

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 με γνωστή δράση: κάθε δισκίο περιέχει 61,84 mg λακτόζης (ως μονοϋδρική).

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

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Επικαλυμμένο με λεπτό υμένιο δισκίο [δισκίο].

Πορτοκαλοκίτρινο, επίμηκες, μήκους 9,5 mm, πλάτους 5,1 mm, 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.
Το Valdoxan ενδείκνυται σε ενήλικες.

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Δοσολογία

Η συνιστάμενη 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.

Η απόφαση της αύξησης της δόσης θα πρέπει να σταθμίζεται με τον υψηλότερο κίνδυνο της αύξησης των τρανσαμινασών. Κάθε αύξηση της δόσης στα 50 mg θα πρέπει να γίνεται με βάση την εκτίμηση της ατομικής σχέσης οφέλους/ κινδύνου για κάθε ασθενή και με αυστηρή τήρηση της παρακολούθησης των δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας.

Δοκιμασίες της ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να γίνονται σε όλους τους ασθενείς πριν την έναρξη της αγωγής. Η αγωγή να μη ξεκινά εάν τα επίπεδα τρανσαμινασών υπερβαίνουν κατά 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (βλ. παράγραφο 4.3 και 4.4). Κατά τη διάρκεια της αγωγής πρέπει να γίνεται έλεγχος των τρανσαμινασών περιοδικά, μετά από περίπου τρεις εβδομάδες, έξι εβδομάδες (λήξη της οξείας φάσης), δώδεκα εβδομάδες και εικοσιτέσσερις εβδομάδες (λήξη της φάσης συντήρησης) και από εκεί και στο εξής όποτε ενδείκνυται κλινικά (βλέπε παράγραφο 4.4). Η αγωγή πρέπει να διακόπτεται εάν τα επίπεδα των τρανσαμινασών υπερβαίνουν κατά 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (βλ. παραγράφους 4.3 και 4.4). Όταν η δόση αυξάνεται, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να διενεργούνται πάλι με την ίδια συχνότητα όπως και κατά την έναρξη της αγωγής.

Διάρκεια αγωγής

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

Αλλαγή της αγωγής από αντικαταθλιπτικό SSRI/SNRI στην αγομελατίνη

Οι ασθενείς μετά την διακοπή από αντικαταθλιπτικό SSRI/SNRI, μπορεί να εκδηλώσουν συμπτώματα διακοπής.

Πρέπει να συμβουλευέστε την ΠΧΠ του χορηγούμενου SSRI/SNRI, ως προς το πώς να διακόπτεται η αγωγή για να αποφεύγεται αυτό. Μπορεί να ξεκινήσει αμέσως η χορήγηση αγομελατίνης, ενώ μειώνεται προοδευτικά η δόση ενός SSRI/SNRI (βλ. παράγραφο 5.1)

Διακοπή αγωγής

Δεν απαιτείται βαθμιαία μείωση της δόσης κατά τη διακοπή της αγωγής

Ειδικοί πληθυσμοί

Ηλικιωμένοι

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια της αγομελατίνης (25 έως 50 mg/ημέρα) έχει αποδειχτεί σε ηλικιωμένους ασθενείς με κατάθλιψη (<75 ετών). Δεν έχει αποδειχθεί η δράση του σε ασθενείς ≥ 75 ετών, επομένως η αγομελατίνη δεν θα πρέπει να χορηγείται σε ασθενείς αυτής της ηλικιακής ομάδας (βλ. παράγραφο 4.4 και 5.1). Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης αναφορικά με την ηλικία (βλ. παράγραφο 5.2).

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.

Ηπατική δυσλειτουργία

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

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του Valdoxan σε παιδιά από 2 ετών και άνω για τη θεραπεία των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα στοιχεία (βλέπε παράγραφο 4.4).

Δεν υπάρχει σχετική χρήση του Valdoxan σε παιδιά ηλικίας έως 2 ετών για την ένδειξη των μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων.

Τρόπος χορήγησης

Από του στόματος χρήση

Τα επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία Valdoxan μπορούν να λαμβάνονται με ή χωρίς τροφή.

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Ηπατική δυσλειτουργία (δηλαδή κίρρωση ή ενεργή ηπατική νόσος) ή υπέρβαση των τρανσαμινασών κατά 3X από το ανώτερο όριο του φυσιολογικού εύρους (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

Παρακολούθηση της ηπατικής λειτουργίας

Έχουν αναφερθεί περιπτώσεις βλάβης του ήπατος, συμπεριλαμβανομένων ηπατικής ανεπάρκειας (κατ' εξαίρεση και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ηπατικής βλάβης έχουν αναφερθεί ελάχιστες περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση ή μεταμόσχευση ήπατος), αυξήσεων των ηπατικών ενζύμων που υπερβαίνουν κατά 10 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο, ηπατίτιδας και ίκτερου, σε ασθενείς που λάμβαναν αγωγή με

Valdoxan μετά την κυκλοφορία του στην αγορά (βλέπε παράγραφο 4.8). Οι περισσότερες από αυτές εμφανίστηκαν κατά τους πρώτους μήνες της θεραπείας. Το είδος της ηπατικής βλάβης είναι κυρίως ηπατοκυτταρικό, με τις τρανσαμινάσες του ορού να επανέρχονται συνήθως στα φυσιολογικά επίπεδα με τη διακοπή του Valdoxan.

Θα πρέπει να δίδεται προσοχή πριν την έναρξη της θεραπείας και να ασκείται στενή παρακολούθηση καθόλη τη διάρκεια της αγωγής σε όλους τους ασθενείς, ιδιαίτερα εάν υπάρχουν παράγοντες κινδύνου ηπατικής βλάβης ή συνυπάρχουσες αγωγές που σχετίζονται με κίνδυνο ηπατικής βλάβης.

• *Πριν την έναρξη της αγωγής*

Θεραπεία με Valdoxan θα πρέπει να συνταγογραφείται μόνο μετά από προσεκτική εξέταση του οφέλους και του κινδύνου, σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ηπατικής βλάβης π.χ. :

- παχυσαρκία/υπέρβαροι/μη αλκοολικής αιτιολογίας λιπώδη νόσο του ήπατος, διαβήτη,
- διαταραχή κατανάλωσης οινοπνεύματος ή/ και κατανάλωση μεγάλης ποσότητας οινοπνεύματος

και σε ασθενείς που λαμβάνουν ταυτόχρονα αγωγή με φαρμακευτικά προϊόντα που σχετίζονται με κίνδυνο ηπατικής βλάβης.

Θα πρέπει να γίνονται δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας για τον προσδιορισμό των αρχικών τιμών σε όλους τους ασθενείς και η αγωγή να μη ξεκινά σε ασθενείς με αρχικές τιμές ALT και/ή AST >3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο (βλ. παράγραφο 4.3). Απαιτείται προσοχή όταν το Valdoxan χορηγείται σε ασθενείς με από πριν την αγωγή αυξημένες τρανσαμινάσες (> από το ανώτατο φυσιολογικό όριο και ≤ 3 φορές το ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους).

• *Συχνότητα δοκιμασιών ηπατικής λειτουργίας*

- πριν την έναρξη της θεραπείας

- και στη συνέχεια:

- μετά από περίπου 3 εβδομάδες
- μετά από περίπου 6 εβδομάδες (λήξη της οξείας φάσης)
- μετά από περίπου 12 και 24 εβδομάδες (λήξη της φάσης συντήρησης)
- και στο εξής όποτε ενδείκνυται κλινικά.

- Όταν αυξάνεται η δόση, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να διενεργούνται και πάλι με την ίδια συχνότητα όπως και κατά την έναρξη της αγωγής.

Κάθε ασθενής που παρουσιάζει αυξημένες τρανσαμινάσες του ορού θα πρέπει να επαναλαμβάνει τις δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας εντός 48 ωρών.

• *Κατά τη διάρκεια της αγωγής*

Η αγωγή με Valdoxan πρέπει να διακόπτεται άμεσα, εάν

- ο ασθενής παρουσιάσει συμπτώματα ή σημεία ενδεχόμενης ηπατικής βλάβης (όπως σκουρόχρωμα ούρα, ανοιχτόχρωμα κόπρανα, κίτρινο δέρμα/οφθαλμοί, πόνος στην άνω δεξιά κοιλιακή χώρα, νεοεμφανιζόμενη εμμένουσα και ανεξήγητη κόπωση)
- η αύξηση των τρανσαμινασών του ορού υπερβαίνει κατά 3 φορές το ανώτατο φυσιολογικό όριο.

Μετά τη διακοπή της αγωγής με Valdoxan, οι δοκιμασίες ηπατικής λειτουργίας θα πρέπει να επαναλαμβάνονται μέχρι την επιστροφή των τρανσαμινασών του ορού στα φυσιολογικά όρια.

Χρήση σε παιδιατρικό πληθυσμό

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 (βλ. παράγραφο 4.2).

Μεγαλύτερης ηλικίας άτομα

Δεν έχει αποδειχθεί η δράση της αγομελατίνης σε ασθενείς ≥ 75 ετών, επομένως η αγομελατίνη δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται από ασθενείς αυτής της ηλικιακής ομάδας (βλέπε επίσης παραγράφους 4.2 και 5.1).

Χρήση σε μεγαλύτερης ηλικίας άτομα με άνοια

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

Διπολική διαταραχή / μανία / υπομανία

Το Valdoxan θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς με ιστορικό διπολικής διαταραχής, μανίας ή υπομανίας και θα πρέπει να διακόπτεται εάν κάποιος ασθενής εκδηλώσει συμπτώματα μανίας (βλέπε παράγραφο 4.8).

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)

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

Δυσανεξία στη λακτόζη

Το Valdoxan περιέχει λακτόζη. Οι ασθενείς με σπάνια κληρονομικά προβλήματα δυσανεξίας στη γαλακτόζη, ανεπάρκεια λακτάσης Lapp ή δυσαπορρόφηση 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, ενοξασίνη) μέχρι να αποκτηθεί περαιτέρω εμπειρία (βλ. παράγραφο 4.4). Η ριφαμικίνη ένας επαγωγέας και των τριών κυτοχρωμάτων που σχετίζονται με τον μεταβολισμό της αγομελατίνης μπορεί να μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα της αγομελατίνης. Το κάπνισμα επάγει το CYP1A2 και έχει δείχτει ότι μειώνει τη βιοδιαθεσιμότητα της αγομελατίνης κυρίως σε βαρείς καπνιστές (≥ 15 τσιγάρα/ημέρα) (βλέπε παράγραφο 5.2).

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 προσπασμοδικές ιδιότητες (βλέπε παράγραφο 5.3). Επομένως, θεωρούνται απίθανες οι κλινικές επιπτώσεις της ταυτόχρονης αγωγής με ECT και Valdoxan.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Μελέτες αλληλεπίδρασης έχουν πραγματοποιηθεί μόνο σε ενήλικες.

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Κύηση

Δεν υπάρχουν ή είναι ελάχιστα τα δεδομένα (λιγότερα από 300 περιστατικά έκβασης της εγκυμοσύνης) από τη χρήση της αγομελατίνης σε έγκυες γυναίκες. 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). Σαν μέτρο προφύλαξης, είναι προτιμότερο να αποφεύγεται η χρήση του Valdoxan κατά τη διάρκεια της κύησης.

Γαλουχία

Δεν είναι γνωστό εάν η αγομελατίνη/οι μεταβολίτες της απεκκρίνονται στο ανθρώπινο μητρικό γάλα. Διαθέσιμα φαρμακοδυναμικά/τοξικολογικά δεδομένα σε πειραματόζωα έχουν δείξει απέκκριση της αγομελατίνης/των μεταβολιτών της στο γάλα (για λεπτομέρειες βλέπε 5.3). Ο κίνδυνος για τα νεογέννητα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί. Πρέπει να λαμβάνεται απόφαση για διακοπή της γαλουχίας ή για διακοπή/αποχή από τη θεραπεία με Valdoxan, λαμβάνοντας υπ' όψη το όφελος από τη γαλουχία για το παιδί και το όφελος από τη θεραπεία για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Μελέτες αναπαραγωγής στον επίμου και τον κόνικλο δεν έδειξαν επίδραση της αγομελατίνης στη γονιμότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

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

Σύνοψη του προφίλ ασφάλειας

Σε κλινικές δοκιμές, έχουν λάβει Valdoxan πάνω από 8.000 καταθλιπτικοί ασθενείς.

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

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

Καταγραφή των ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Στον παρακάτω πίνακα αναφέρονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που παρατηρήθηκαν σε ελεγχόμενες κλινικές μελέτες έναντι εικονικού φαρμάκου ή έναντι ενεργού συστατικού.

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.

Συστημική κατηγορία οργάνου	Συχνότητα	Όρος που προτιμάται
Ψυχιατρικές διαταραχές	Συχνές	Άγχος
		Μη φυσιολογικά όνειρα*
	Όχι συχνές	Αυτοκτονικές σκέψεις ή συμπεριφορά (βλ. παράγραφο 4.4)
		Διέγερση και σχετικά συμπτώματα* (όπως ευερεθιστότητα και ανησυχία)
		Επιθετικότητα*
		Εφιάλτες*
		Μανία/υπομανία*
Αυτά τα συμπτώματα μπορεί να οφείλονται και σε υποκείμενη νόσο (βλ. παράγραφο 4.4). Συγχυτική κατάσταση*		
Σπάνιες	Ψευδαισθήσεις*	
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Πολύ συχνές	Πονοκέφαλος
	Συχνές	Ζάλη
		Υπνηλία
		Αϋπνία
	Όχι συχνές	Ημικρανία
		Παραίσθησία
		Σύνδρομο ανήσυχων ποδών*
	Σπάνιες	Ακαθησία*

Οφθαλμικές διαταραχές	Όχι συχνές	Θαμπή όραση
Διαταραχές του ωτός και του λαβυρίνθου	Όχι συχνές	Εμβοές*
Διαταραχές του γαστρεντερικού συστήματος	Συχνές	Ναυτία
		Διάρροια
		Δυσκοιλιότητα
		Κοιλιακό άλγος
		Έμετος*
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Συχνές	Αύξηση της ALAT ή/και της ASAT (σε κλινικές μελέτες, αυξήσεις >3 φορές από το ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους για την ALAT ή/και την ASAT παρατηρήθηκαν στο 1,2% των ασθενών που λάμβαναν αγομελατίνη 25 mg την ημέρα και στο 2,6% των ασθενών που λάμβαναν αγομελατίνη 50 mg ημέρα έναντι 0,5% με placebo).
	Όχι συχνές	Αυξημένη γ-γλουταμυλτρανσφεράση* (GGT) (>3 φορές από το ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους)
	Σπάνιες	Ηπατίτιδα
		Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση* (>3 φορές από το ανώτατο όριο του φυσιολογικού εύρους)
		Ηπατική ανεπάρκεια* (1)
Ίκτερος*		
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού	Όχι συχνές	Υπεριδρωσία
		Έκζεμα
		Κνησμός*
		Κνίδωση*
	Σπάνιες	Ερυθματώδες εξάνθημα
		Οίδημα προσώπου και αγγειοοίδημα*
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού	Συχνές	Οσφυαλγία
Διαταραχές των νεφρών και των ουροφόρων οδών	Σπάνιες	Κατακράτηση ούρων*
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Συχνές	Κόπωση
Παρακλινικές εξετάσεις	Συχνές	Αύξηση του σωματικού βάρους*
	Όχι συχνές	Μείωση του σωματικού βάρους*

*Συχνότητα που έχει εκτιμηθεί από τις κλινικές δοκιμές για ανεπιθύμητες ενέργειες που εντοπίστηκαν από αυθόρμητη αναφορά.

(1) Κατ'εξαιρέση και σε ασθενείς με παράγοντες κινδύνου ηπατικής βλάβης έχουν αναφερθεί ελάχιστες περιπτώσεις με θανατηφόρο έκβαση ή μεταμόσχευση ήπατος.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού σας συστήματος αναφοράς:

Ελλάδα

Εθνικός Οργανισμός Φαρμάκων
Μεσογείων 284
GR-15562 Χολαργός, Αθήνα
Τηλ: + 30 21 32040380/337
Φαξ: + 30 21 06549585
Ιστότοπος: <http://www.eof.gr>

Κύπρος

Φαρμακευτικές Υπηρεσίες
Υπουργείο Υγείας
CY-1475 Λευκωσία
Φαξ: + 357 22608649
Ιστότοπος: www.moh.gov.cy/phs

4.9 Υπερδοσολογία

Συμπτώματα

Είναι περιορισμένη η εμπειρία σχετικά με την υπερδοσολογία αγομελατίνης. Η εμπειρία με την υπερδοσολογία αγομελατίνης έχει δείξει ότι, επιγαστραλγία, υπνηλία, κόπωση, διέγερση, άγχος, πίεση, ζαλάδα, κυάνωση ή αίσθημα κακουχίας έχουν αναφερθεί.

Ένα άτομο που είχε λάβει 2450 mg αγομελατίνης ανένηψε αυτόματα χωρίς καρδιαγγειακές και βιολογικές διαταραχές.

Αντιμετώπιση

Δεν υπάρχουν γνωστά ειδικά αντίδοτα 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: Ψυχοαναληπτικά, άλλα αντικαταθλιπτικά, κωδικός ATC: N06AX22

Μηχανισμός δράσης

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 κirkάδιους ρυθμούς σε μοντέλα ζώων με αποδιοργάνωση των κirkάδιων ρυθμών. Η αγομελατίνη αυξάνει την έκλυση νοραδρεναλίνης και ντοπαμίνης ειδικά στο μετωπιαίο φλοιό και δεν επηρεάζει τα εξωκυττάρια επίπεδα σεροτονίνης.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Η αγομελατίνη έχει επιδείξει αντικαταθλιπτικού τύπου δράση σε μοντέλα ζώων με κατάθλιψη (δοκιμασία εκμαθημένης απελπισίας, δοκιμασία συμπεριφοριολογικής απελπισίας, χρόνιο ήπιο stress), καθώς και σε μοντέλα με αποσυντονισμό του κirkάδιου 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.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του Valdoxan σε μείζονα καταθλιπτικά επεισόδια έχει μελετηθεί σε κλινικό πρόγραμμα που συμπεριέλαβε 7.900 ασθενείς που ακολούθησαν αγωγή με Valdoxan. Δέκα ελεγχόμενες έναντι εικονικού φαρμάκου δοκιμές πραγματοποιήθηκαν για να διερευνηθεί η βραχυπρόθεσμη αποτελεσματικότητα του Valdoxan στη μείζονα καταθλιπτική διαταραχή σε ενήλικες, με σταθερή δόση και/ ή σταδιακή αύξηση της δόσης. Στο τέλος της αγωγής (μετά από 6 ή 8 εβδομάδες), αποδείχτηκε σημαντική αποτελεσματικότητα της αγομελατίνης 25-50 mg, στις 6 από τις 10 βραχυπρόθεσμες διπλά τυφλές ελεγχόμενες έναντι εικονικού φαρμάκου δοκιμές. Το κύριο τελικό σημείο ήταν η μεταβολή στη βαθμολογία HAM-D-17 από τις αρχικές τιμές. Δεν κατέστη δυνατή η διαφοροποίηση της αγομελατίνης από το εικονικό φάρμακο σε δύο δοκιμές όπου η δραστική ουσία ελέγχου παροξετίνη ή φλουοξετίνη έδειξε ευαισθησία της μεθόδου ελέγχου. Η αγομελατίνη δεν συγκρίθηκε άμεσα με την παροξετίνη και την φλουοξετίνη καθώς οι συγκριτικοί αυτοί παράγοντες είχαν προστεθεί για να διασφαλισθεί η ευαισθησία της μεθόδου ελέγχου των δοκιμών. Σε δύο άλλες δοκιμές, δεν ήταν δυνατόν να εξαχθούν συμπεράσματα, γιατί οι δραστικές ουσίες ελέγχου, παροξετίνη ή φλουοξετίνη, δεν κατάφεραν να διαφοροποιηθούν από το εικονικό φάρμακο. Παρόλα αυτά, σε αυτές τις μελέτες δεν επιτρεπόταν η αύξηση της δόσης έναρξης είτε της αγομελατίνης, της παροξετίνης ή της φλουοξετίνης ακόμα και αν η ανταπόκριση δεν ήταν επαρκής. Αποτελεσματικότητα παρατηρήθηκε και σε πιο βαριά καταθλιπτικούς ασθενείς (βασική τιμή HAM D \geq 25) σε όλες τις θετικές ελεγχόμενες έναντι εικονικού φαρμάκου δοκιμές. Τα ποσοστά ανταπόκρισης ήταν στατιστικά σημαντικά υψηλότερα με το Valdoxan συγκριτικά με το εικονικό φάρμακο.

Ανωτερότητα (2 δοκιμές) ή μη-κατωτερότητα (4 δοκιμές) έχει δειχθεί σε έξι από τις επτά μελέτες αποτελεσματικότητας σε ετερογενείς πληθυσμούς ενήλικων καταθλιπτικών ασθενών έναντι των SSRI/SNRI (σερτραλίνη, εσιταλοπράμη, φλουοξετίνη, βενλαφαξίνη ή ντουλοξετίνη). Η αντικαταθλιπτική δράση εκτιμήθηκε με τη βαθμολογία HAM-D-17 είτε ως πρωτεύον είτε ως δευτερεύον τελικό σημείο. Η διατήρηση της αντικαταθλιπτικής αποτελεσματικότητας αποδείχτηκε σε δοκιμή 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 μνήμη 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 δοκιμή 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 βενλαφαξίνη ως προς τις βαθμολογίες σεξουαλικής διέγερσης ή οργασμού, με βάση την κλίμακα SEXFX (Sex Effects Scale). Η συγκεντρωτική ανάλυση δοκιμών, 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 στην καρδιακή συχνότητα και στην αρτηριακή πίεση, σε κλινικές δοκιμές.

Σε δοκιμή 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).

Δοκιμή ελεγχόμενη έναντι placebo, διάρκειας 8 εβδομάδων, με αγομελατίνη 25-50 mg/ημέρα, σε ηλικιωμένους ασθενείς με κατάθλιψη (≥ 65 ετών, N=222, εκ των οποίων οι 151 στην ομάδα αγομελατίνης) απέδειξε στατιστικά σημαντική διαφορά κατά 2,67 μονάδες στη συνολική βαθμολογία της κλίμακας HAM-D, που ήταν η κύρια έκβαση. Η ανάλυση του ποσοστού ανταποκριθέντων ήταν υπέρ της αγομελατίνης. Δεν παρατηρήθηκε βελτίωση σε υπερήλικες ασθενείς (≥ 75 ετών, N=69, εκ των οποίων 48 στην ομάδα αγομελατίνης). Η ανοχή της αγομελατίνης σε ηλικιωμένους ασθενείς ήταν συγκρίσιμη με αυτή που παρατηρείται στους νεότερους ενήλικες.

Πραγματοποιήθηκε ειδική ελεγχόμενη, διάρκειας 3 εβδομάδων μελέτη, σε ασθενείς έπασχαν από μείζονα καταθλιπτική διαταραχή και ανεπαρκή βελτίωση με παροξετίνη (έναν SSRI) ή βενλαφαξίνη (έναν SNRI). Όταν αντικαταστάθηκε η αγωγή με αυτά τα αντικαταθλιπτικά από την αγομελατίνη, τα συμπτώματα διακοπής εκδηλώθηκαν μετά τη διακοπή της αγωγής με SSRI ή SNRI, είτε μετά από αιφνίδια διακοπή, είτε μετά από σταδιακή διακοπή της προηγούμενης αγωγής. Αυτά τα συμπτώματα διακοπής είναι δυνατόν να συγχέονται με απουσία άμεσου οφέλους με την αγομελατίνη.

Το ποσοστό ασθενών με ένα τουλάχιστον σύμπτωμα διακοπής μία εβδομάδα μετά τη διακοπή της αγωγής με SSRI/SNRI ήταν μικρότερο στην ομάδα μακράς διάρκειας μείωσης της δόσης (προοδευτική μείωση της δόσης του προηγούμενου SSRI/SNRI σε διάστημα 2 εβδομάδων) απ' ό,τι στην ομάδα βραχείας διάρκειας μείωσης της δόσης (προοδευτική μείωση της δόσης του προηγούμενου SSRI/SNRI σε διάστημα 1 εβδομάδας) και στην ομάδα αιφνίδιας αντικατάστασης (αιφνίδια διακοπή): 56,1%, 62,6% και 79,8%, αντίστοιχα.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το Valdoxan σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στην θεραπευτική αγωγή μειζόνων καταθλιπτικών επεισοδίων (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

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).

Ηλικιωμένοι

Φαρμακοκινητική μελέτη σε ηλικιωμένους ασθενείς (≥ 65 ετών) κατέδειξε ότι, στη δόση των 25 mg, η μέση AUC και η μέση C_{max} ήταν περίπου 4-φορές και 13-φορές υψηλότερες σε ασθενείς ≥ 75 ετών, συγκριτικά με τους ασθενείς <75 ετών. Ο συνολικός αριθμός ασθενών που λάμβαναν 50 mg ήταν πολύ χαμηλός για να εξαχθούν οποιαδήποτε συμπεράσματα. Δεν απαιτείται προσαρμογή της δόσης σε ηλικιωμένους ασθενείς.

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 κονίκλους 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 προσπασμωδικές ιδιότητες μετά από ενδοπεριτοναϊκή χορήγηση δόσεων έως 128 mg/kg σε μύες και επίμυες.

Δεν παρατηρήθηκε καμιά επίδραση της αγομελατίνης στη συμπεριφορά, οπτική και αναπαραγωγική λειτουργία νεαρών σε ηλικία πειραματόζωων. Σημειώθηκαν ήπιες μη δόσοεξαρτώμενες μειώσεις του σωματικού βάρους, που σχετίζονταν με τις φαρμακολογικές ιδιότητες, καθώς και κάποιες ήσσονος σημασίας επιδράσεις στο αναπαραγωγικό σύστημα αρσενικών πειραματόζωων, χωρίς καμιά διαταραχή στην αναπαραγωγική αποδοτικότητα.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Πυρήνας δισκίου:

- Μονοϋδρική λακτόζη
- Άμυλο αραβοσίτου
- Ποβιδόνη K30
- Νατριούχο καρβοξυμεθυλιωμένο άμυλο τύπου A
- Στεατικό οξύ
- Στεατικό μαγνήσιο
- Άνυδρο κολλοειδές πυρίτιο

Επικάλυψη:

- Υπρομελλόζη
- Κίτρινο οξείδιο του σιδήρου (E172)
- Γλυκερόλη
- Πολυαιθυλενογλυκόλη 6000
- Στεατικό μαγνήσιο
- Διοξείδιο του τιτανίου (E171)

Μελάνι εκτύπωσης που περιέχει κόμμα λακάς, 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).

Συσκευασίες που περιέχουν 7, 14, 28, 42, 56, 84 και 98 επικαλυμμένα με λεπτό υμένιο δισκία.

Συσκευασίες των 100 επικαλυμμένων με λεπτό υμένιο δισκίων για νοσοκομειακή χρήση.

Μπορεί να μην κυκλοφορούν όλες οι

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Les Laboratoires Servier

50, rue Carnot

92284 Suresnes cedex

Γαλλία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/08/499/001-008

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 19 Φεβρουαρίου 2009

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης

: 13 Νοεμβρίου 2013

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

11/2016

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

EU/1/08/499/003. Συσκευασία των 28 δισκίων,. **Λ.Τ. €41,72.**