

# PRICKSAGE (Film-Coated Tablets)

(Agomelatine 25mg)

**Composition & Excipients:** Each film-coated tablet contains: Agomelatine 25 mg.

**Excipients:** Lactose monohydrate, Magnesium stearate, Starch, Sodium starch glycolate, Povidone, Stearic acid, Colloidal silicon dioxide, Hydroxypropylcellulose, Polyethylene glycol 6000, Glycerin, Titanium dioxide, Yellow iron oxide E172.

**Mechanism of action:** Agomelatine is a melatonergic agonist (MT1 and MT2 receptors) and 5-HT2C antagonist. Binding studies indicate that agomelatine has no effect on monoamine uptake and no affinity for  $\alpha$ ,  $\beta$  adrenergic, histaminergic, cholinergic, dopaminergic and benzodiazepine receptors. Agomelatine increases noradrenaline and dopamine release specifically in the frontal cortex and has no influence on the extracellular levels of serotonin.

**Pharmacokinetics:** Agomelatine is rapidly and well absorbed after oral administration. Absolute bioavailability is low (< 5% at the therapeutic oral dose) and the interindividual variability is substantial. The bioavailability is increased in women compared to men. The bioavailability is increased by intake of oral contraceptives and reduced by smoking. The peak plasma concentration is reached within 1 to 2 hours. Plasma protein binding is 95% irrespective of the concentration and is not modified with age and in patients with renal impairment but the free fraction is doubled in patients with hepatic impairment. Following oral administration, agomelatine is rapidly metabolised mainly via hepatic CYP1A2. The major metabolites, hydroxylated and demethylated agomelatine, are not active and are rapidly conjugated and eliminated in the urine. Elimination is rapid, the mean plasma half-life is between 1 and 2. Excretion is mainly (80%) urinary and in the form of metabolites, whereas unchanged compound recovery in urine is negligible. Exposure to agomelatine increases in patients with hepatic failure.

**Indications:** PRICKSAGE is used for the treatment of major depressive episodes in adults.

Contraindications:

- Hypersensitivity to the drug or its components.
- Hepatic impairment (i.e. cirrhosis or active liver disease).
- Concomitant use of potent CYP1A2 inhibitors (e.g. fluvoxamine, ciprofloxacin).

**Side Effects:** Adverse reactions were usually mild or moderate and occurred within the first two weeks of treatment. The most common adverse reactions were nausea and dizziness. These adverse reactions were usually transient and did not generally lead to cessation of therapy. The common side effects that may usually associated with treatment include headache, somnolence, anxiety, nightmares, agitation, abdominal pain, diarrhoea, hyperhidrosis, back pain, fatigue, and increases in ALAT and/or ASAT. Suicidal thoughts or behavior, Aggression, Mania/hypomania, Confusional state.

**Precautions and Warnings:**

**Monitoring of liver function:** Cases of liver injury, including hepatic failure (few cases were exceptionally reported with fatal outcome or liver transplantation in patients with hepatic risk factors), elevations of liver enzymes exceeding 10 times upper limit of normal, hepatitis and jaundice have been reported in patients treated with AGOMELATINE in the post-marketing setting.

Treatment with Agomelatine should only be prescribed after careful consideration of benefit and risk in patients with hepatic injury risk factors. Agomelatine treatment should be discontinued immediately if:

- patient develops symptoms or signs of potential liver injury (such as dark urine, light coloured stools, yellow skin/eyes, pain in the upper

right belly, sustained new-onset and unexplained fatigue).

- the increase in serum transaminases exceeds 3 X upper limit of normal. Following discontinuation of Agomelatine therapy liver function tests should be repeated until serum transaminases return to normal.

**Frequency of liver function tests**

- before starting treatment.

- and then:

- after around 3 weeks,
- after around 6 weeks (end of acute phase),
- after around 12 and 24 weeks (end of maintenance phase)
- and thereafter when clinically indicated.

When increasing the dosage, liver function tests should again be performed at the same frequency as when initiating treatment.

Any patient who develops increased serum transaminases should have his/her liver function tests repeated within 48 hours.

**Use in paediatric population:** Agomelatine is not recommended in the treatment of depression in patients under 18 years of age since safety and efficacy of AGOMELATINE have not been established in this age group.

**Use in elderly patients with dementia:** Agomelatine should not be used for the treatment of major depressive episodes in elderly patients with dementia since the safety and efficacy of AGOMELATINE have not been established in these patients.

**Bipolar disorder/ mania / Hypomania:** Agomelatine should be used with caution in patients with a history of bipolar disorder, mania or hypomania and should be discontinued if a patient develops manic symptoms.

**Suicide/suicidal thoughts:** Depression is associated with an increased risk of suicidal thoughts, self-harm and suicide (suicide-related events). As improvement may not occur during the first few weeks or more of treatment, patients should be closely monitored until such improvement occurs. Patients with a history of suicide-related events or those exhibiting a significant degree of suicidal ideation prior to commencement of treatment are known to be at greater risk of suicidal thoughts or suicide attempts, and should receive careful monitoring during treatment.

**Combination with CYP1A2 inhibitors:** Caution should be exercised when prescribing AGOMELATINE with moderate CYP1A2 inhibitors (e.g. propranolol, enoxacin) which may result in increased exposure of agomelatine.

**Lactose intolerance:** The product contains lactose. Patients with rare hereditary problems of galactose intolerance, the Lapp lactase deficiency or glucose-galactose malabsorption should not take this medicine.

**Pregnancy and lactation:** For agomelatine, no clinical data on exposed pregnancies are available. This medicine should be used with caution during pregnancy and only if the benefits to the mother outweigh the potential risks to the foetus. If treatment with Agomelatine is considered necessary, breastfeeding should be discontinued.

**DRUG INTERACTIONS:** Agomelatine is metabolized mainly by cytochrome P450 1A2 (CYP1A2) (90%) and by CYP2C9/19 (10%). Medicinal products that interact with these isoenzymes may decrease or increase the bioavailability of agomelatine. Fluvoxamine markedly inhibits the metabolism of agomelatine resulting in a 60-fold increase of agomelatine exposure. Consequently, co-administration of Agomelatine with potent CYP1A2 inhibitors (e.g. fluvoxamine, ciprofloxacin) is contraindicated. Estrogens, propranolol, grepafloxacin, and enoxacin (moderate CYP1A2 inhibitors) results in a several fold increased exposure of agomelatine. Caution should be exercised when prescribing AGOMELATINE with such moderate CYP1A2 inhibitors. The combination of PRICKSAGE and alcohol is not advisable.



**Dosage and Administration:** The recommended dose is one tablet (25 mg) once daily taken orally at bedtime. After two weeks of treatment, if there is no improvement of symptoms, the dose may be increased to two tablets (50 mg) once daily, taken together at bedtime. Patients with depression should be treated for a sufficient period of at least 6 months to ensure that they are free of symptoms. PRICKSAGE tablets may be taken with or without food.

**Treatment duration:** Patients with depression should be treated for a sufficient period of at least 6 months to ensure that they are free of symptoms.

**Switching therapy from SSRI/SNRI antidepressant to agomelatine:** Patients may experience discontinuation symptoms after cessation from an SSRI/SNRI antidepressant.

**Treatment discontinuation:** No dosage tapering is needed on treatment discontinuation.

**Hepatic impairment:** Agomelatine is contraindicated in patients with hepatic impairment.

**Paediatric population:** The safety and efficacy of agomelatine in children from 2 years onwards for treatment of major depressive episodes have not yet been established.

**Renal impairment:** Only limited clinical data on the use of agomelatine in depressed patients with severe or moderate renal impairment with major depressive episodes is available. Therefore, caution should be exercised when prescribing agomelatine to these patients.

**OVERDOSAGE/TOXICITY:** There is limited experience with agomelatine overdose. Experience with agomelatine in overdose has indicated that epigastralgia, somnolence, fatigue, agitation, anxiety, tension, dizziness, cyanosis or malaises have been reported. One person having ingested 2450 mg agomelatine, recovered spontaneously without cardiovascular and biological abnormalities. No specific antidotes for agomelatine are known. Management of overdose should consist of treatment of clinical symptoms and routine monitoring. Medical follow-up in a specialised environment is recommended.

**Packaging:** 20 film-coated tablets in 2 blisters/carton box.

**Storage conditions:** Store away from humidity and direct light, in a place of a temperature between 15° -30° C.

TPP18046	THIS IS A MEDICAMENT
<ul style="list-style-type: none"> <li>- A medicament is a product but unlike any other products.</li> <li>- A medicament is a product which affects your health, and its consumption contrary to instructions is dangerous for you.</li> <li>- Follow strictly the doctor's prescription, the method of use and the instructions of the pharmacist who sold the medicament. The doctor and the pharmacist are experts in medicine, its benefits and risks.</li> <li>- Do not by yourself interrupt the period of treatment prescribed for you.</li> <li>- Do not repeat the same prescription without consulting your doctor.</li> </ul>	
<b>KEEP MEDICAMENTS OUT OF REACH OF CHILDREN</b> (Council of Arab Health Ministers) (Arab Pharmacists Association)	

Manufactured by:  
HAMA PHARMA Hama - Syria  
Tel.: +963 33 8673941 Fax: +963 33 8673943





باستعمال الدواء مع مشطبات إيزيم CYP1A2 القوية مثل الفلوفوكسامين والسيبروفلوكسامين. تزيد الإيستروجينات والبروبروناتولول والغريفاكوكسامين والإينوكسامين، وهي مشطبات معتدلة لإيزيم CYP1A2. من تركيز الأوجميلاين في الدم عدة أضعاف، لذلك يجب الحذر عند استعمال أوجميلاين مع هذه الأدوية. لا ينصح باستعمال أوجميلاين مع الكحول. **الجرعة وطريقة الاستعمال:** الجرعة الموصى بها هي قرص في اليوم (٢٥ ملغ) تؤخذ قبل النوم، عند عدم حدوث تحسن خلال أسبوعين يمكن زيادة الجرعة إلى قرصين (٥٠ ملغ) يتم تناولها معاً قبل النوم. يجب أن تتم معالجة المصابين بالانتكاس لفترة كافية من الزمن (٦ أشهر على الأقل) حتى يتم زوال الأعراض. يمكن أن يؤخذ بريكسيج مع أو بدون الطعام.

**تبديل العلاج من مضادات الاكتئاب SSRI / SNRI إلى الأوجميلاين:** قد يعاني المرضى من أعراض السحب بعد التوقف عن تناول مضادات الاكتئاب SSRI / SNRI. **وقف العلاج بـ SSRI / SNRI:** لا حاجة لتخفيف الجرعة عند التوقف عن العلاج. **الاعتلال الكلوي:** الأوجميلاين هو مفاد استطباق في المرضى الذين يعانون من الاعتلال الكلوي.

**الأطفال:** لم يتم بعد إثبات سلامة وفعالية الأوجميلاين في الأطفال من عمر السنتين فصاعداً لعلاج نوبات الاكتئاب الكبرى.

**الاعتلال الكلوي:** تتوفر فقط بيانات سريرية محدودة عن استخدام الأوجميلاين في مرضى الاكتئاب الذين يعانون من اعتلال كلوي شديد أو معتدل مع نوبات اكتئابية رئيسية. لذلك، ينبغي توخي الحذر عند وصف الأوجميلاين لهؤلاء المرضى.

#### فرط الجرعة / السمية:

التجارب محدودة بحالات فرط الجرعة من أوجميلاين. وقد دلت تجارب فرط الجرعة من أوجميلاين التي تم الإبلاغ عنها ظهور الأعراض التالية: ألم سرسوفي، نعاس، تعب، تهيج، قلق، تورم، دوار، زرقة أو الشعور بالقيء. وقد تم شفاء مرضى تناول ٢٤٥٠ ملغ لأوجميلاين دون حدوث أي اختلالات قلبية وعائية أو حوية. لا يعرف ترياق محدد لأوجميلاين، حيث يتم التعامل مع فرط الجرعة بمعالجة الأعراض السريرية والمراقبة الروتينية، كما ينصح بالمتابعة الطبية في بيئة متخصصة.

**التعبية:** علبه من الكرتون تحوي ٢٠ قرص ملبس بالفيلم ضمن شريطي بليستر.

**شروط الحفظ:** يحفظ بعيداً عن الرطوبة والضوء المباشر في مكان لا تتجاوز حرارته ٢٥-٣٠°م.

TPP18046	إن هذا دواء
-	الدواء مستحضر ولكن ليس كثيره من المستحضرات.
-	الدواء مستحضر يؤثر على صحتك واستهلاكه خلافا للتعليمات يعرضك للخطر.
-	التحذير بدقه وصفة الطبيب وطريقة الاستعمال المنصوص عليها وتعليمات الصيدلاني الذي صرفها لك. فاطمئنين والصيدلاني هما الخبيران بالدواء وضعه وضوره.
-	لا تقطع صفة العلاج المحددة من تلقاء نفسك.
-	لا تكرر صرف الدواء بدون استشارة الطبيب.
	لا تتحرك الأدوية أبداً مع متناول أيدي الأطفال (مجلس وزراء الصحة الصربي) (اتحاد الصيدالبيين الصربي)

إنتاج:

حماء فارما حماء - سورية

هاتف: +٩٦٣ ٢٢ ٨٦٧٣٩٤١ فاكس: +٩٦٣ ٢٢ ٨٦٧٣٩٤٢



## بريكسيج (أقرص ملبسة بالفيلم) (أوجميلاين ٢٥ ملغ)

**الترييبك والسواغات:** يحوي كل قرص ملبس بالفيلم ٢٥ ملغ. **السواغات:** لكتوز مونوهيدرات، شمعات المغنيزيوم، نشاء الذرة، صوديوم نشاء غليكولات، بوفيون، حمض الشمع، ثاني أكسيد السيليكون الغرويدي، هيروميولوز، بولي إيثيلين غليكول ٦٠٠٠، غليسرويل، ثاني أكسيد التيتانيوم، أكسيد الحديد الأصفر E172، ستيرات المغنيزيوم.

**آلية التأثير:** أوجميلاين هو شاد لمستقبلات الميالوتونين MT1 و MT2 وضاد لمستقبلات 5-HT2C وتشير الدراسات إلى أن أوجميلاين ليس لديه أي تأثير على التقاط النورامين وليس له أي ألفة للارتباط بكل من مستقبلات ألفا وبيتا الأدرينرجية، مستقبلات الهيستامين، المستقبلات الكولينرجية، مستقبلات الدوبامين ومستقبلات البنزوديازيبين. وهو يزيد من إفراز النورأدرينالين والدوبامين خصوصاً في منطقة القشرة الأمامية من المخ وهو لا يؤثر على مستويات السيروتونين خارج الخلايا.

**الحرائك الدوائية:** يمتص أوجميلاين بشكل جيد وسريع بعد تناوله عن طريق الفم. التوافر الحيوي المطلق له منخفض (> ٥٪ عند الجرعة القموية العلاجية) مع تفاوت كبير بين الأفراد. يزداد التوافر الحيوي في النساء مقارنة بالرجال. كما يزداد التوافر الحيوي عند استخدام من حبوب منع الحمل وينقص عند التدخين. يتم الوصول إلى ذروة التركيز في غضون ١ إلى ٢ ساعة. تبلغ نسبة ارتباطه بروتينات البلازما ٩٥٪. بغض النظر عن التركيز والاستخدام في المرضى الكبار في السن والمرضى المصابين بقصور كلوي، إلا أن الجزء الحر يتضاعف في المرضى الذين يعانون من قصور كلوي. عقب الاستخدام عن طريق الفم، يستقلب أوجميلاين بسرعة وبشكل رئيسي عن طريق CYP1A2 الكبدية. تتضمن المستقبلات الرئيسية الأوجميلاين المنزوع المتبل ومشتقات هيدروكسي أوجميلاين، وهي مستقبلات غير فعالة سرعان ما تفتقر وتنحرف عن طريق البول. الإطراح سريع، إذ يبلغ متوسط عمر نصف الإطراح بين ١ و٢ ساعة. يتم الإطراح بشكل رئيسي عن طريق البول (٧٨٪) بشكل مستقبلات، مع ظهور كمية ضئيلة جداً من الدواء الأم في البول. يزداد التعرض للأوجميلاين في المرضى الذين يعانون من فشل كلوي.

**الاستقطابيات:** يستحضر بريكسيج لمعالجة حوادث الاكتئاب الرئيسي عند البالغين.

#### مضادات الاستقطابيات:

- فرط التحسس للمادة الفعالة أو أي من مكونات الدواء.
- لا يعطى الدواء لمرضى القصور الكلوي (المصابين بنشع الكبد أو مرض كلوي نشط).
- يجب عدم استعمال الدواء مع مشطبات إيزيم CYP1A2 مثل الفلوفوكسامين والسيبروفلوكسامين.

**التأثيرات الجانبية:** ردود الفعل السلبية للدواء عادة خفيفة أو متوسطة وتحدث في غضون الأسبوعين الأولين من العلاج. كانت ردود الفعل السلبية الأكثر شيوعاً الغثيان والدوار، وهي عادة عابرة ولم تؤد إلى وقف العلاج عموماً. تتضمن الأعراض الجانبية الشائعة التي يمكن أن تتراعى عادة مع الدواء الصداع، النعاس، القلق، الكوابيس، التهيج، ألم بطني، إسهال، فرط تعرق، ألم ظهري، تعب، زيادة في الزيمات الكبد، السلوك والأفكار الانتحارية، عدوانية، الهوس/الهوس الخفيف، حالة ارتباك.

#### تحذيرات الاستعمال:

رصد وظائف الكبد: حالات إصابة الكبد، بما في ذلك الفشل الكلوي (تم الإبلاغ عن حالات قليلة بشكل استثنائي مع نتائج مميّنة أو زراعة الكبد في المرضى الذين يعانون من عوامل الخطورة الكبدية)، وقد تم الإبلاغ عن ارتفاعات من إزيمات الكبد تتجاوز ١٠ أضعاف الحد الأعلى الطبيعي، التهاب الكبد واليرقان في المرضى الذين عولجوا بواسطة الأوجميلاين في دراسات ما بعد التسويق.

لا ينبغي أن يوصف العلاج بالأوجميلاين إلا بعد دراسة متأنية للفوائد والمخاطر في المرضى الذين يعانون من عوامل خطر الإصابة الكبدية. يجب إيقاف العلاج على الفور في حال: عانى المريض من أعراض أو علامات إصابة الكبد المحتملة (مثل البول الداكن، البراز الملون الفاتح، تلون الجلد / العينين بالأصفر، الألم في الجزء العلوي الأيمن من البطن، واستمرار الإصابة الجديدة والتعب غير المبرر.

- الزيادة في الترانس اميناز المصل تتجاوز ٣ أضعاف الحد الأعلى الطبيعي. بعد إيقاف العلاج بالأوجميلاين ينبغي تكرار اختبارات وظائف الكبد حتى عودة الترانس اميناز المصلي إلى وضعه الطبيعي. تكرر اختبارات وظائف الكبد - قبل بدء العلاج ومن ثم:

- بعد حوالي ٣ أسابيع،
- بعد حوالي ٦ أسابيع (نهاية المرحلة الحادة)،
- بعد حوالي ١٢ و ٢٤ أسبوعاً (نهاية مرحلة الصيانة)،

وبعد ذلك عندما يستطبع ذلك سرريباً. عند زيادة الجرعة، يجب إجراء اختبارات وظائف الكبد مرة أخرى بنفس التكرارية عند بدء العلاج. أي مريض يتطور لديه زيادة في الترانس اميناز في المصل يجب أن يتم تكرار اختبارات وظائف الكبد في غضون ٤٨ ساعة.

**الاستعمال لدى الأطفال:** يجب عدم استعمال اعند المرضى الذين لم تتجاوز أعمارهم ١٨ سنة، حيث لم تثبت فعالية الدواء وأمانه لدى هذه الشريحة من المرضى.

**الاستعمال لدى المسنين:** يجب عدم استعمال أوجميلاين عند المرضى الكبار في السن الذين يعانون من الخرف، حيث لم تثبت فعالية الدواء وأمانه لدى هذه الشريحة من المرضى.

**الاضطراب لديني القطب/الهوس/الهلوس الخفيف:** يجب الحذر عند أوجميلاين لدى المرضى الذين لديهم تاريخ من الاضطراب الثنائي القطب أو الهوس أوالهوس الخفيف ويجب إيقاف الدواء عند ظهور أعراض هوس.

**الانتحار/أفكار انتحارية:** يتراقف الاكتئاب مع ازدياد احتمال التفكير بالانتحار أو أذية النفس أو الانتحار. قد لا يحدث تحسن خلال الأسابيع القليلة الأولى من العلاج أو أكثر، لهذا ينبغي مراقبة المرضى عن كثب حتى يحدث هذا التحسن. يزداد خطر احتمال التفكير أو محاولة الانتحار عند المرضى الذين لديهم تاريخ محاولة انتحار أو المرضى الذين لديهم أفكار انتحارية قبل البدء باستخدام هذا الدواء، حيث يجب مراقبتهم جيداً خلال فترة العلاج.

المشاركة مع مشطبات CYP1A2: ينبغي توخي الحذر عند وصف الأوجميلاين مع مشطبات CYP1A2 المعتدلة (مثل البروبروناتولول، الاينوكسامين) والتي قد تؤدي إلى زيادة التعرض للأوجميلاين. يحتوي المستحضر على اللاكتوز. لا ينبغي استعمال هذا الدواء من قبل المرضى الذين يعانون من مشاكل وراثية نادرة من عدم تحمل الغالكتوز، ونقص اللاب لكتاز أو سوء امتصاص الجلوكوز والغالكتوز.

**الحمل والإرضاع:** لم يعط أوجميلاين لنساء حوامل أثناء الدراسات السريرية. يجب الحذر عند استخدامه لدى الحوامل، واستخدامه فقط عندما تفوق الفوائد المرجوة من الدواء للأمر الخطر الممكن حدوثه للجنين. أما بالنسبة للرضعات، إذا كان استعمال الدواء ضرورياً للأم يجب إيقاف الرضاعة.

**التداخلات الدوائية:** نظراً لأن الدواء يستقلب بشكل رئيسي بواسطة إيزيم سيتوكروم P450 1A2 (CYP1A2) (٩٠%) وبشكل أقل بواسطة إيزيم CYP2A9/19 (١٠%) ولذلك فإن الأدوية التي تتداخل مع هذين الأيزيمين يمكن أن تؤثر على التوافر الحيوي للدواء فمثلاً يزيد الفلوفوكسامين من تركيز الأوجميلاين ٦٠ ضعفاً لذلك لا ينصح