυνο ηπατικής βλάβης.

Δυσανεξία στη λακτόζη:

Το Valdoxan περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσασπορρόφηση γλυκόζης-γαλακτόζης δεν πρέπει να παίρνουν αυτό το φάρμακο.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Πιθανές αλληλεπιδράσεις που επηρεάζουν την αγομελατίνη:

Η αγομελατίνη μεταβολίζεται κυρίως από το κυτόχρωμα P450 1A2 (CYP1A2) (90%) και το CYP2C9/19 (10%). Τα φαρμακευτικά προϊόντα που αλληλεπιδρούν με αυτά τα ισοένζυμα μπορεί να μειώσουν ή να αυξήσουν τη βιοδιαθεσιμότητα της αγομελατίνης.

Η φλουβοξαμίνη, ένας ισχυρός αναστολέας του CYP1A2 και μέτριος αναστολέας του CYP2C9, αναστέλλει σημαντικά το μεταβολισμό της αγομελατίνης, με αποτέλεσμα αύξηση της έκθεσης στην αγομελατίνη κατά 60 φορές (εύρος 12-412).

Συνεπώς, αντενδείκνυται η συγχορήγηση του Valdoxan με ισχυρούς αναστολείς του CYP1A2 (π.χ. φλουβοξαμίνη, σιπροφλοξασίνη).

Ο συνδυασμός της αγομελατίνης με οιστρογόνα (μέτριοι αναστολείς του CYP1A2) έχει ως αποτέλεσμα αυξημένη έκθεση στην αγομελατίνη κατά αρκετές φορές. Παρόλο που δεν υπήρξε κάποιο ειδικό σήμα για την ασφάλεια σε 800 ασθενείς που ελάμβαναν αγωγή σε συνδυασμό με οιστρογόνα, θα πρέπει να επιδεικνύεται προσοχή όταν η αγομελατίνη συνταγογραφείται με άλλους μέτριους αναστολείς του CYP1A2 (π.χ. προπρανολόλη, γρεπαφλοξασίνη, ενοξασίνη) μέχρι να αποκτηθεί περαιτέρω εμπειρία (βλ. παράγραφο 4.4).

Δυνατότητα της αγομελατίνης να επηρεάζει άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:

In vivo, η αγομελατίνη δεν επάγει τα ισοένζυμα CYP450. Η αγομελατίνη δεν αναστέλλει ούτε το CYP1A2 *in vivo* ούτε το άλλο CYP450 *in vitro*. Επομένως, η αγομελατίνη δε μεταβάλλει την έκθεση σε φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται από το CYP 450.

Φαρμακευτικά προϊόντα που συνδέονται εκτεταμένα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος:

Η αγομελατίνη δε μεταβάλλει τις ελεύθερες συγκεντρώσεις φαρμακευτικών προϊόντων που συνδέονται εκτεταμένα με τις πρωτεΐνες του πλάσματος ή αντίστροφα.

Άλλα φαρμακευτικά προϊόντα:

Σε κλινικές δοκιμές φάσης I, δε βρέθηκαν στοιχεία που να αποδεικνύουν φαρμακοκινητική ή φαρμακοδυναμική αλληλεπίδραση με φαρμακευτικά προϊόντα που θα μπορούσαν να συνταγογραφηθούν ταυτόχρονα με το Valdoxan στον πληθυσμό στόχο: βενζοδιαζεπίνες, λίθιο, παροξετίνη, φλουκοναζόλη και θεοφυλλίνη.

Οινόπνευμα:

Δε συνιστάται ο συνδυασμός Valdoxan με οινόπνευμα.

Ηλεκτροσπασμοθεραπεία (ECT):

Δεν υπάρχει εμπειρία σχετικά με την ταυτόχρονη χρήση αγομελατίνης και ECT. Μελέτες σε ζώα δεν έδειξαν προσπασμωδικές ιδιότητες (βλέπε παράγραφο 5.3). Επομένως, θεωρούνται απίθανες οι κλινικές επιπτώσεις της ταυτόχρονης αγωγής με ECT και Valdoxan.

4.6 Κύηση και γαλουχία

Δε διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με έκθεση κατά την εγκυμοσύνη στην αγομελατίνη. Μελέτες σε ζώα δεν κατέδειξαν άμεσες ή έμμεσες επικίνδυνες επιπτώσεις στην εγκυμοσύνη, στην ανάπτυξη του εμβρύου, στον τοκετό ή στη μεταγεννητική ανάπτυξη (βλέπε παράγραφο 5.3). Η χορήγηση σε έγκυες γυναίκες πρέπει να πραγματοποιείται με ιδιαίτερη προσοχή.

Δεν είναι γνωστό εάν η αγομελατίνη απεκκρίνεται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Η αγομελατίνη ή οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο γάλα αρουραίων που είναι σε περίοδο γαλουχίας. Δεν έχουν αποδειχτεί οι εν δυνάμει επιδράσεις της αγομελατίνης στο βρέφος που θηλάζει. Εάν η αγωγή με Valdoxan θεωρείται απαραίτητη, πρέπει να διακόπτεται ο θηλασμός.

4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών

Δεν πραγματοποιήθηκαν μελέτες σχετικά με τις επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανών.

Εντούτοις, λαμβάνοντας υπ' όψη ότι η ζάλη και η υπνηλία είναι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες, οι ασθενείς θα πρέπει να προσέχουν όταν οδηγούν ή χειρίζονται μηχανές.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σε κλινικές δοκιμές, έχουν λάβει Valdoxan πάνω από 3.900 καταθλιπτικοί ασθενείς.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως ήπιες ή μέτριες και εκδηλώθηκαν κατά τις δύο πρώτες εβδομάδες αγωγής. Οι συνηθέστερες ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν ναυτία και ζάλη.

Αυτές οι ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν συνήθως παροδικές και δεν οδηγούσαν γενικά σε διακοπή της αγωγής.

Οι καταθλιπτικοί ασθενείς εκδηλώνουν μία σειρά συμπτωμάτων που συνδέονται με την ίδια τη νόσο. Είναι, επομένως, ορισμένες φορές, δύσκολο να διαπιστωθεί ποια συμπτώματα είναι αποτέλεσμα της ίδιας της νόσου και ποια είναι αποτέλεσμα της αγωγής με Valdoxan.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες αναφέρονται στη συνέχεια με βάση την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Οι συχνότητες δεν είναι προσαρμοσμένες ως προς το εικονικό φάρμακο.

Διαταραχές του νευρικού συστήματος:

Συχνές: κεφαλαλγία, ζάλη, υπνηλία, αϋπνία, ημικρανία

Όχι συχνές: παραισθησία

Οφθαλμικές διαταραχές:

Όχι συχνές: θαμπή όραση

Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος:

Συχνές: ναυτία, διάρροια, δυσκοιλιότητα, άλγος άνω κοιλιακής χώρας

Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού:

Συχνές: υπεριδρωσία

Όχι συχνές: έκζεμα

Σπάνιες: ερυθριματώδες εξάνθημα

Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού:

Συχνές: οσφυαλγία

Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης:

Συχνές: κόπωση

Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων:

Συχνές: αυξήσεις (>3 φορές από το ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους) των ALAT και/ ή ASAT (δηλ. 1,1% με την αγομελατίνη 25/50 mg έναντι 0,7% για το εικονικό φάρμακο).

Σπάνιες: ηπατίτιδα.

Ψυχιατρικές διαταραχές:

Συχνές: άγχος

Μη γνωστή συχνότητα: Αυτοκτονικές σκέψεις ή συμπεριφορά (βλέπε παράγραφο 4.4)

4.9 Υπερδοσολογία

Είναι περιορισμένη η εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία αγομελατίνης. Κατά την κλινική ανάπτυξη, υπήρξαν λίγες αναφορές υπερδοσολογίας αγομελατίνης, χορηγούμενης σε μονοθεραπεία (έως 450 mg) ή σε συνδυασμό (έως 525 mg) με άλλα ψυχοτρόπα φαρμακευτικά προϊόντα. Τα σημεία και συμπτώματα της υπερδοσολογίας ήταν περιορισμένα και περιλάμβαναν υπνηλία και επιγαστραλγία.

Δεν υπάρχουν γνωστά ειδικά αντιδότα για την αγομελατίνη. Η αντιμετώπιση της υπερδοσολογίας θα πρέπει να συνίσταται σε αγωγή των κλινικών συμπτωμάτων και έλεγχο ρουτίνας. Συνιστάται ιατρική παρακολούθηση σε εξειδικευμένο περιβάλλον.

5 ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Άλλα αντικαταθλιπτικά. Κωδικός ATC: NO6AX22

Η αγομελατίνη είναι μελατονινεργικός αγωνιστής (των υποδοχέων MT₁ και MT₂) και ανταγωνιστής των υποδοχέων 5-HT_{2C}. Μελέτες σύνδεσης δείχνουν ότι η αγομελατίνη δεν ασκεί καμιά επίδραση στην πρόσληψη των μονοαμινών και δεν έχει συγγένεια με τους α, β αδρενεργικούς, ισταμινεργικούς, χολινεργικούς, ντοπαμινεργικούς υποδοχείς και τους υποδοχείς βενζοδιαζεπίνης.

Η αγομελατίνη συντονίζει εκ νέου τους κερκάδιους ρυθμούς σε μοντέλα ζώων με αποδιοργάνωση των κερκάδιων ρυθμών. Η αγομελατίνη αυξάνει την έκλυση νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης ειδικά στο μετωπιαίο φλοιό και δεν επηρεάζει τα εξωκυττάρια επίπεδα σεροτονίνης.

Η αγομελατίνη έχει επιδείξει αντικαταθλιπτικού τύπου δράση σε μοντέλα ζώων με κατάθλιψη (δοκιμασία εκμαθημένης απελπισίας, δοκιμασία συμπεριφορολογικής απελπισίας, χρόνιο ήπιο

stress), καθώς και σε μοντέλα με αποσυντονισμό του κικκάδιου ρυθμού και σε μοντέλα που σχετίζονται με stress και άγχος.

Στον άνθρωπο, το Valdoxan διαθέτει ιδιότητες θετικής μετατόπισης φάσης: προκαλεί προώθηση φάσης του ύπνου, της μείωσης της θερμοκρασίας του σώματος και της έναρξης έκκρισης της μελατονίνης.

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Valdoxan σε μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια έχει μελετηθεί σε κλινικό πρόγραμμα που συμπεριέλαβε 5.800 ασθενείς, εκ των οποίων οι 3.900 ακολούθησαν αγωγή με Valdoxan.

Έξι ελεγχόμενες έναντι εικονικού φαρμάκου δοκιμές πραγματοποιήθηκαν για να διερευνηθεί η βραχυπρόθεσμη αποτελεσματικότητα του Valdoxan στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή: δύο μελέτες ευέλικτου δοσολογικού σχήματος και τέσσερις μελέτες σταθερής δόσης. Στο τέλος της αγωγής (μετά από 6 ή 8 εβδομάδες), αποδείχτηκε σημαντική αποτελεσματικότητα της αγομελατίνης 25-50 mg, στις 3 από τις έξι βραχυπρόθεσμες διπλά τυφλές ελεγχόμενες έναντι εικονικού φαρμάκου μελέτες. Δεν κατέστη δυνατή η διαφοροποίηση της αγομελατίνης από το εικονικό φάρμακο σε μία μελέτη όπου η δραστική ουσία ελέγχου φλουοξετίνη έδειξε ευαισθησία της μεθόδου ελέγχου. Σε δύο άλλες μελέτες, δεν ήταν δυνατόν να εξαχθούν συμπεράσματα, γιατί οι δραστικές ουσίες ελέγχου, παροξετίνη και φλουοξετίνη, δεν κατάφεραν να διαφοροποιηθούν από το εικονικό φάρμακο. Αποτελεσματικότητα παρατηρήθηκε και σε πιο βαριά καταθλιπτικούς ασθενείς (βασική τιμή HAM D \geq 25) σε όλες τις θετικές ελεγχόμενες έναντι εικονικού φαρμάκου μελέτες.

Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα με το Valdoxan συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Η διατήρηση της αντικαταθλιπτικής αποτελεσματικότητας αποδείχτηκε σε μελέτη πρόληψης της υποτροπής. Ασθενείς που ανταποκρίθηκαν σε 8/10 εβδομάδων οξεία αγωγή ανοιχτού σχεδιασμού με Valdoxan 25-50 mg μία φορά την ημέρα τυχαιοποιήθηκαν ώστε να λάβουν είτε Valdoxan 25-50 mg μία φορά την ημέρα είτε εικονικό φάρμακο, για ακόμα 6 μήνες. Το Valdoxan 25-50 mg μία φορά την ημέρα κατέδειξε στατιστικά σημαντική ανωτερότητα συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο ($p=0,0001$) ως προς τη μέτρηση κύριας έκβασης, την πρόληψη της καταθλιπτικής υποτροπής, όπως υπολογίζεται βάσει του χρόνου έως την εκδήλωση υποτροπής. Η συχνότητα εκδήλωσης υποτροπής κατά το 6μηνο διάστημα διπλά τυφλής παρακολούθησης ήταν 22% και 47% με Valdoxan και εικονικό φάρμακο, αντίστοιχα.

Το Valdoxan δε μεταβάλλει την εγρήγορση κατά τη διάρκεια της ημέρας και τη νύχτη σε υγιείς εθελοντές. Σε καταθλιπτικούς ασθενείς, η αγωγή με Valdoxan 25 mg αύξησε τον ύπνο βραδέος κύματος χωρίς μεταβολή της ποσότητας του ύπνου REM (Ταχεία Κίνηση Οφθαλμών) ή του λανθάνοντος χρόνου του ύπνου REM. Το Valdoxan 25 mg προκάλεσε επίσης προώθηση του χρόνου έναρξης του ύπνου και της ελάχιστης καρδιακής συχνότητας. Από την πρώτη εβδομάδα αγωγής, η επέλευση και η ποιότητα του ύπνου βελτιώθηκαν σημαντικά χωρίς αδεξιότητα κατά τη διάρκεια της ημέρας, όπως αξιολογείται από τους ασθενείς.

Σε ειδική συγκριτική μελέτη για τη σεξουαλική δυσλειτουργία καταθλιπτικών ασθενών σε ύφεση, σημειώθηκε αριθμητική τάση (όχι στατιστικά σημαντική) προς μικρότερη εκδηλωθείσα σεξουαλική δυσλειτουργία με το Valdoxan απ' ό,τι με τη βενλαφαζίνη ως προς τις βαθμολογίες σεξουαλικής διέγερσης ή οργασμού, με βάση την κλίμακα SEXFX (Sex Effects Scale). Η συγκεντρωτική ανάλυση μελετών, που χρησιμοποίησαν την κλίμακα ASEX (Arizona Sexual Experience Scale – Κλίμακα Σεξουαλικής Εμπειρίας Αριζόνα), έδειξε ότι το Valdoxan δε συνδέεται με σεξουαλική δυσλειτουργία. Σε υγιείς εθελοντές, το Valdoxan διατήρησε τη σεξουαλική λειτουργία, συγκριτικά με την παροξετίνη.

Το Valdoxan ασκεί ουδέτερη δράση στο σωματικό βάρος, την καρδιακή συχνότητα και την αρτηριακή πίεση, σε κλινικές μελέτες.

Σε μελέτη που σχεδιάστηκε για να αξιολογήσει τα συμπτώματα διακοπής με τη λίστα Σημεία και Συμπτώματα Διακοπής (DESS Discontinuation Emergent Signs and Symptoms), σε ασθενείς με κατάθλιψη σε ύφεση, το Valdoxan δεν προκάλεσε σύνδρομο εκ διακοπής μετά από αιφνίδια διακοπή της αγωγής.

Το Valdoxan δεν έδειξε πιθανότητα πρόκλησης κατάχρησης, όπως εκτιμάται σε μελέτες υγιών εθελοντών με βάση ειδική οπτική αναλογική κλίμακα ή τη λίστα ελέγχου 49 σημείων του Κέντρου Έρευνας Εθισμού (ARCI - Addiction Research Center Inventory).

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Απορρόφηση και βιοδιαθεσιμότητα:

Η αγομελατίνη απορροφάται ταχέως και επαρκώς ($\geq 80\%$) μετά την από του στόματος χορήγηση. Η απόλυτη βιοδιαθεσιμότητα είναι χαμηλή ($< 5\%$ στη θεραπευτική από του στόματος δόση) και η διακύμανση μεταξύ των ατόμων είναι σημαντική. Η βιοδιαθεσιμότητα είναι αυξημένη στις γυναίκες, συγκριτικά με τους άνδρες. Η βιοδιαθεσιμότητα αυξάνεται με τη λήψη αντισυλληπτικών από το στόμα και μειώνεται με το κάπνισμα. Η συγκέντρωση αιχμής στο πλάσμα επιτυγχάνεται σε 1 έως 2 ώρες.

Εντός του εύρους της θεραπευτικής δόσης, η συστηματική έκθεση στην αγομελατίνη αυξάνεται ανάλογα με τη δόση. Σε υψηλότερες δόσεις, σημειώνεται κορεσμός του φαινομένου πρώτης διόδου. Η πρόσληψη τροφής (τυπικό γεύμα ή γεύμα υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος) δε μεταβάλλει τη βιοδιαθεσιμότητα ή το ρυθμό απορρόφησης. Οι διακυμάνσεις αυξάνονται με τροφή υψηλής περιεκτικότητας σε λίπος.

Κατανομή:

Ο όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση είναι περίπου 35 l και η σύνδεση με τις πρωτεΐνες του πλάσματος είναι 95% ανεξάρτητα από τη συγκέντρωση και δε μεταβάλλεται με την ηλικία, ούτε σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, όμως το ελεύθερο κλάσμα διπλασιάζεται σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Βιομετατροπή:

Μετά την από του στόματος χορήγηση, η αγομελατίνη μεταβολίζεται ταχέως, κυρίως από το ηπατικό CYP1A2. Τα ισοένζυμα CYP2C9 και CYP2C19 εμπλέκονται επίσης, αλλά η συμβολή τους είναι μικρότερη.

Οι κύριοι μεταβολίτες, υδροξυλιωμένη και απομεθυλιωμένη αγομελατίνη, δεν είναι δραστικοί, συζευγνύονται ταχέως και απομακρύνονται μέσω των ούρων.

Απομάκρυνση:

Η απομάκρυνση είναι ταχεία, η μέση ημιπερίοδος ζωής στο πλάσμα είναι μεταξύ 1 και 2 ωρών και η κάθαρση είναι υψηλή (περίπου 1100 ml/min) και κυρίως μεταβολική.

Η απέκκριση είναι κυρίως (80%) ουρική και με τη μορφή μεταβολιτών, ενώ η ανίχνευση αμετάβλητης ουσίας στα ούρα είναι αμελητέα.

Η κινητική δε μεταβάλλεται μετά από επαναλαμβανόμενη χορήγηση.

Νεφρική δυσλειτουργία:

Δεν έχει παρατηρηθεί σχετική μεταβολή των φαρμακοκινητικών παραμέτρων σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (n=8, εφάπαξ δόση των 25mg), αλλά θα πρέπει να δίνεται προσοχή σε ασθενείς με σοβαρή ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία, καθώς μόνο περιορισμένα κλινικά δεδομένα είναι διαθέσιμα γι' αυτούς τους ασθενείς (βλέπε παράγραφο 4.2).

Ηπατική δυσλειτουργία:

Σε ειδική μελέτη, που αφορούσε κίρρωτικούς ασθενείς με χρόνια ήπια (Child-Pugh τύπου A) ή μέτρια (Child-Pugh τύπου B) ηπατική δυσλειτουργία, η έκθεση στην αγομελατίνη 25 mg ήταν σημαντικά αυξημένη (κατά 70 και 140 φορές, αντίστοιχα), συγκριτικά με τους αντίστοιχους εθελοντές (κατά ηλικία, σωματικό βάρος και συνήθειες καπνίσματος) χωρίς ηπατική ανεπάρκεια (βλέπε παράγραφο 4.2, 4.3 και 4.4).

Εθνολογικές ομάδες:

Δεν υπάρχουν δεδομένα για την επίδραση της φυλής στη φαρμακοκινητική της αγομελατίνης.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Σε μύες, επίμυες και πιθήκους, παρατηρήθηκαν κατασταλτικές επιδράσεις, μετά από εφάπαξ και επαναλαμβανόμενη χορήγηση υψηλών δόσεων.

Σε τρωκτικά, παρατηρήθηκε έντονη επαγωγή του CYP2B και μέτρια επαγωγή των CYP1A και CYP3A, από τα 125 mg/kg/ημέρα, ενώ σε πιθήκους, η επαγωγή ήταν ελαφρά για τα CYP2B και CYP3A στα 375 mg/kg/ημέρα. Δεν παρατηρήθηκε ηπατοτοξικότητα σε τρωκτικά και πιθήκους, στις μελέτες τοξικότητας με επαναλαμβανόμενη δόση.

Η αγομελατίνη περνά στον πλακούντα και στα έμβρυα επίμυων σε κυοφορία.

Μελέτες αναπαραγωγικής ικανότητας σε επίμυες και κονίλους δεν έδειξαν επίδραση της αγομελατίνης στη γονιμότητα, την εμβρυϊκή ανάπτυξη, την προγεννητική και μεταγεννητική ανάπτυξη.

Μία σειρά τυποποιημένων δοκιμών γονοτοξικότητας *in vitro* και *in vivo* κατέληξε ότι η αγομελατίνη δεν ασκεί μεταλλαξιογόνο ή κλαστογόνο δράση.

Σε μελέτες καρκινογένεσης, η αγομελατίνη προκάλεσε αύξηση της συχνότητας εμφάνισης ηπατικών όγκων σε επίμυ και μυ, σε δόση τουλάχιστον 110πλάσια της θεραπευτικής. Οι ηπατικοί όγκοι συνδέονται πιθανά με ενζυμική επαγωγή που αφορά συγκεκριμένα τα τρωκτικά. Η συχνότητα των καλοηθών μαστικών ινοαδενωμάτων που παρατηρούνται στον επίμυ αυξήθηκε με τις υψηλές εκθέσεις (60πλάσιες της έκθεσης στη θεραπευτική δόση), αλλά παραμένει εντός του εύρους των μαρτύρων ελέγχου.

Φαρμακολογικές μελέτες για την ασφάλεια δεν έδειξαν επίδραση της αγομελατίνης στο ρεύμα hERG (human Ether à-go-go Related Gene) ούτε στο δυναμικό ενέργειας κυττάρων Purkinje στο σκύλο. Η αγομελατίνη δεν έδειξε προσπασμοδικές ιδιότητες μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση δόσεων έως 128 mg/kg σε μύες και επίμυες.

6 ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

- Μονοϋδρική λακτόζη
- Άμυλο αραβοσίτου
- Ποβιδόνη
- Νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο τύπου A
- Στεατικό οξύ
- Στεατικό μαγνήσιο
- Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο

Επικάλυψη:

- Υπρομελλόζη
- Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
- Γλυκερόλη
- Πολυαιθυλενογλυκόλη
- Στεατικό μαγνήσιο
- Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Μελάνι εκτύπωσης που περιέχει κόμμα λάκας, προπυλενογλυκόλη και αργιλούχο λάκα ινδικοτίνης (E132).

6.2 Ασυμβατότητες

Δεν εφαρμόζεται.

6.3 Διάρκεια ζωής

3 χρόνια.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Δεν υπάρχουν ειδικές οδηγίες διατήρησης για το προϊόν αυτό.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Κυψέλη αλουμινίου/PVC σε χάρτινα κουτιά (με ημερολόγιο).
Συσκευασία που περιέχει 28 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.
Λ.Τ. €68,69

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης

Καμία ειδική υποχρέωση.

7 ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Les Laboratoires Servier
22, rue Garnier
F-92200 Neuilly-sur-Seine
Γαλλία

8 ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/499/003

9 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ / ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

19 Φεβρουαρίου 2009

10 ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν είναι διαθέσιμα στην ιστοσελίδα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων (EMEA) <http://www.emea.europa.eu/>.