ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

VALDOXAN 25 mg Filmtabletten

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Filmtablette enthält 25 mg Agomelatin.

Sonstiger Bestandteil mit bekannter Wirkung:
Jede Filmtablette enthält 61,8 mg Lactose (als Monohydrat).

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Filmtablette (Tablette).
Orange-gelbe, längliche, 9,5 mm lange, 5,1 mm breite Filmtablette mit blauem Aufdruck des Firmenlogos auf einer Seite.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Valdoxan wird angewendet zur Behandlung von Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Dosierung
Die empfohlene Dosis beträgt 25 mg, die einmal täglich beim Zubettgehen einzunehmen ist. Sofern nach zweiwöchiger Behandlung keine Besserung der Symptome eingetreten ist, kann die Dosis auf einmal täglich 50 mg (2 Tabletten à 25 mg) beim Zubettgehen erhöht werden.

Eine Entscheidung für eine Dosissteigerung muss gegen das höhere Risiko eines Anstiegs der Transaminasenwerte abgewogen werden. Jede Dosissteigerung auf 50 mg sollte auf einer individuellen Nutzen/Risiko-Abwägung für den Patienten beruhen und die Vorgaben zur Kontrolle der Leberfunktion sollten strikt befolgt werden.

Bei allen Patienten sollen vor Beginn der Behandlung Leberfunktionstests (Kontrolle der Transaminasen) durchgeführt werden. Die Behandlung darf nicht begonnen werden, wenn die Transaminasenwerte das 3-Fache des oberen Normbereichs überschreiten (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).
Während der Behandlung sollen die Transaminasenwerte regelmäßig nach ca. 3 Wochen, 6 Wochen (Ende der akuten Phase), 12 und 24 Wochen (Ende der Erhaltungsphase) sowie danach, wenn klinisch indiziert, kontrolliert werden (siehe auch Abschnitt 4.4). Die Behandlung soll abgebrochen werden, wenn der Anstieg der Transaminasen das 3-Fache des oberen Normbereichs überschreitet (siehe Abschnitt 4.3 und 4.4).
Nach einer Dosissteigerung sollen Leberfunktionstests erneut in derselben Häufigkeit wie zu Beginn der Behandlung durchgeführt werden.

Dauer der Anwendung
Patienten mit einer Depression sollen über einen ausreichenden Zeitraum von mindestens 6 Monaten behandelt werden um sicherzustellen, dass sie symptomfrei sind.

Wechsel der Therapie von einem SSRI/SNRI Antidepressivum zu Agomelatin
Nach dem Absetzen von SSRI/SNRI Antidepressiva können bei Patienten Absetzsymptome auftreten. Die Fachinformation des aktuell eingenommenen SSRI/SNRI sollte bezüglich des Absetzens der Behandlung zu Rate gezogen werden, um dies zu vermeiden. Mit der Einnahme von Agomelatin kann sofort begonnen werden, während die Dosis des SSRI/SNRI schrittweise reduziert wird (siehe Abschnitt 5.1).

Absetzen der Behandlung
Bei einem Absetzen der Behandlung ist kein Ausschleichen der Dosis erforderlich.

Spezielle Patientengruppen

Ältere Patienten
Bei älteren depressiven Patienten (< 75 Jahre) wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Agomelatin (25 bis 50mg/Tag) belegt. Bei Patienten ≥ 75 Jahre wurde die Wirksamkeit nicht belegt. Agomelatin sollte deshalb nicht bei Patienten dieser Altersgruppe angewendet werden (siehe Abschnitte 4.4 und 5.1). Eine Dosisanpassung hinsichtlich des Alters ist nicht erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Niereninsuffizienz
Es wurde keine wesentliche Veränderung der pharmakokinetischen Parameter von Agomelatin bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz beobachtet. Jedoch ist die klinische Datenlage über die Anwendung von Agomelatin bei depressiven Patienten mit schwerer oder mäßiger Niereninsuffizienz begrenzt. Daher ist Vorsicht bei der Anwendung von Agomelatin bei diesen Patienten geboten.

Eingeschränkte Leberfunktion
Agomelatin ist bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion kontraindiziert (siehe Abschnitte 4.3, 4.4 und 5.2).

Kinder und Jugendliche
Die Sicherheit und Wirksamkeit von Agomelatin bei Kindern ab einem Alter von 2 Jahren zur Behandlung von Episoden einer Major Depression ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor (siehe Abschnitt 4.4). Es gibt im Anwendungsgebiet von Episoden einer Major Depression keinen relevanten Nutzen von Agomelatin bei Kindern ab Geburt bis zu einem Alter von 2 Jahren.

Art der Anwendung
Zum Einnehmen.
Valdoxan Filmtabletten können unabhängig von den Mahlzeiten eingenommen werden.

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
Eingeschränkte Leberfunktion (d.h. Leberzirrhose oder aktive Lebererkrankung) oder erhöhte Transaminasenwerte um mehr als das 3-Fache des oberen Normbereichs (siehe Abschnitte 4.2 und 4.4).
Gleichzeitige Anwendung von starken CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin) (siehe Abschnitt 4.5).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Kontrolluntersuchungen der Leberfunktion (Serumtransaminasen)
Nach der Markteinführung sind bei Patienten, die mit Agomelatin behandelt wurden, Fälle von Leberschädigung, einschließlich Leberinsuffizienz (bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Leberschädigung in wenigen Ausnahmefällen mit tödlichem Ausgang oder Lebertransplantation), erhöhte Leberenzymwerte um mehr als das 10-Fache des oberen Normbereichs, Hepatitis und Ikterus berichtet worden (siehe Abschnitt 4.8). Die meisten traten in den ersten Behandlungsmonaten auf. Die

Form der Leberschädigung ist überwiegend hepatozellulär, wobei die erhöhten Transaminasenwerte für gewöhnlich nach dem Absetzen von Agomelatin auf normale Werte zurückgehen.
Vor Beginn der Behandlung ist Vorsicht geboten und alle Patienten sollen während der Behandlung engmaschig überwacht werden, vor allem Patienten mit Risikofaktoren für eine Leberschädigung oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die zu einer Leberschädigung führen können.

- *Vor Beginn der Behandlung*

Valdoxan soll bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Leberschädigung, wie z.B.
- Fettleibigkeit, Übergewicht, nicht-alkoholisch bedingte Fettleber, Diabetes,
- Alkoholmissbrauch und/oder Konsum beträchtlicher Mengen an Alkohol

oder bei gleichzeitiger Behandlung mit Arzneimitteln, die zu einer Leberschädigung führen können, nur nach sorgfältiger Abwägung von Nutzen und Risiko angewendet werden.
Vor Behandlungsbeginn sollen bei allen Patienten Transaminasenkontrollen durchgeführt werden. Die Behandlung darf bei Ausgangswerten von ALT und/oder AST > 3-fach höher als der obere Normbereich nicht initiiert werden (siehe Abschnitt 4.3). Vorsicht ist geboten bei der Anwendung von Valdoxan bei Patienten, die bereits vor der Behandlung erhöhte Transaminasenwerte aufweisen (> als der obere Normbereich und ≤ 3-fach höher als der obere Normbereich).

- *Häufigkeit der Leberfunktionstests (Kontrolle der Transaminasen)*
  - vor Beginn der Behandlung
  - und dann:
    - nach ca. 3 Wochen,
    - nach ca. 6 Wochen (Ende der akuten Phase),
    - nach ca. 12 und 24 Wochen (Ende der Erhaltungsphase)
    - und danach, wenn klinisch angezeigt.
  - Nach Dosissteigerung sollen diese Leberwertkontrollen erneut in derselben Häufigkeit wie zu Beginn der Behandlung durchgeführt werden.

Bei jedem Patienten, bei dem erhöhte Transaminasenwerte auftreten, sollten diese Leberwertkontrollen innerhalb von 48 Stunden wiederholt werden.

- *Während der Behandlung*

Valdoxan ist sofort abzusetzen, wenn:
- Symptome oder Anzeichen einer möglichen Leberschädigung auftreten (z.B. dunkler Urin, hell gefärbter Stuhl, gelbe Haut/Augen, Schmerzen im rechten Oberbauch, anhaltende, neu auftretende und unerklärliche Müdigkeit).
- Transaminasenwerte über das 3-Fache des oberen Normbereiches ansteigen.

Nach dem Absetzen von Valdoxan sollten Leberfunktionstests so lange wiederholt werden, bis die Transaminasenwerte wieder den Normbereich erreicht haben.

Kinder und Jugendliche
Valdoxan wird für die Behandlung der Depression bei Patienten unter 18 Jahren nicht empfohlen, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Valdoxan in dieser Altersgruppe nicht belegt wurden. Suizidales Verhalten (Suizidversuche und -gedanken) sowie Feindseligkeit (vorwiegend Aggressivität, oppositionelles Verhalten und Wut) wurden in klinischen Studien bei Kindern und Jugendlichen mit anderen Antidepressiva häufiger im Vergleich zu Placebo beobachtet (siehe Abschnitt 4.2).

Ältere Patienten
Bei Patienten ≥75 Jahren wurde die Wirksamkeit von Agomelatin nicht belegt. Agomelatin sollte deshalb bei Patienten dieser Altersgruppe nicht angewendet werden (siehe Abschnitt 4.2 und 5.1).

Anwendung bei älteren Patienten mit Demenz

Valdoxan sollte nicht zur Behandlung von depressiven Episoden bei älteren Patienten mit Demenz angewendet werden, da die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit von Valdoxan bei diesen Patienten nicht belegt wurden.

Bipolare Störung/ Manie/ Hypomanie
Valdoxan sollte bei Patienten mit bipolarer Störung, Manie oder Hypomanie in der Anamnese mit Vorsicht eingesetzt werden. Die Behandlung sollte abgebrochen werden, wenn bei einem Patienten manische Symptome auftreten (siehe Abschnitt 4.8).

Suizid/ Suizidgedanken
Depressive Erkrankungen sind mit einem erhöhten Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken, selbstschädigendem Verhalten und Suizid (Suizid-bezogene Ereignisse) verbunden. Dieses erhöhte Risiko besteht, bis es zu einer signifikanten Linderung der Symptome kommt. Da diese nicht unbedingt schon während der ersten Behandlungswochen auftritt, sollten die Patienten daher bis zum Eintritt einer Besserung engmaschig überwacht werden. Die bisherige klinische Erfahrung zeigt, dass das Suizidrisiko zu Beginn einer Behandlung ansteigen kann.
Bei Patienten mit suizidalem Verhalten in der Anamnese oder solchen, die vor der Therapie ausgeprägte Suizidabsichten hatten, ist das Risiko für die Auslösung von Suizidgedanken oder –versuchen erhöht. Sie sollten daher während der Behandlung besonders sorgfältig überwacht werden. Eine Meta-Analyse von Placebo-kontrollierten klinischen Studien zur Anwendung von Antidepressiva bei Erwachsenen mit psychiatrischen Störungen zeigte für Patienten unter 25 Jahren, die Antidepressiva einnahmen, ein erhöhtes Risiko für suizidales Verhalten im Vergleich zu Placebo.
Die Arzneimitteltherapie sollte mit einer engmaschigen Überwachung der Patienten, vor allem der Patienten mit hohem Suizidrisiko, insbesondere zu Beginn der Behandlung und nach Dosisanpassungen einhergehen. Patienten (und deren Betreuer) sind auf die Notwendigkeit einer Überwachung hinsichtlich jeder klinischen Verschlechterung, des Auftretens von suizidalem Verhalten oder Suizidgedanken und ungewöhnlicher Verhaltensänderungen hinzuweisen. Sie sollten unverzüglich medizinischen Rat einholen, wenn derartige Symptome auftreten.

Kombination mit CYP1A2-Inhibitoren (siehe Abschnitte 4.3 und 4.5)
Bei gleichzeitiger Anwendung von Valdoxan mit mäßigen CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Propranolol, Enoxacin) ist Vorsicht geboten, da dies zu einer erhöhten Agomelatin-Exposition führen könnte.

Lactose-Intoleranz
Valdoxan enthält Lactose. Patienten mit der seltenen hereditären Galactose-Intoleranz, völligem Lactasemangel oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht einnehmen.

Natriumgehalt
Valdoxan enthält weniger als 1 mmol Natrium (23 mg) pro Tablette, d.h. es ist nahezu "natriumfrei".

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Mögliche Wirkungen von anderen Arzneimitteln auf Agomelatin
Agomelatin wird hauptsächlich durch Cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) (90%) und durch CYP2C9/2C19 (10%) metabolisiert. Arzneimittel, die mit diesen Isoenzymen interagieren, können die Bioverfügbarkeit von Agomelatin entweder vermindern oder verstärken.
Fluvoxamin, ein starker CYP1A2- und moderater CYP2C9-Inhibitor, hemmt deutlich den Metabolismus von Agomelatin. Dies führt zu einem 60-fachen (12- bis 412-fachen) Anstieg der Agomelatin-Exposition. Daher ist die gleichzeitige Anwendung von Valdoxan und starken CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Fluvoxamin, Ciprofloxacin) kontraindiziert.
Die Kombination von Agomelatin mit Östrogenen (mäßige CYP1A2-Inhibitoren) führt zu einer mehrfach erhöhten Agomelatin-Exposition. Obwohl es bei den 800 Patienten, die gleichzeitig Östrogene erhielten, keine speziellen Anzeichen auf mangelnde Sicherheit gab, sollte die gleichzeitige Anwendung von Agomelatin und mäßigen CYP1A2-Inhibitoren (z.B. Propranolol, Enoxacin) mit Vorsicht erfolgen, bis mehr Daten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.4).

Rifampicin induziert alle drei an der Metabolisierung von Agomelatin beteiligten Cytochrom-Isoenzyme und kann daher die Bioverfügbarkeit von Agomelatin verringern.
Es wurde gezeigt, dass Zigarettenrauch, ein CYP1A2-Induktor, die Bioverfügbarkeit von Agomelatin vor allem bei starken Rauchern (≥15 Zigaretten pro Tag) verringern kann (siehe Abschnitt 5.2),

Mögliche Wirkungen von Agomelatin auf andere Arzneimittel
In vivo induziert Agomelatin CYP450-Isoenzyme nicht. Agomelatin hemmt *in vivo* weder CYP1A2 noch *in vitro* andere Cytochrom P450-Isoenzyme. Daher hat Agomelatin keinen Einfluss auf die Exposition anderer Arzneimittel, die durch Cytochrom P450 metabolisiert werden.

Andere Arzneimittel
Phase 1-Studien ergaben keinen Nachweis für eine pharmakokinetische oder pharmakodynamische Interaktion mit Arzneimitteln, die den entsprechenden Patienten gleichzeitig mit Valdoxan verordnet werden könnten: Benzodiazepine, Lithium, Paroxetin, Fluconazol und Theophyllin.

Alkohol
Die gleichzeitige Einnahme von Agomelatin und Alkohol ist nicht ratsam.

Elektrokonvulsionstherapie (EKT)
Es liegen keine Erfahrungen über die gleichzeitige Anwendung von Agomelatin und EKT vor. Tierstudien haben keine krampffördernden Eigenschaften gezeigt (siehe Abschnitt 5.3). Daher werden klinische Auswirkungen einer EKT, die gleichzeitig mit einer Agomelatin-Behandlung durchgeführt wird, als unwahrscheinlich angesehen.

Kinder und Jugendliche
Studien zur Erfassung von Wechselwirkungen wurden nur bei Erwachsenen durchgeführt.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Bisher liegen keine oder nur sehr begrenzte Erfahrungen (weniger als 300 Schwangerschaftsausgänge) mit der Anwendung von Agomelatin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien lassen nicht auf direkte oder indirekte schädliche Auswirkungen auf Schwangerschaft, embryonale/fetale Entwicklung, Geburt oder postnatale Entwicklung schließen (siehe Abschnitt 5.3). Aus Vorsichtsgründen sollte eine Anwendung von Valdoxan während der Schwangerschaft vermieden werden.

Stillzeit
Es ist nicht bekannt, ob Agomelatin/Metabolite in die Muttermilch beim Menschen übergehen. Die zur Verfügung stehenden pharmakodynamischen/ toxikologischen Daten vom Tier zeigten, dass Agomelatin/ Metabolite in die Milch übergehen (siehe Abschnitt 5.3). Ein Risiko für Neugeborene/Kinder kann nicht ausgeschlossen werden. Es muss daher eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung mit Valdoxan verzichtet werden soll bzw. die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl der Nutzen des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität
Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen haben keine Auswirkung von Agomelatin auf die Fertilität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Agomelatin hat einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen.

Da Schwindelgefühl und Schläfrigkeit häufige Nebenwirkungen darstellen, sollten Patienten auf ihre möglicherweise eingeschränkte Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen hingewiesen werden.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils
Die Nebenwirkungen waren in der Regel leicht bis mäßig und traten während der ersten beiden Behandlungswochen auf. Die häufigsten Nebenwirkungen waren Kopfschmerzen, Übelkeit und Schwindel. Diese Nebenwirkungen waren meistens vorübergehend und führten im Allgemeinen nicht zum Abbruch der Behandlung.

Tabellarische Zusammenstellung der Nebenwirkungen
Die nachfolgende Tabelle repräsentiert die Nebenwirkungen, welche in Placebo-kontrollierten und aktiv-kontrollierten Studien beobachtet wurden.
Die Nebenwirkungen werden nach folgenden Häufigkeiten unten aufgeführt: sehr häufig (≥1/10); häufig (≥1/100 bis <1/10); gelegentlich (≥1/1.000 bis <1/100); selten (≥1/10.000 bis <1/1.000); sehr selten (<1/10.000), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Die Häufigkeiten sind nicht Placebo-korrigiert.

Systemorganklasse	**Häufigkeit**	
Psychiatrische Erkrankungen	häufig	Angst
		abnorme Träume*
	gelegentlich	Suizidgedanken oder suizidales Verhalten (siehe Abschnitt 4.4)
		Agitiertheit und damit verbundene Symptome* (wie Gereiztheit und Unruhe)
		Aggression*
		Alpträume*
		Manie/Hypomanie* Diese Symptome können auch durch die Grunderkrankung bedingt sein (siehe Abschnitt 4.4).
		Verwirrtheitszustand*
	selten	Halluzinationen*
Erkrankungen des Nervensystems	sehr häufig	Kopfschmerzen
	häufig	Schwindel
		Schläfrigkeit
		Schlaflosigkeit
	gelegentlich	Migräne
		Parästhesie
		Restless leg Syndrom*
	selten	Akathisie*
Augenerkrankungen	gelegentlich	verschwommenes Sehen
Erkrankungen des Ohrs und des Labyrinths	gelegentlich	Tinnitus*
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	häufig	Übelkeit
		Diarrhoe
		Obstipation
		Bauchschmerzen
		Erbrechen*
Leber- und Gallenerkrankungen	häufig	erhöhte AST- und/oder ALT-Werte (in klinischen Studien wurden Erhöhungen > 3-fach höher als

		der obere Normbereich bei 1,2% der Patienten unter Agomelatin 25 mg/Tag und 2,6% unter Agomelatin 50 mg/Tag vs. 0,5% unter Placebo beobachtet)
	gelegentlich	erhöhte γ-GT* (Gammaglutamyltransferase) (> 3-fach höher als der obere Normbereich)
	selten	Hepatitis
		erhöhte alkalische Phosphatase* (> 3-fach höher als der obere Normbereich)
		Leberinsuffizienz* [(1)]
		Ikterus*
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	gelegentlich	vermehrtes Schwitzen (Hyperhidrose)
		Ekzem
		Pruritus*
		Urtikaria*
	selten	erythematöser Ausschlag
		Gesichtsödem und Angioödem*
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	häufig	Rückenschmerzen
	gelegentlich	Myalgie*
Erkrankungen der Nieren und Harnwege	selten	Harnretention*
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	häufig	Müdigkeit
Untersuchungen	häufig	Gewichtszunahme*
	gelegentlich	Gewichtsabnahme*

* Die Häufigkeit für unerwünschte Ereignisse aus Spontanberichten wurde anhand von Daten aus klinischen Studien berechnet.
[(1)] Bei Patienten mit Risikofaktoren für eine Leberschädigung wurden wenige Ausnahmefälle mit tödlichem Ausgang oder Lebertransplantation berichtet.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen
Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das nationale Meldesystem anzuzeigen:

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: + 43 (0) 50 555 36207
Website: http://www.basg.gv.at/

4.9 Überdosierung

Symptome
Es liegen nur begrenzt Erfahrungen zur Überdosierung von Agomelatin vor. Die Erfahrung mit Agomelatin-Überdosierungen zeigte, dass Schmerzen im Epigastrium, Schläfrigkeit, Ermüdung, Agitiertheit, Angst, Anspannung, Schwindel, Zyanose oder Unwohlsein berichtet wurden. Eine

Person, die 2450 mg Agomelatin eingenommen hatte, erholte sich spontan ohne kardiovaskuläre und biologische Auffälligkeiten.

Behandlung
Für Agomelatin ist kein spezifisches Antidot bekannt. Eine Überdosierung sollte symptomatisch und unter laufender Überwachung behandelt werden. Eine weitere Überwachung in einer spezialisierten Einrichtung wird empfohlen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Psychoanaleptika, andere Antidepressiva, ATC-Code: NO6AX22

Wirkmechanismus
Agomelatin ist ein melatonerger (MT_1- und MT_2-Rezeptoren) Agonist und 5-HT_{2C}-Antagonist. Bindungsstudien zeigen, dass Agomelatin keinen Effekt auf die Monoaminaufnahme hat und keine Affinität zu α- und β-adrenergen, histaminergen, cholinergen, dopaminergen und Benzodiazepin-Rezeptoren aufweist.
Agomelatin resynchronisiert circadiane Rhythmen in Tiermodellen mit Störung des circadianen Rhythmus. Agomelatin erhöht die Freisetzung von Noradrenalin und Dopamin speziell im frontalen Cortex und hat keinen Einfluss auf den extrazellulären Serotoninspiegel.

Pharmakodynamische Wirkungen
Agomelatin hat in Tiermodellen für Depression (learned helplessness, despair-Test, chronic mild stress) sowie auch in Modellen zur Desynchronisation circadianer Rhythmen und in Modellen zu Stress und Angstzuständen antidepressive Effekte gezeigt.
Beim Menschen hat Agomelatin positive Eigenschaften auf die Phasenverschiebung; es induziert eine Phasenvorverlagerung sowohl des Einschlafens als auch der Absenkung der Körpertemperatur und des Beginns der Melatoninsekretion.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit
Die Wirksamkeit und Unbedenklichkeit von Agomelatin zur Behandlung von Episoden einer Major Depression wurden in einem klinischen Studienprogramm mit 7900 Patienten untersucht, welche mit Agomelatin behandelt wurden.
Zur Untersuchung der Kurzzeit-Wirksamkeit von Agomelatin bei Episoden einer Major Depression bei Erwachsenen wurden zehn Placebo-kontrollierte Studien mit fixer Dosierung und/oder Dosissteigerung durchgeführt. Nach dem Ende der Behandlung (über 6 oder 8 Wochen) wurde die signifikante Wirksamkeit von Agomelatin 25-50 mg in sechs dieser zehn Placebo-kontrollierten Doppelblindstudien nachgewiesen. Der primäre Endpunkt war die Änderung des HAMD-17 Score im Vergleich zur Baseline. Agomelatin zeigte keinen Unterschied gegenüber Placebo in zwei Studien, in denen die aktiven Kontrollsubstanzen Paroxetin oder Fluoxetin Assay-Sensitivität zeigten. Agomelatin wurde nicht direkt mit Paroxetin oder Fluoxetin verglichen, da beide Vergleichssubstanzen eingesetzt wurden, um die Assay-Sensitivität sicherzustellen. Zwei weitere Studien konnten nicht bewertet werden, da sich die aktiven Kontrollsubstanzen Paroxetin oder Fluoxetin nicht von Placebo unterschieden. Jedoch war es in diesen Studien nicht zulässig die Startdosis von Agomelatin, Paroxetin oder Fluoxetin zu erhöhen, selbst bei nicht ausreichender Response.
Die Wirksamkeit wurde auch bei Patienten mit schwerer Depression (Baseline HAM-D ≥ 25) in allen positiven Placebo-kontrollierten Studien beobachtet.
Die Responderraten waren unter Agomelatin im Vergleich zu Placebo statistisch signifikant höher. Überlegenheit (2 Studien) oder Nicht-Unterlegenheit (4 Studien) im Vergleich zu SSRI/ SNRI (Sertralin, Escitalopram, Fluoxetin, Venlafaxin oder Duloxetin) wurde in sechs von sieben Wirksamkeitsstudien in einer heterogenen Population von depressiven erwachsenen Patienten gezeigt. Die antidepressive Wirksamkeit wurde entweder als primärer Endpunkt oder als sekundärer Endpunkt anhand des HAMD-17 Score bewertet.

In einer Studie zur Rückfallprävention konnte der Erhalt der antidepressiven Wirksamkeit gezeigt werden. Patienten, die auf eine 8- bzw. 10-wöchige Akutbehandlung mit Agomelatin 25-50 mg (einmal täglich, open-label) ansprachen, wurden für weitere 6 Monate entweder auf Agomelatin 25-50 mg einmal täglich oder Placebo randomisiert. Agomelatin 25-50 mg einmal täglich zeigte eine statistisch signifikante Überlegenheit gegenüber Placebo (p=0,0001) bezogen auf das primäre Zielkriterium (Prävention eines depressiven Rückfalls), gemessen als Zeit bis zum Auftreten eines Rückfalls. Die Inzidenz für Rückfälle während der 6-monatigen doppelblinden follow-up-Phase betrug 22% für Agomelatin bzw. 47% für Placebo.

Agomelatin verändert bei gesunden Probanden nicht die Aufmerksamkeit am Tag oder das Gedächtnis. Bei depressiven Patienten erhöhte Agomelatin 25 mg den „Slow Wave Sleep“, ohne den REM (Rapid Eye Movement)-Schlafanteil oder die REM-Latenz zu verändern. Agomelatin 25 mg induzierte auch eine Verkürzung der Einschlafzeit und der Zeit bis zum Herzfrequenzminimum. Bereits ab der ersten Behandlungswoche zeigte sich eine signifikante Verbesserung im Hinblick auf das Einschlafen und die Schlafqualität, wobei nach Beurteilung durch die Patienten keine Tagesmüdigkeit auftrat.

In einer speziellen Vergleichsstudie zur sexuellen Dysfunktion konnte bei Patienten in Remission unter Agomelatin ein numerischer Trend (statistisch nicht signifikant) zu weniger sexueller Dysfunktion bei den Erregungs- und Orgasmus-Scores nach der Sex Effects Scale (SEXFX) als unter Venlafaxin gezeigt werden. Die zusammengefasste Analyse verschiedener Studien mit der Arizona Sexual Experience Scale (ASEX) ergab, dass Agomelatin nicht im Zusammenhang mit sexueller Dysfunktion stand. Bei gesunden Probanden blieb unter Agomelatin die sexuelle Funktion im Vergleich zu Paroxetin erhalten.

Agomelatin verhielt sich in klinischen Studien in Bezug auf Herzfrequenz und Blutdruck neutral.

In einer Studie zur Beurteilung von Absetzsymptomen mittels der Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS)-Checkliste bei Patienten in der Remission induzierte Agomelatin nach abruptem Behandlungsabbruch kein Absetzsyndrom.
Agomelatin hat kein Missbrauchspotential, wie in Studien an gesunden Probanden mit Hilfe einer speziellen visuellen Analogskala oder auch der Addiction Research Center Inventory (ARCI) 49-Punkte-Liste festgestellt wurde.

In einer 8-wöchigen Placebo-kontrollierten Studie an älteren depressiven Patienten (≥ 65 Jahre; n=222, davon erhielten 151 Agomelatin), die täglich 25-50 mg Agomelatin erhielten, zeigte sich ein statistisch signifikanter Unterschied von 2,67 Punkten im HAM-D-Gesamt Score, dem primären Endpunkt. Die Analyse der Responderraten zeigte einen Vorteil zugunsten von Agomelatin. Bei sehr alten Patienten (≥ 75 Jahre; n=69, davon erhielten 48 Agomelatin) konnte keine Verbesserung beobachtet werden. Die Verträglichkeit von Agomelatin bei älteren Patienten ist vergleichbar mit der bei jüngeren Erwachsenen.

Eine spezifische kontrollierte Studie über 3 Wochen wurde bei Patienten mit Episoden einer Major Depression, die sich nur unzureichend unter Paroxetin (einem SSRI) oder Venlafaxin (einem SNRI) verbesserte, durchgeführt. Bei einer Umstellung der Therapie von diesen Antidepressiva auf Agomelatin traten nach dem Absetzen des SSRI oder des SNRI, sowohl nach abruptem als auch bei ausschleichendem Absetzen der vorangegangenen Therapie, Absetzsymptome auf. Diese Absetzsymptome können mit einem fehlenden frühen Ansprechen auf Agomelatin verwechselt werden.
Der Prozentsatz an Patienten mit zumindest einem Absetzsymptom eine Woche nach Behandlungsende mit SSRI/SNRI war geringer in der Gruppe mit längerer Ausschleichphase (schrittweises Absetzen des bisherigen SSRI/SNRI über einen Zeitraum von 2 Wochen) im Vergleich zur Gruppe mit kurzer Ausschleichphase (schrittweises Absetzen des bisherigen SSRI/SNRI über einen Zeitraum von 1 Woche) sowie zur Gruppe mit abruptem Wirkstoffwechsel (abruptes Absetzen): 56,1%, 62,6% bzw. 79,8%.

Kinder und Jugendliche
Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für Agomelatin eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in allen pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung von Episoden einer Major Depression gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption und Bioverfügbarkeit
Agomelatin wird nach oraler Einnahme schnell und gut (≥ 80%) resorbiert. Die absolute Bioverfügbarkeit ist gering (< 5% bei der oralen therapeutischen Dosis) und die inter-individuelle Variabilität ist beträchtlich. Die Bioverfügbarkeit ist bei Frauen höher als bei Männern. Sie wird durch die Einnahme oraler Kontrazeptiva erhöht und durch Rauchen verringert. Die maximale Plasmakonzentration wird 1 bis 2 Stunden nach der Einnahme erreicht.

Im therapeutischen Dosisbereich nimmt die systemische Agomelatin-Exposition proportional zur Dosis zu. Bei höherer Dosierung kommt es zu einer Sättigung des First-Pass-Effekts.
Die Bioverfügbarkeit und Resorptionsrate werden durch Nahrungsaufnahme (normale oder auch stark fetthaltige Speisen) nicht verändert. Die Variabilität nimmt bei stark fetthaltigen Speisen zu.

Verteilung
Das Verteilungsvolumen beträgt im steady-state ungefähr 35 l. Die Plasmaproteinbindung beträgt 95%, unabhängig von der Konzentration, und bleibt auch bei zunehmendem Alter sowie bei Patienten mit Niereninsuffizienz unverändert. Die ungebundene Fraktion ist jedoch bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion doppelt so hoch.

Biotransformation
Nach oraler Einnahme wird Agomelatin schnell - hauptsächlich durch CYP1A2 in der Leber - metabolisiert. Die Isoenzyme CYP2C9 und CYP2C19 sind ebenfalls beteiligt, haben jedoch nur einen geringen Anteil am Metabolismus.
Die Hauptmetaboliten, hydroxyliertes und demethyliertes Agomelatin, sind nicht aktiv und werden rasch konjugiert und im Urin ausgeschieden.

Elimination
Die Elimination erfolgt rasch. Die mittlere Plasmahalbwertszeit beträgt zwischen 1 und 2 Stunden. Die Clearance ist hoch (ungefähr 1100 ml/min) und hauptsächlich metabolisch.
Die Ausscheidung erfolgt vorwiegend (zu 80%) über den Urin in Form von Metaboliten. Die Ausscheidung des unveränderten Wirkstoffs über den Urin ist vernachlässigbar.
Die Kinetik ist nach wiederholter Einnahme unverändert.

Patienten mit Niereninsuffizienz
Bei Patienten mit schwerer Niereninsuffizienz wurde keine wesentliche Veränderung der pharmakokinetischen Parameter beobachtet (n=8; 25 mg als Einzeldosis). Jedoch ist bei Patienten mit schwerer oder mäßiger Niereninsuffizienz Vorsicht geboten, da bei diesen Patienten nur begrenzt klinische Daten zur Verfügung stehen (siehe Abschnitt 4.2).

Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion
In einer speziellen Studie bei zirrhotischen Patienten mit leichter chronischer (Child-Pugh Typ A) oder mäßiger (Child-Pugh Typ B) Leberfunktionseinschränkung war die Exposition nach Gabe von Agomelatin 25 mg im Vergleich zu entsprechenden Probanden (Alter, Gewicht und Rauchgewohnheiten) ohne Leberfunktionsstörung deutlich erhöht (70-fach bei Typ A bzw. 140-fach bei Typ B) (siehe Abschnitte 4.2, 4.3 und 4.4).

Ältere Patienten
Eine pharmakokinetische Studie an älteren Patienten (≥ 65 Jahre) zeigte, dass bei einer Dosis von 25 mg bei Patienten ≥ 75 Jahre die mittlere AUC und die mittlere Cmax um das 4-Fache und 13-Fache

höher waren als bei Patienten < 75 Jahre. Die Gesamtzahl an Patienten, die 50 mg erhielten war zu gering, um Rückschlüsse zu ziehen. Eine Dosisanpassung bei älteren Patienten ist nicht erforderlich.

Ethnische Gruppen
Es liegen keine Daten zum Einfluss der Rasse auf die Pharmakokinetik von Agomelatin vor.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Bei Mäusen, Ratten und Affen wurden sowohl nach einmaliger als auch nach wiederholter Verabreichung hoher Dosen sedierende Effekte beobachtet.
Bei Nagern wurde ab einer Dosis von 125 mg/kg/Tag eine ausgeprägte Induktion von CYP2B sowie eine mäßige Induktion von CYP1A und CYP3A festgestellt, während bei Affen die Induktion von CYP2B und CYP3A bei einer Dosis von 375 mg/kg/Tag gering war. In Toxizitätsstudien mit wiederholter Applikation wurde bei Nagern und Affen keine Hepatotoxizität beobachtet.
Agomelatin geht in die Plazenta und die Föten trächtiger Ratten über.
Reproduktionsstudien an Ratten und Kaninchen haben keinerlei Effekte von Agomelatin auf die Fertilität, die embryofetale Entwicklung sowie auf die prä- und postnatale Entwicklung gezeigt.
Eine Reihe von *in vitro*- und *in vivo*-Standarduntersuchungen zur Genotoxizität ergab, dass Agomelatin kein mutagenes oder klastogenes Potential besitzt.

In Karzinogenitätsstudien induzierte Agomelatin in einer Dosierung, die mindestens 110-mal höher war als die therapeutische Dosis, eine Zunahme der Inzidenz von Lebertumoren bei Ratten und Mäusen. Die Lebertumore stehen höchstwahrscheinlich in Zusammenhang mit einer für Nager spezifischen Enzyminduktion. Die Häufigkeit von gutartigen Mammafibroadenomen bei Ratten nahm bei hohen Expositionen (60-fach höher als die therapeutische Dosis) zu, blieb jedoch im Rahmen der Kontrollen.
Studien zur Sicherheitspharmakologie haben keinen Effekt von Agomelatin auf den hERG (human Ether à-go-go Related Gene)-Strom oder auf das Aktionspotential von Purkinje-Zellen beim Hund ergeben. Agomelatin hat keine prokonvulsiven Eigenschaften nach intraperitonealer Applikation von Dosen bis zu 128 mg/kg bei Mäusen und Ratten gezeigt.

Es wurden keine Effekte von Agomelatin auf Verhaltensmuster, visuelle und reproduktive Funktionen bei jungen Tieren festgestellt. Eine leichte dosisunabhängige Gewichtsabnahme, die auf die pharmakologischen Eigenschaften zurückzuführen ist, sowie geringfügige Auswirkungen auf männliche Geschlechtsorgane, jedoch ohne Beeinträchtigung der Fortpflanzungsfähigkeit, wurden beobachtet.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Tablettenkern:
- Lactose-Monohydrat
- Maisstärke
- Povidon (K30)
- Carboxymethylstärke-Natrium (Typ A) (Ph.Eur.)
- Stearinsäure (Ph.Eur.)
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- hochdisperses Siliciumdioxid

Filmüberzug:
- Hypromellose
- Eisen(III)-hydroxid-oxid x H_2O (E172)
- Glycerol

- Macrogol (6000)
- Magnesiumstearat (Ph.Eur.)
- Titandioxid (E171)

Die Tinte für den Aufdruck enthält Schellack, Propylenglycol und Indigocarmin-Aluminiumsalz (E132).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Für dieses Arzneimittel sind keine besonderen Lagerungsbedingungen erforderlich.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Aluminium/PVC-Blisterpackung in Faltschachteln aus Karton.
Kalenderpackungen mit 14, 28, 56, 84 und 98 Filmtabletten.
Kalenderpackungen mit 100 Filmtabletten (Klinikpackungen).

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung

Keine besonderen Anforderungen für die Beseitigung.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Frankreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

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. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung: 19. Februar 2009
Datum der letzten Verlängerung der Zulassung: 12. Dezember 2018

10. STAND DER INFORMATION

05/2020

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT

Rezept- und apothekenpflichtig. Wiederholte Abgabe verboten.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.