

Skrócona informacja o leku: Sedival

Sedival, 25 mg, tabletki powlekane: Każda tabletkę powlekana zawiera 25 mg agomelatyny.

Grupa farmakoterapeutyczna: psychoanaleptyki, inne leki przeciwdepresyjne

Kod ATC: N06AX22

Postać farmaceutyczna: tabletki powlekane, żółte, podłużne, obustronnie wypukłe tabletki powlekane.

Wskazania do stosowania: Leczenie dużych epizodów depresyjnych. Produkt leczniczy Sedival jest wskazany do stosowania u dorosłych. **Dawkowanie i sposób podawania:** Dawkowanie: Zalecana dawka to 25 mg raz na dobę, zażywana doustnie wieczorem przed snem. Po dwóch tygodniach leczenia, jeżeli nie ma poprawy, dawka może być zwiększona do 50 mg raz na dobę, tj. do dwóch tabletek po 25 mg przyjmowanych przed snem. Decydując o zwiększeniu dawki należy wziąć pod uwagę wyższe ryzyko zwiększenia aktywności aminotransferaz. Każde zwiększenie dawki do 50 mg powinno być oparte na ocenie korzyści i ryzyka u konkretnego pacjenta oraz na ścisłym przestrzeganiu monitorowania wyników testów czynnościowych wątroby. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania czynności wątroby przed rozpoczęciem leczenia. Nie należy rozpoczynać terapii, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przekracza górny zakres normy. Podczas leczenia należy okresowo monitorować aktywność aminotransferaz: po około trzech tygodniach, sześciu tygodniach (koniec ostrej fazy), po dwunastu tygodniach i po dwudziestu czterech tygodniach leczenia (koniec fazy podtrzymującej) oraz później, kiedy jest to klinicznie wskazane. Terapię należy przerwać, jeśli aktywność aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przekracza górny zakres normy. Zwiększając dawkowanie, należy znowu przeprowadzić badania czynności wątroby z tą samą częstością, jak podczas rozpoczynania leczenia. *Czas trwania leczenia:* Aby zapewnić ustąpienie objawów, pacjenci z depresją powinni być leczeni wystarczająco długo, przynajmniej 6 miesięcy. *Zmiana leczenia z leku przeciwdepresyjnego z grupy SSRI/SNRI na leczenie agomelatyną:* Po przerwaniu stosowania leku przeciwdepresyjnego z grupy SSRI (ang. *Selective Serotonin Reuptake Inhibitors* – Selektywne Inhibitory Wychwytu Zwrotnego Serotoniny) lub SNRI (ang. *Serotonin Norepinephrine Reuptake Inhibitors* – Inhibitory Wychwytu Zwrotnego Serotoniny i Noradrenaliny) u pacjentów mogą wystąpić objawy odstawienia. Aby ich uniknąć, należy sprawdzić w Charakterystyce Produktu Leczniczego aktualnie stosowanego produktu leczniczego z grupy SSRI/SNRI, jak należy go odstawiać. Podawanie agomelatyny można rozpocząć od razu w trakcie zmniejszania dawkowania leku z grupy SSRI/SNRI. *Przerwanie leczenia:* Nie jest wymagane stopniowe zmniejszanie dawki w celu przerwania leczenia. Szczególne grupy pacjentów: *Pacjenci w podeszłym wieku:* Ustalono skuteczność i bezpieczeństwo stosowania agomelatyny (25 do 50 mg/dobę) u pacjentów w podeszłym wieku (<75 lat) z depresją. Działanie leku nie jest udokumentowane u pacjentów ≥ 75 lat. Z tego względu agomelatyny nie należy stosować u pacjentów z tej grupy wiekowej. Nie wymaga się dostosowania dawki w zależności od wieku. *Zaburzenie czynności nerek:* U pacjentów z ciężkim zaburzeniem czynności nerek nie obserwowano istotnej zmiany parametrów farmakokinetycznych agomelatyny. Jednak dostępne są tylko ograniczone kliniczne dane dotyczące stosowania produktu Sedival u chorujących na depresję pacjentów z ciężkim lub umiarkowanym zaburzeniem czynności nerek i z dużymi epizodami depresyjnymi. Z tego względu należy zachować ostrożność przepisując produkt Sedival tym pacjentom. *Zaburzenie czynności wątroby:* Produkt leczniczy Sedival jest przeciwwskazany u pacjentów z zaburzeniem czynności wątroby. *Dzieci i młodzież:* Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu leczniczego Sedival u dzieci powyżej 2 lat w leczeniu dużych epizodów depresyjnych. Brak dostępnych danych. Nie stosuje się produktu Sedival u dzieci do 2 roku życia w leczeniu dużych epizodów depresyjnych. Sposób podawania: Podanie doustne. Tabletki powlekane produktu Sedival mogą być przyjmowane z pokarmem lub bez pokarmu. **Przeciwwskazania:** Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą. Zaburzenie czynności wątroby (tj. marskość lub czynna choroba wątroby) lub aktywność aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przekraczająca górny zakres normy. Jednoczesne stosowanie z silnymi inhibitorami CYP1A2 (np. fluwoksamina, cyprofloksacyna). **Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania:** Monitorowanie czynności wątroby: U pacjentów leczonych produktem Sedival, po wprowadzeniu leku do obrotu zgłaszano przypadki uszkodzenia wątroby, w tym niewydolność wątroby (wyjątkowo zgłoszono kilka przypadków zakończonych zgonem lub wymagających przeszczepienia wątroby u pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby), zwiększenie aktywności enzymów wątrobowych powyżej 10 - krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu, zapalenie wątroby i żółtaczkę. Większość tych przypadków wystąpiła w pierwszych miesiącach leczenia. Uszkodzenie wątroby następuje głównie na poziomie hepatocytów, przy czym aktywność aminotransferaz w surowicy zwykle powracają do poziomów prawidłowych po przerwaniu stosowania produktu Sedival. **Przed rozpoczęciem leczenia należy zachować ostrożność, a przez cały okres terapii dokładnie monitorować wszystkich pacjentów, zwłaszcza jeśli występują czynniki ryzyka uszkodzenia wątroby lub są jednocześnie stosowane produkty lecznicze związane z ryzykiem uszkodzenia wątroby.** *Przed rozpoczęciem leczenia:* U pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby, np.: z otyłością, nadwagą, niealkoholową chorobą tłuszczową wątroby, cukrzycą, z zaburzeniem spowodowanym spożywaniem alkoholu i (lub) spożywających znaczne ilości alkoholu oraz jednocześnie leczonych produktami leczniczymi, których stosowanie niesie ryzyko uszkodzenia wątroby, leczenie produktem Sedival można zalecać tylko po ostrożnym rozważeniu korzyści i ryzyka. U wszystkich pacjentów należy przeprowadzić badania czynności wątroby, a leczenia nie należy rozpoczynać u pacjentów z wartościami ALAT i (lub) AspAT >3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu. Należy zachować ostrożność, podając produkt Sedival pacjentom, u których przed leczeniem aktywność aminotransferaz była zwiększona (>wartości górnej granicy prawidłowego zakresu i ≤ 3 - krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu). Jak często badać czynność wątroby: przed rozpoczęciem leczenia, następnie: po około 3 tygodniach, po około 6 tygodniach (koniec ostrej fazy), po około 12 i 24 tygodniach (koniec fazy podtrzymującej) oraz później, kiedy jest to klinicznie wskazane. Zwiększając dawkowanie należy znowu przeprowadzić badania czynności wątroby z tą samą częstością, jak podczas rozpoczynania leczenia. U każdego pacjenta, u którego wystąpi zwiększenie aktywności aminotransferaz w surowicy, należy w ciągu 48 godzin powtórzyć badania czynności wątroby. *W czasie leczenia:* Leczenie produktem Sedival należy natychmiast przerwać, jeśli: u pacjenta wystąpią objawy przedmiotowe lub podmiotowe potencjalnego uszkodzenia wątroby (takie jak ciemno zabarwiony mocz, jasny kał, zażółcenie skóry lub oczu, ból w prawej górnej części brzucha, wystąpienie utrzymującego się i niewyjaśnionego zmęczenia), aktywność aminotransferaz w surowicy 3-krotnie przekracza górny zakres normy. Po przerwaniu leczenia produktem Sedival należy powtarzać badania czynności wątroby, dopóki aktywność aminotransferaz w surowicy nie powróci do normy. Stosowanie u dzieci i młodzieży: Nie zaleca się produktu Sedival w leczeniu depresji u pacjentów w wieku poniżej 18 lat, ponieważ nie ustalono bezpieczeństwa i skuteczności produktu Sedival w tej grupie wiekowej. W badaniach klinicznych dzieci i młodzieży leczonych innymi lekami przeciwdepresyjnymi częściej obserwowano zachowania związane z samobójstwem (próby samobójcze i myśli samobójcze) oraz wrogość (głównie agresja, sprzeciw i gniew) niż u pacjentów otrzymujących placebo. Pacjenci w podeszłym wieku: Nie udokumentowano działania u pacjentów ≥ 75 lat, z tego względu

agomelatyna nie powinna być stosowana przez pacjentów z tej grupy wiekowej. **Stosowanie u pacjentów w podeszłym wieku z otepieniem:** Produkt Sedival nie powinien być stosowany w leczeniu dużych epizodów depresyjnych u pacjentów w podeszłym wieku z otepieniem, ponieważ nie ustalono u nich bezpieczeństwa i skuteczności tego produktu. **Choroba afektywna dwubiegunowa/mania/hipomania:** Produkt Sedival powinien być stosowany z ostrożnością u pacjentów z chorobą afektywną dwubiegunową, manią lub hipomanią w wywiadzie, a leczenie należy przerwać, jeżeli u pacjenta wystąpią objawy manii. **Samobójstwo/myśli samobójcze:** Depresja jest związana ze zwiększonym ryzykiem myśli samobójczych, samookaleceń i samobójstwa (zdarzenia związane z samobójstwem). Ryzyko utrzymuje się do czasu uzyskania znaczącej remisji. Poprawa może nie wystąpić w ciągu pierwszych tygodni leczenia a nawet dłużej, dlatego pacjentów należy ściśle obserwować, aż do uzyskania znaczącej poprawy. Z doświadczeń klinicznych wynika, że ryzyko samobójstwa może zwiększyć się we wczesnych etapach powrotu do zdrowia. Pacjenci z zachowaniami samobójczymi w wywiadzie lub przejawiający przed rozpoczęciem leczenia znacznego stopnia skłonności samobójcze, należą do grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia myśli samobójczych lub prób samobójczych i powinni być uważnie obserwowani podczas leczenia. Metaanaliza kontrolowanych placebo badań klinicznych, dotyczących leków przeciwdepresyjnych stosowanych u dorosłych pacjentów z zaburzeniami psychicznymi wykazała u pacjentów w wieku poniżej 25 lat zwiększone (w porównaniu z placebo) ryzyko zachowań samobójczych. W trakcie leczenia, zwłaszcza na początku terapii i po zmianach dawki, należy ściśle obserwować pacjentów, szczególnie z grupy wysokiego ryzyka. Pacjentów (oraz ich opiekunów) należy powiadomić o konieczności obserwowania jakiegokolwiek klinicznego pogorszenia stanu, zachowań lub myśli samobójczych i nietypowych zmian w zachowaniu oraz natychmiastowego zwrócenia się o poradę lekarską, jeśli te objawy wystąpią. **Jednoczesne leczenie inhibitorami CYP1A2:** Należy zachować ostrożność, stosując produkt Sedival z umiarkowanymi inhibitorami CYP1A2 (np. propranololem, enoksacyną), ponieważ może to powodować zwiększoną ekspozycję na agomelatynę. Lek zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na tabletkę, to znaczy lek uznaje się za „wolny od sodu”. **Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji:** **Możliwe interakcje wpływające na agomelatynę:** Agomelatyna jest metabolizowana głównie przez cytochrom P450 1A2 (CYP1A2) (90%) i przez CYP2C9/19 (10%). Produkty lecznicze, które oddziałują na te izoenzymy, mogą zmniejszać lub zwiększać biodostępność agomelatyny. Fluwoksamina, silny inhibitor CYP1A2 i umiarkowany inhibitor CYP2C9, znacząco hamuje metabolizm agomelatyny, powodując 60-krotne (zakres 12-412 razy) zwiększenie ekspozycji na agomelatynę. Dlatego jednoczesne stosowanie produktu Sedival z innymi inhibitorami CYP1A2 (np. fluwoksamina i cyprofloksacyna) jest przeciwwskazane. Jednoczesne stosowanie agomelatyny z estrogenami (umiarkowane inhibitory CYP1A2) powoduje kilkukrotne zwiększenie ekspozycji na agomelatynę. Choć nie otrzymano specyficznych sygnałów dotyczących bezpieczeństwa od 800 pacjentek stosujących leczenie skojarzone z estrogenami, należy zachować ostrożność przepisując agomelatynę z innymi umiarkowanymi inhibitorami CYP1A2 (np. propranololem, enoksacyną) do czasu uzyskania większego doświadczenia. Ryfampicyna – środek indukujący wszystkie trzy cytochromy biorące udział w metabolizmie agomelatyny, może zmniejszać jej biodostępność. Palenie tytoniu indukuje CYP1A2, co jak wykazano, zmniejsza biodostępność agomelatyny, zwłaszcza u osób palących duże ilości papierosów (≥15 papierosów/dobę). **Możliwy wpływ agomelatyny na inne produkty lecznicze:** *In vivo* agomelatyna nie pobudza izoenzymu CYP450. Agomelatyna nie hamuje CYP1A2 *in vivo* ani innego izoenzymu CYP450 *in vitro*. Z tego względu agomelatyna nie powinna zmieniać ekspozycji na produkty lecznicze metabolizowane przez CYP450. **Produkty lecznicze silnie wiążące się z białkami osocza:** Agomelatyna nie zmienia wolnego stężenia produktów leczniczych silnie wiążących się z białkami osocza ani *vice versa*. **Inne produkty lecznicze:** W I fazie badań klinicznych nie znaleziono dowodów na występowanie interakcji farmakokinetycznych ani farmakodynamicznych z produktami leczniczymi, które mogłyby być w populacji docelowej przepisywane jednocześnie z produktem Sedival: pochodnymi benzodiazepiny, litem, paroksetyną, flukonazolem i teofiliną. **Alkohol:** Skojarzenie produktu Sedival z alkoholem nie jest wskazane. **Terapia elektrowstrząsami (TE):** Brak doświadczenia dotyczącego jednoczesnego stosowania agomelatyny i TE. Badania na zwierzętach nie wykazały właściwości prodrętwawczych. Dlatego konsekwencje kliniczne jednoczesnego leczenia za pomocą TE i produktu Sedival są uważane za mało prawdopodobne. **Dzieci i młodzież:** Badania dotyczące interakcji przeprowadzono wyłącznie u dorosłych. **Wpływ na płodność, ciążę i laktację:** **Ciąża:** Brak danych lub istnieje ograniczona ich liczba (dotyczących mniej niż 300 ciąż) odnośnie stosowania agomelatyny u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach nie wskazują na bezpośredni ani pośredni szkodliwy wpływ na ciążę, rozwój zarodka i płodu, poród czy na rozwój pourodzeniowy. Ze względów bezpieczeństwa zaleca się unikać stosowania produktu Sedival podczas ciąży. **Karmienie piersią:** Nie wiadomo, czy agomelatyna lub jej metabolity są wydzielane do kobiecego mleka. Dostępne dane farmakodynamiczne i toksykologiczne pochodzące od zwierząt wykazały wydzielanie agomelatyny i jej metabolitów do mleka. Nie można wykluczyć ryzyka dla noworodków lub niemowląt. Należy zdecydować, czy przerwać karmienie piersią, czy przerwać terapię lub nie zastosować produktu Sedival, biorąc pod uwagę korzyść z karmienia piersią dla dziecka oraz korzyść z leczenia dla kobiety. **Płodność:** Badania dotyczące rozmnażania u szczurów i królików nie wykazały wpływu agomelatyny na płodność. **Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn:** Nie przeprowadzono badań dotyczących wpływu na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Niemniej jednak, biorąc pod uwagę zawroty głowy i senność, jako częste działania niepożądane, należy ostrzec pacjentów przed ograniczeniem ich zdolności prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. **Działania niepożądane:** **Podsumowanie profilu bezpieczeństwa:** W badaniach klinicznych ponad 8 000 pacjentów z depresją otrzymywało agomelatynę. Działania niepożądane zazwyczaj były łagodne lub umiarkowane i występowały w pierwszych dwóch tygodniach leczenia. Najczęstszymi działaniami niepożądanymi były: ból głowy, nudności i zawroty głowy. Zazwyczaj były to przemijające działania niepożądane i na ogół nie prowadziły do przerwania leczenia. **Zestawienie działań niepożądanych.** Poniżej przedstawiono działania niepożądane obserwowane podczas badań klinicznych kontrolowanych placebo oraz kontrolowanych substancją czynną. Działania niepożądane wymieniono poniżej zgodnie z następującą konwencją: bardzo częste (≥1/10); częste (≥1/100 do <1/10); niezbyt częste (≥1/1 000 do <1/100); rzadkie (≥1/10 000 do <1/1 000); bardzo rzadkie (<1/10 000), częstość nieznana (nie może być oceniona na podstawie dostępnych danych). Częstości występowania nie były korygowane względem placebo. **Zaburzenia psychiczne:** Często: lęk, nietypowe sny*. Niezbyt często: myśli lub zachowania samobójcze. Pobudzenie oraz powiązane objawy* (takie jak drażliwość i niepokój), agresja*, koszmary sennie*, mania/hipomania*. Objawy te mogą być także spowodowane przez chorobę podstawową. Stan splątania*. Rzadko: omamy*. **Zaburzenia układu nerwowego.** Bardzo często: ból głowy. Często: zawroty głowy, senność, bezsenność. Niezbyt często: migrena, parestezje, zespół niespokojnych nóg*. Rzadko: Akatyzja*. **Zaburzenia oka.** Niezbyt często: Niewyraźne widzenie, zaburzenia ucha i błędnika. Niezbyt często: Szumy uszne*. **Zaburzenia żołądka i jelit.** Często: nudności, biegunka, zaparcia, ból brzucha, wymioty*. **Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych.** Często: Zwiększone wartości ALAT i (lub) AspAT [w badaniach klinicznych, zwiększenie >3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu dla ALAT i (lub) AspAT stwierdzono u 1,2% pacjentów stosujących agomelatynę w dawce 25 mg na dobę oraz u 2,6% pacjentów stosujących dawkę 50 mg na dobę wobec 0,5% po placebo]. Niezbyt często: Zwiększona aktywność gamma- glutamylotransferazy* (GGT) (>3-krotnej wartości górnej granicy

prawidłowego zakresu). Rzadko: zapalenie wątroby, zwiększona aktywność fosfatazy zasadowej* (>3-krotnej wartości górnej granicy prawidłowego zakresu). Niewydolność wątroby* (1). Żółtaczką*. **Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej.** Niezbyt często: wzmożone pocenie, egzema, świąd*, pokrzywka*. Rzadko: wysypka rumieniowata, obrzęk twarzy i obrzęk naczynioruchowy*. **Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej.** Często: ból pleców. **Zaburzenia nerek i dróg moczowych.** Rzadko: Zatrzymanie moczu*. **Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania:** Często: Zmęczenie. **Badania diagnostyczne.** Często: zwiększenie masy ciała*. Niezbyt często: Zmniejszenie masy ciała*. *Częstość działań niepożądanych określona w badaniach klinicznych na podstawie spontanicznych raportów. (1) Wyjątkowo zgłoszono kilka przypadków zakończonych zgonem lub wymagających przeszczepienia wątroby dotyczących pacjentów z czynnikami ryzyka uszkodzenia wątroby. **Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych:** Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych. Al. Jerozolimskie 181C, 02-222 Warszawa, Tel.: + 48 22 49 21 301, Faks: + 48 22 49 21 309, e-mail: ndl@urpl.gov.pl. Działania niepożądane można zgłaszać również podmiotowi odpowiedzialnemu. **Przedawkowanie: Objawy:** Doświadczenie związane z przedawkowaniem agomelatyny jest ograniczone. Po przedawkowaniu agomelatyny zgłaszano objawy: ból nadbrzusza, senność, zmęczenie, pobudzenie, lęk, napięcie, zawroty głowy, sinicę lub złe samopoczucie. Jedna osoba, która przyjęła 2450 mg agomelatyny, wyzdrowiała samoistnie, nie wystąpiły u niej nieprawidłowości sercowo-naczyniowe ani biologiczne. **Leczenie:** Nie jest znane swoiste antidotum na agomelatynę. Postępowanie w przedawkowaniu powinno polegać na leczeniu objawów klinicznych i rutynowej kontroli. Zaleca się kontrolne badania lekarskie w specjalistycznym ośrodku. **Podmiot odpowiedzialny:** Biofarm Sp. z o.o., ul. Wałbrzyska 13, 60-198 Poznań, tel. +48 61 66 51 500. **Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu:** 25658. **Dostępne opakowania:** 25 mg po 28 tabletek powlekanych. **Odpłatność:** Zgodnie z Wykazem refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych obowiązującym od 01.09.2020 ceny detaliczne i dopłaty dla pacjenta wynoszą: 25 mg x 28; cena detaliczna: 61,99 zł, dopłata dla pacjenta: 18,60 zł. Poziom odpłatności: 30%.