

## KISA ÜRÜN BİLGİSİ

### 1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

VALDOXAN 25 mg film kaplı tablet

### 2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

#### Etkin madde:

Agomelatin 25 mg

#### Yardımcı maddeler:

Laktoz monohidrat.....61.84 mg

Sodyum Nişasta Glikolat (tip A).....3.9 mg

Yardımcı maddeler için, bkz 6.1.

### 3. FARMASÖTİK FORM

Film kaplı tablet.

Turuncu-sarı renkli, çubuk şeklinde, bir tarafı mavi şirket logolu film kaplı tablet.

### 4. KLİNİK ÖZELLİKLER

#### 4.1 Terapötik endikasyonlar

Yetişkinlerde majör depresif hastalığın tedavisinde endikedir.

#### 4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

##### Pozoloji:

Yetişkinlerde tavsiye edilen doz, yatmadan önce günde bir adet ağız yoluyla alınan 25 mg tablettir.

##### Uygulama sıklığı ve süresi:

Tedaviye başladıktan iki hafta sonra, belirtilerde düzelme olmamışsa yatmadan önce tek seferde 2 tablet alınarak, günlük doz 50 mg'a yükseltilebilir.

Tüm hastalarda karaciğer fonksiyonları testleri yapılmalıdır: testler, tedavinin başında, daha sonra periyodik olarak 3. haftada, 6. haftada, (akut faz sonrası), 12. haftada ve 24. haftada (idame fazın sonunda) ve klinik olarak ne zaman gerekiyorsa tekrarlanmalıdır (bakınız bölüm 4.4). Doz artırırken, tedavi başlangıcında olduğu gibi aynı zaman aralıklarında karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır.

##### Tedavinin sonlandırılması:

Tedavinin doz azaltılarak sonlandırılmasına gerek yoktur.

##### Uygulama şekli:

Sadece ağızdan kullanım içindir.

VALDOXAN tabletler yemek ile veya tek başına alınabilir.

## **Özel popülasyona ilişkin ek bilgiler:**

### **Böbrek yetmezliği:**

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda agomelatinin farmakokinetik parametrelerinde değişiklik gözlemlenmemiştir. Ancak, ciddi veya orta derecede böbrek yetmezliği olan depresif hastalarda VALDOXAN kullanımı ile ilgili sınırlı klinik veri bulunmaktadır. Bu nedenle bu hasta grubuna VALDOXAN reçete edilirken tedbirli olunmalıdır.

### **Karaciğer yetmezliği:**

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda VALDOXAN kullanımı kontrendikedir (bkz: bölüm 4.3, 4.4 ve 5.2).

### **Pediyatrik popülasyon:**

Bu popülasyonlarda agomelatinin etkinlik ve güvenliliği konusunda yetersiz veri olduğu için, çocuklar ve gençlerde (18 yaş altı) agomelatinin kullanımı tavsiye edilmez (bakınız 4.4).

### **Geriyatrik popülasyon:**

Yaşlılarda ( $\geq 65$  yaş) agomelatinin etkinliği incelenmemiştir. Majör depresyon hastalığı olan 65 yaş üzeri hastalarda sınırlı klinik veri bulunmaktadır. Bu nedenle bu hasta grubuna VALDOXAN reçete edilirken tedbirli olunmalıdır (bakınız bölüm 4.4).

## **4.3 Kontrendikasyonlar**

- Etkin madde veya yardımcı maddelerden birine aşırı duyarlılık,
- Karaciğer yetmezliği (siroz veya aktif karaciğer hastalığı gibi. Bakınız böküm 4.2 ve 4.4).
- Güçlü CYP1A2 inhibitörleri ile birlikte kullanım (örn. fluvoksamin, siprofloksasin) (bakınız bölüm 4.5).

## **4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri**

**Antidepresan ilaçların çocuklar ve 24 yaşına kadar olan gençlerdeki kullanımlarının, intihar düşünce ya da davranışlarını artırma olasılığı bulunmaktadır. Bu nedenle özellikle tedavinin başlangıcı ve ilk aylarında, ilaç dozunun artırılma/azaltılma ya da kesilme dönemlerinde hastanın gösterebileceği huzursuzluk, aşırı hareketlilik gibi beklenmedik davranış değişiklikleri ya da intihar olasılığı gibi nedenlerle hastanın gerek ailesi gerekse tedavi edenler tarafından yakından izlenmesi gereklidir.**

**18 yaşın altındaki çocuklarda kullanılmaz.**

İntihar/intihar düşüncesi veya klinik olarak durumun kötüleşmesi:

Depresyon, kişide intihar düşüncesi, intihar davranışı ve kendine zarar vermede artış riski ile ilişkilendirilmiştir. Anlamli bir iyileşme olana kadar bu olasılık devam etmektedir. Klinik iyileşme ancak birkaç hafta süren tedavi ile elde edilebileceğinden iyileşme olana kadar hastalar yakından izlenmelidirler. Klinik veriler, iyileşme döneminin başında intihar riskinin arttığını göstermiştir.

Hastanın geçmişinde intihar eğilimi varsa veya tedavi başlamadan önce anlamli şekilde intihar düşüncesi varsa, intihar düşünce veya davranış riski daha yüksek olduğundan tedavi süresince yakın takibi gerekmektedir. Plasebo kontrollü klinik çalışmaların

meta-analizinde, plasebo ile karşılaştırıldığında, psikiyatrik rahatsızlık nedeniyle antidepresan ilaç kullanan yetişkinlerde, 25 yaşın altındaki hastalarda intihar davranışlarının arttığı gözlemlenmiştir.

Bu nedenle, özellikle yüksek risk grubu olan hastalarda, ilacı kullanırken, özellikle tedavinin başlangıcı ve ilaç dozunun artırılma/azaltılma dönemlerinde yakın takip gerekmektedir. Hastalar (ve tedavi edicileri), durumun kötüleşmesi, intihar düşünce/davranış oluşması veya davranışlarında anormal değişiklik olmasının takip edilmesi gerektiği ve bu semptomlar görüldüğünde derhal tıbbi yardım almaları konusunda uyarılmalıdırlar.

**Karaciğer enzimlerinin izlenmesi:**

Pazara verilmesini takiben VALDOXAN ile tedavi edilen hastalar arasında karaciğer yetmezliği, karaciğer enzimlerinin normalin üst sınırından 10 kat daha yüksek olması, hepatit ve sarılık da dahil olmak üzere karaciğer hasarı vakaları bildirilmiştir (bakınız bölüm 4.8). Bunların bir çoğu tedavinin ilk aylarında görülmüştür. Karaciğer hasarı, öncelikle hepatosellülerdir. Bu hastalarda VALDOXAN tedavisi kesildiğinde, serum transaminaz düzeyleri genellikle normale dönmüştür. Tüm hastalarda karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır: testler, tedavinin başında, daha sonra periyodik olarak 3. haftada, 6. haftada (akut faz sonrası), 12. haftada ve 24. haftada (idame fazın sonunda) ve klinik olarak ne zaman gerekiyorsa tekrarlanmalıdır. Doz artırırken, tedavi başlangıcında olduğu gibi aynı zaman aralıklarında karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Serum transaminaz düzeyleri artmış olan tüm hastaların karaciğer fonksiyon testleri 48 saat içinde tekrarlanmalıdır. Serum transaminaz düzeyleri üst sınırın 3 kat fazlasına çıkarsa tedavi kesilmeli ve serum transaminaz düzeyleri normal seviyeye ulaşana kadar karaciğer fonksiyon testleri yapılmalıdır. Serum transaminaz düzeyleri normalin üst sınırının 3 kat fazlasına çıkan veya muhtemel karaciğer hasarı belirti veya bulguları ile başvuran hastalarda (örn. koyu idrar, açık renkli gaita, sarı cilt/göz, sağ üst karın ağrısı, yeni başlangıçlı devam eden ve açıklanamayan halsizlik) VALDOXAN tedavisi derhal kesilmelidir.

Tedavi öncesi artmış transaminaz değerleri olan hastalarda, (normal aralıkların üst sınırından yüksek ve normal aralığın üst sınırından 3 kat ve daha fazla), VALDOXAN dikkatle kullanılmalıdır.

Karaciğer duyarlılığı bulunan hastalara reçete edilirken tedbirli olunmalıdır, örn: diyabet, obez/fazla kilolu/alkolden kaynaklanmayan karaciğer yağlanması olan, yüksek miktarlarda alkol kullanan veya karaciğer hasar riski bulunan diğer ilaçlarla birlikte kullanım.

**Çocuklar ve gençlerde kullanım:**

Bu popülasyonlarda agomelatin'in etkinlik ve güvenliliği incelenmediği için, çocuklar ve gençlerde (18 yaş altı) kullanımı tavsiye edilmez. Klinik çalışmalarda, diğer antidepresan ilaçlar ile tedavi edilen çocuk ve gençlerde plasebo ile karşılaştırıldığında intihar ile ilişkili davranışlar (intiharı düşünmek ve intihara teşebbüs etmek) ve saldırganlık (çoğunlukla agresyon, sinirlenme veya karşı gelme) gözlemlenmiştir.

**Demansı olan yaşlı hastalarda:**

Bu hastalarda VALDOXAN'ın etkinliği ve güvenliliği konusunda veri olmadığı için, demansı olan yaşlı, majör depresif hastaların tedavisinde kullanılmamalıdır.

Bipolar bozukluklar / mani / hipomani:

VALDOXAN bipolar bozukluk, mani veya hipomani hikayesi olan hastalarda dikkatle kullanılmalı ve eğer hasta manik semptomlar gösterirse tedavi kesilmelidir (bakınız bölüm 4.8).

CYP1A2 inhibitörleri ile birlikte kullanım (bakınız bölüm 4.3 ve 4.5):

Güçlü CYP1A2 inhibitörleri ile kullanımı kontrendikedir. Propranolol, grepafloksasin ve enoksasin gibi orta etkili CYP1A2 inhibitörleri kanda agomelatin düzeylerini artırdığı için VALDOXAN'ı reçete ederken dikkatli olunmalıdır .

Laktoz intoleransı:

Bu ilaç, 61.84 mg laktoz monohidrat içermektedir. Nadir kalıtsal galaktoz intolerans problemleri, Lapp laktoz yetmezliği veya glukoz-galaktoz emilim bozukluğu olan hastalar, bu ilacı almamalıdır.

Bu ürün her tablette 3.9 mg sodyum nişasta glikolat içermektedir. Bu dozda sodyuma bağlı herhangi bir yan etki beklenmemektedir.

#### **4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşim ve diğer etkileşim şekilleri**

Agomelatin ile potansiyel etkileşimler:

Agomelatin başlıca sitokrom P 450 1A2 (CYP1A2) (%90) ve CYP2C9/19 (%10) ile metabolize olmaktadır. Bu izoenzimler ile etkileşen tıbbi ilaçlar, agomelatin biyoyararlanımını artırabilmekte veya azaltabilmektedir.

Güçlü bir CYP1A2 ve orta etkili bir CYP2C9 inhibitörü olan fluvoksamin'in agomelatin metabolizmasını inhibe ettiği, böylece 60 kat daha fazla (12 - 412 arası) agomelatine maruziyeti artırdığı gözlenmiştir. Bu nedenle Agomelatin, güçlü CYP1A2 inhibitörleri (örn. fluvoksamin ve siprofloksasin) ile birlikte kullanılmaz.

Östrojen (orta etkili CYP1A2 inhibitörü) ile birlikte kullanımın agomelatine maruziyeti birkaç kat artırdığı gözlenmiştir. Östrojen ve agomelatin kombinasyonu ile tedavi edilen 800 hastada güvenliliğin azaldığına dair herhangi bir spesifik bulgu olmamasına rağmen, propranolol, grepafloksasin ve enoksasin gibi orta etkili CYP1A2 inhibitörleri ile reçete ederken dikkatli olunmalıdır (bakınız 4.4).

Rifampisin, agomelatin metabolizasyonunda rol oynayan her üç sitokromu indüklediği için agomelatin biyoyararlanımını da azaltabilir.

Sigara kullanımı CYP1A2 izoenzimini indüklemektedir ve özellikle ağır içicilerde (>15 sigara/gün) agomealtininin biyoyararlanımını azaltabilmektedir bakınız 5.2).

Agomelatin'in diğer ilaçları etkileme potansiyeli:

İn vivo olarak agomelatin CYP450 izoenzimlerini indüklememekte veya inhibe etmemektedir. Agomelatin, CYP1A2 enzimini in vivo olarak veya diğer CYP450 enzimlerini in vitro olarak inhibe etmemektedir. Dolayısıyla, agomelatin CYP 450 tarafından metabolize olan ilaçların etkinliğini değiştirmemektedir.

Plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçlar:

Agomelatin plazma proteinlerine yüksek oranda bağlanan ilaçların serbest konsantrasyonlarını değiştirmez ve bunun tersi de olmaz.

Diğer ilaçlar:

Faz I klinik çalışmalarda, VALDOXAN ile birlikte reçetelendirilmesi beklenen diğer ilaçlar arasında farmakokinetik veya farmakodinamik herhangi bir etkileşim gözlemlenmemiştir: benzodiazepinler, lityum, paroksetin, flukonazol, teofilin.

Alkol:

VALDOXAN ile alkol kombinasyonu önerilmemektedir.

Elektrokonvülsif tedavi (EKT):

Agomelatin'in EKT ile birlikte kullanımı konusunda deneyim yoktur. Hayvanlarda agomelatin prokonvülsif özelliklerden yoksundur (bakınız bölüm 5.3). Dolayısıyla, EKT tedavisinin VALDOXAN ile birlikte uygulanmasının klinik sonuçlar doğurması olası değildir.

#### 4.6 Gebelik ve laktasyon

**Genel tavsiye:**

Gebelik kategorisi: B

**Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / doğum kontrolü (Kontrasepsiyon):**

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar üzerinde yeterli bilgi olmadığı için VALDOXAN ile tedavi sürdürülürken kontraseptif kullanımı önerilmektedir.

**Gebelik dönemi:**

Sıçan ve tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalar, gebelik, embriyonal/fetal gelişim, doğum ya da doğum sonrası gelişim ile ilgili doğrudan ya da dolaylı zararlı etkiler olduğunu göstermemektedir (bkz. Kısım 5.3). Gebe kadınlarda agomelatin kullanımı ile ilgili sınırlı veri bulunmaktadır (300 gebelikden az). Gebe kadınlara verilirken tedbirli olunmalıdır.

**Laktasyon dönemi:**

Agomelatinin insanlarda anne sütüne geçip geçmediği bilinmemektedir. Agomelatin veya metabolitleri, emzirme döneminde tedavi edilen sıçanların sütüne geçmiştir. Agomelatin'in emzirilen bebekler üzerindeki etkisi incelenmemiştir. Emziren annelerde eğer agomelatin tedavisi gerekli görülüyorsa, emzirme sona erdirilmelidir.

**Üreme yeteneği / Fertilite:**

Sıçan ve tavşanlar üzerinde yapılan çalışmalarda agomelatin fertiliteyi etkilememiştir. (bakınız 5.3).

#### 4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Araç veya makine kullanımı üzerindeki etkileri ile ilgili herhangi bir çalışma yapılmamıştır. Ancak, baş dönmesi ve ani uyku bastırması (somnolans) yaygın bir advers etki olduğundan araç ve makine kullanırken daha dikkatli olunması yönünde hastalar uyarılmalıdırlar.

#### 4.8 İstenmeyen etkiler

VALDOXAN 7200'den fazla depresyonlu hastayı içeren çeşitli klinik çalışmalarda incelenmiştir.

Advers olaylar genellikle hafif veya ortadır ve tedavinin ilk iki haftasında ortaya çıkmıştır. En sık rastlanılan advers olay, bulantı ve baş dönmesidir.

Bu advers olaylar genellikle geçicidir ve tedavinin kesilmesine neden olmamaktadır.

Depresyonlu hastalar genellikle hastalıkla ilişkilendirilen semptomlar göstermektedir. Dolayısıyla, bazen bu semptomların hangisinin hastalık ile, hangisinin VALDOXAN kullanımı ile ilişkili olduğunu tespit etmek zordur.

Advers reaksiyonlar belirtilen skala doğrultusunda sıralanmıştır: Çok yaygın ( $\geq 1/10$ ); Yaygın ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); Yaygın olmayan ( $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$ ); Seyrek ( $\geq 1/10000$ ,  $< 1/1000$ ); Çok seyrek ( $< 1/10000$ ), Bilinmiyor (mevcut verilerden hareketle tahmin edilemiyor). Aralıklar plasebo için düzeltilmemiştir.

### **Sinir sistemi hastalıkları**

Yaygın:Baş ağrısı, baş dönmesi, uyku hali, uykusuzluk, migren.

Yaygın olmayan:Parestezi.

### **Göz hastalıkları**

Yaygın olmayan:Bulanık görme.

### **Gastrointestinal hastalıkları**

Yaygın:Bulantı, diyare, kabızlık, abdominal ağrı, kusma.

### **Deri ve derialtı doku hastalıkları**

Yaygın:Aşırı terleme.

Yaygın olmayan:Egzema, pruritis\* (kaşıntı).

Seyrek: Eritematöz döküntü.

### **Kas-iskelet sistemi ve bağ dokusu hastalıkları**

Yaygın:Sırt ağrısı.

### **Genel hastalıklar ve uygulama yeri koşulları**

Yaygın: Bitkinlik.

### **Karaciğer hastalıkları**

Yaygın: ALT (alanin aminotransferaz) ve AST (aspartat aminotransferaz) değerlerinde artış (klinik çalışmalarda günde 25 mg agomelatin ile tedavi edilen hastaların %1.4'ünün, günde 50 mg agomelatin ile tedavi edilen hastaların % 2.5'inin plasebo ile tedavi edilen hastaların ise % 0.6'sının ALT ve/veya AST değerlerinde normal aralığın üst sınırının 3 kat fazla artış gözlemlenmiştir).

Seyrek: Hepatit, artan GGT (gama-glutamil transferaz)\* ve alkalen fosfataz\* değerlerinde artış (her ikisinin de normal aralığın üst sınırının 3 kat fazla artış), karaciğer yetmezliği, sarılık\*.

### **Psikiyatrik hastalıklar**

Yaygın: Anksiyete.

Yaygın olmayan: Ajitasyon ve ilişkili semptomlar\* (iritabilite ve huzursuzluk gibi), öfkeli\*lik\*, kabus görme\*, olağandışı rüyalar\*.

Seyrek: Mani/hipomani\*: semptomlar temel hastalığa bağlı olabilir (bakınız bölüm 4.4), halüsinasyon\*.

Bilinmiyor: İntihar düşünceleri veya davranışları (bakınız bölüm 4.4).

\*Görülme sıklığı, klinik çalışmalarda bildirilen spontan raporlarda saptanan advers olaylardan tahmin edilmiştir.

#### 4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Agomelatin doz aşımı ile kısıtlı deneyim bulunmaktadır. Bildirilen birkaç agomelatin doz aşımı vakasında, epigastralji, uyuklama, bitkinlik, ajitasyon, anksiyete, gerginlik, baş dönmesi, siyanoz (morarma) ve kırıklık görülmüştür.

2450 mg agomelatin alan bir hasta herhangi bir kardiyovasküler veya biyolojik zarar görmeden kendiliğinden iyileşmiştir. Agomelatin için bilinen antidot yoktur. Doz aşımı vakalarında, klinik semptomların tedavisi ve rutin monitorizasyon yapılmalıdır. Bu alanda uzmanlaşmış bir klinikte tıbbi takip de önerilmektedir.

### 5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLERİ

#### 5.1 Farmakodinamik özellikleri

Farmakoterapötik grup:

ATC kodu: NO6AX22

Diğer Antidepresanlar

Etki mekanizması:

Agomelatin bir melatonerjik reseptör agonisti (MT<sub>1</sub> ve MT<sub>2</sub> reseptörleri) ve 5-HT<sub>2C</sub> antagonistidir.

Bağlanma çalışmaları agomelatin'in monoamin geri alımı üzerine etkisi olmadığını ve  $\alpha$ ,  $\beta$  adrenerjik, histaminerjik, kolinerjik, dopaminerjik ve benzodiazepin reseptörlerine afinitesi olmadığını göstermektedir. Hayvan modellerindeki sirkadiyen ritim bozukluklarında, agomelatin, sirkadiyen ritimleri tekrar senkronize eder. Agomelatin, özellikle de frontal kortekste, dopamin ve noradrenalin salımını artırır ancak hücre dışı serotonin seviyeleri üzerinde etkisi bulunmamaktadır.

Farmakodinamik etkiler:

Hayvan depresyon modelleri (öğrenilmiş çaresizlik testi, umutsuzluk testi, kronik hafif stres) ile birlikte, sirkadyen ritim desenkronizasyon modelleri, stres ve kaygı ile ilişkili modellerde agomelatin, antidepresan benzeri etki göstermiştir.

İnsanlarda, VALDOXAN uyku fazlarına olumlu etkileri bulunmaktadır: ilerleyen uyku fazı indüklenmesine, vücut ısısı azalmasına ve melatoninin etki göstermesine neden olmaktadır.

Klinik Etkinlik ve Güvenliliği:

VALDOXAN'ın majör depresif hastalıkta etkinlik ve güvenliliği 7,200 hastayı içeren bir klinik geliştirme programında araştırılmıştır. Majör depresif epizotları olan hastalar üzerinde VALDOXAN'ın kısa dönem etkilerini araştırmaya yönelik 6 plasebo kontrollü çalışma yapılmıştır; bunlardan 2'sinde esnek doz, 4'ünde sabit doz kullanılmıştır. Tedavi sonunda, (6 veya 8 hafta) altı kısa dönem çift-kör plasebo kontrollü çalışmanın üçünde agomelatin 25/50 mg anlamlı derecede etkinlik göstermiştir. Agomelatin ile yapılmış sadece bir çalışmada plasebo ile arasında fark gözlemlenmemiştir. Diğer iki

çalışmada, etkin kontrol maddeleri paroksetin ve fluoksetin plaseboya karşı farklılık göstermediği için herhangi bir sonuç elde edilememiştir.

Ayrıca, şiddetli depresyonu olan hastalar (bazal değer HAM-D  $\geq$  25) ile yapılan tüm pozitif plasebo kontrollü çalışmalarda agomelatinin etkinliği gösterilmiştir. VALDOXAN, plasebo ile karşılaştırıldığında, istatistiksel olarak anlamlı ve daha yüksek bir cevap oranı oluşturmuştur.

Antidepresan etkinliğin devamlılığı rölaps önleme çalışmaları ile kanıtlanmıştır. 8/10 hafta süreyle günde bir kez açık etiket VALDOXAN 25-20 mg kullanılması ile akut tedaviye cevap veren hastalar, randomize olarak ikiye ayrılmış ve 6 ay süreyle VALDOXAN 25-50mg veya plasebo kullanımına devam etmiştir. Rölaps görülmesine kadar geçen süre ile ölçülen, primer sonuç olan depresif rölaps üzerinde, günde bir kez alınan VALDOXAN 25-50 mg plaseboya göre istatistiksel olarak anlamlı üstünlük göstermiştir (P=0.0001). Takip eden 6 aylık dönemde çift kör rölaps insidansı VALDOXAN için %22, plasebo için ise %47 idi.

VALDOXAN, sağlıklı gönüllülerde gün içinde uyanıklığı veya hafızayı etkilememektedir. VALDOXAN 25 mg ile tedavi edilen depresyonlu hastalarda REM uyku süresi, REM latensisi veya REM (Hızlı göz hareketleri) etkilenmeden yavaş dalga uykusu artmıştır. VALDOXAN 25 mg uyku başlangıç zamanında ve kalp atım hızında minimum bir artışa neden olmuştur. Tedavinin birinci haftasından itibaren VALDOXAN ile, uyku başlangıcı ve uyku kalitesinde gündüz sersemliği olmaksızın anlamlı bir iyileşme gösterilmiştir.

Hafif depresyonlu hastalar üzerinde yapılmış spesifik cinsel işlev bozukluğu karşılaştırma çalışmasında, VALDOXAN venlafaksinden daha az cinsel işlev bozukluğuna neden olmuştur.

Özel bir cinsel deneyim skalasının kullanıldığı plasebo kontrollü çalışmaların toplam analizinde, VALDOXAN'ın cinsel işlev bozukluğu ile ilişkilendirilmediği teyit edilmiştir. Sağlıklı gönüllülerde paroksetin ile karşılaştırıldığında VALDOXAN cinsel fonksiyonu korumuştur.

Klinik çalışmalarda, VALDOXAN'ın kalp hızı ve kan basıncı üzerinde etkisi nötrdür.

Hafif depresyonlu hastalarda yapılmış, ilacı kesme belirti ve bulgu kontrol listesi (DESS) kullanılarak ilacı kesme belirtilerinin değerlendirildiği bir çalışmada, VALDOXAN ile tedaviyi aniden kesmek herhangi bir bırakma sendromuna neden olmamıştır.

Sağlıklı gönüllülerde yapılan çalışmalarda VALDOXAN'ın herhangi bir kötüye kullanım potansiyelinin bulunmadığı gösterilmiştir.

## 5.2 Farmakokinetik özellikler

- **Emilim:**  
Oral kullanım sonrasında agomelatin'in gastrointestinal emilimi yüksek ve hızlıdır ( $\geq$  %80). Mutlak biyoyararlanım düşüktür (terapötik oral dozda yaklaşık  $\leq$  %5) ve bireyler arası farklılık anlamlı düzeydedir. Kadınlarda biyoyararlanım erkeklerle kıyaslandığında artmıştır. Oral kontraseptif kullanımı biyoyararlanımı artırmakta,



sigara kullanımı ise düşürmektedir. Doruk plazma konsantrasyonuna agomelatin kullanımını takiben 1-2 saat içinde ulaşılır.

- **Dağılım:**  
Kararlı durum dağılım hacmi yaklaşık 35 litredir.  
Plazma proteinlerine bağlanma, konsantrasyondan bağımsız olarak %95'tir ve yaşa veya hastaların böbrek yetmezliğine bağlı olarak değişmez, ancak, karaciğer bozukluğu olan hastalarda serbest agomelatin düzeyi ikiye katlanmaktadır.
- **Biyotransformasyon:**  
Oral kullanımı takiben, agomelatin hızla başlıca hepatik CYP1A2 ile metabolize olur; CYP2C9 ve CYP2C19 izoenzimleri de daha az oranda işe karışır.  
Başlıca metabolitler, hidrosillenmiş ve demetillenmiş agomelatin dir ve bunlar aktif olmayıp hızla konjuge olarak, idrar yoluyla atılır.
- **Eliminasyon:**  
Atılım hızlıdır. Ortalama plazma yarı ömrü 1 ile 2 saat arasındadır. İlacın klirensi yüksektir (yaklaşık 1100 mL/dak) ve esas olarak metaboliktir. Metabolize edilen ilacın atılımı esasen (%80) idrar yoluyla ve metabolit formdadır. Değişmemiş ilacın idrar yoluyla atılımı önemsiz miktardadır. Kinetikler tekrarlanan kullanımdan etkilenmez.
- **Doğrusallık/doğrusal olmayan durum:**  
Terapötik doz aralıklarında agomelatin sistemik kullanımı, doz ile orantılı olarak artmaktadır. Daha yüksek dozlarda ilk geçiş doyunluk etkisi oluşmaktadır.  
Gıda alımı (standart veya çok yağlı yemek) biyoyararlanımı veya emilim hızını değiştirmez. Çok yağlı gıdalar değişkenliği artırmaktadır.

### **Hastalardaki karakteristik özellikler**

#### **Böbrek yetmezliği:**

Ciddi böbrek yetmezliği olan hastalarda, farmakokinetik parametrelerde anlamlı değişim gözlemlenmemiştir, ancak, bu hasta grubuna ait sınırlı veri olduğundan ciddi veya orta derecede böbrek yetmezliği olan hastalarda dikkatli olunmalıdır (bakınız bölüm 4.2).

#### **Karaciğer yetmezliği:**

Kronik hafif (Child-Pugh tip A) veya orta (Child-Pugh tip B) düzeyde karaciğer yetmezliği olan sirozlu hastaları içeren spesifik bir çalışmada, agomelatin 25 mg'a maruz kalma, karaciğer yetmezliği olmayan benzer özelliklerdeki (yaş, kilo, sigara kullanımı) gönüllülere göre yükselmiştir (sırasıyla 70 kat ve 140 kat) (bakınız böküm 4.2, 4.3 ve 4.4).

#### **İrk:**

İrk üzerinde agomelatinin farmakokinetik etkisi ile ilgili herhangi bir veri bulunmamaktadır.

### **5.3 Klinik öncesi güvenilirlik verileri**

Yüksek dozlarda, tek seferde veya tekrarlayan aralıklarda verilen agomelatin, fare, sıçan ve maymunlar üzerinde sedatif etki göstermiştir.

Yüksek dozlarda, kemirgenlerde (125 mg/kg/gün) CYP2B’de belirgin indüksiyon ve CYP1A ve CYP3A’da orta indüksiyon vardır, ancak maymunlarda (375 mg/kg/gün) CYP2B ve CYP3A’da indüksiyon zayıftır. Tekrarlanan doz toksisite çalışmalarında, kemirgenlerde ve maymunlarda hepatotoksisite gözlemlenmemiştir.

Agomelatin, gebe sıçanlarda plasentaya ve fetusa geçmektedir. Sıçan ve tavşanlardaki üreme çalışmalarında, agomelatin’in fertilitte, embriyofetal gelişim ile pre ve post natal gelişim üzerine etkisi görülmemiştir.

Yapılan bir seri *in vitro* ve *in vivo* standart genotoksisite çalışmaları, agomelatin’in mutajenik veya klastojenik potansiyelinin olmadığını göstermiştir.

Karsinojenisite çalışmalarında agomelatin, sıçan ve farelerde terapötik dozun en az 110 kat üzerindeki dozlarda, karaciğer tümörleri vakalarında artışa yol açmıştır. Bu etki kemirgenlere has genotoksik olmayan mekanizmalar (enzimatik indüksiyon) ile ilgilidir ve insanlar için geçerli değildir.

Güvenlilik farmakoloji çalışmaları agomelatin’in, hERG akımı (human Ether a-go-go Related Gene) (insan Ether-a-go-go-ilişkili gen) veya köpek Purkinje hücreleri aksiyon potansiyeli üzerinde etkisi olmadığını göstermiştir. Agomelatin sıçan ve farelerde 128mg/kg dozlarına kadar konvülziyon oluşturuucu bir etki göstermemiştir.

## **6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER**

### **6.1. Yardımcı maddelerin listesi**

Laktoz monohidrat  
Magnezyum stearat  
Mısır Nişastası  
Povidon  
Silika, kolloidal anhidre  
Sodyum nişasta glikolat tip A  
Stearik asit  
Gliserol  
Hipromelloz  
Demir oksit (E172), sarı  
Makrogol 6000  
Magnezyum stearat  
Titanyum dioksit (E171)

Mavi baskı mürekkebi, propilen glikol ve indigotin (E132) alüminyum lak içermektedir.

### **6.2. Geçimsizlikler**

Geçerli değildir.

### **6.3. Raf ömrü**

36 ay

### **6.4. Saklamaya yönelik özel uyarılar**

30°C’nin altında oda sıcaklığında ve nemden korunarak saklayınız. Bu ilaç, özel saklama koşulları gerektirmemektedir.

**6.5. Ambalajın niteliđi ve içeriđi**

Karton kutular içinde alüminyum / PVC blister  
Takvimli kutular 28 film kaplı tablet içermektedir.

**6.6. Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler**

Kullanılmamış olan ürünler yada atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliđi” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmeliđine”ne uygun olarak imha edilmelidir.

**7. RUHSAT SAHİBİ**

LES LABORATOIRES SERVIER – FRANSA lisansı ile  
Servier İlaç ve Araştırma A.Ş.

Meydan Sokak, No:1, Beybi Giz Kule K: 22/23/24, 34398 Maslak İstanbul  
Tel: (212) 329 14 00, Faks: (212) 290 20 30

**8. RUHSAT NUMARASI**

131/26

**9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ**

İlk ruhsatlandırma tarihi: 18.04.2011

Son yenileme tarihi:

**10. KÜB'ün YENİLENME TARİHİ**