

## COMPOSITION

**Agorest 25 Tablet:** Each tablet contains Agomelatine INN 25 mg.

## PHARMACOLOGY

Agomelatine is a melatonergic agonist (MT<sub>1</sub> and MT<sub>2</sub> receptors) and 5-HT<sub>2c</sub> 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 resynchronises circadian rhythms in animal models of circadian rhythm disruption. Agomelatine increases noradrenaline and dopamine release specifically in the frontal cortex and has no influence on the extracellular levels of serotonin.

## INDICATION

Major depressive disorder in adults especially in non-responders and intolerant to SSRIs including prevention of relapse

## DOSAGE & ADMINISTRATION

**Dose:** The effective dose of agomelatine is 25 mg per day given once at bed time for two weeks and can be increased to 50 mg per day in patients with inadequate response. Night time dosing is recommended because agomelatine improves the quality of sleep without day time sedation.

**Administration:** For oral administration with or without food. Most adult patients should take a dosage of 25 mg (one tablet) daily. It is usually taking prior to bed time. If no improvement is noticed after two weeks, the dosage can be increased to 50 mg (two tablets) daily. Children under 18 years: Should be given only on medical advice.

**Use in children and adolescents:** Agomelatine is not recommended in the treatment of depression in patients <18 years since safety and efficacy of agomelatine have not been established in this age group. In clinical trials among children and adolescents treated with other antidepressants, suicide-related behavior (suicide attempt and suicidal thoughts), and hostility (predominantly aggression, oppositional behavior and anger) were more frequently observed compared to those treated with placebo.

**Use in the elderly:** The efficacy and safety of agomelatine (25 to 50 mg/day) have been established in elderly patients with MDD (aged <75 years). As efficacy has not been established in every elder patients aged  $\geq 75$  years agomelatine should not be used in this patient group.

## CONTRAINDICATION

Hypersensitivity to the active substances or to any of the excipients. Hepatic impairment (i.e cirrhosis or active liver disease), or transaminases exceeding 3 times upper limit of normal. Concomitant use of potent CYP1A2 inhibitors (eg. Fluvoxamine, ciprofloxacin).

## WARNINGS AND PRECAUTIONS

Caution should be exercised before starting treatment and close surveillance should be performed throughout the treatment period in all patients, especially if hepatic injury risk factors or concomitant medicinal products associated with risk of hepatic injury are present. Baseline liver function tests should be undertaken in all patients and treatment should not be initiated in patients with baseline values of ALT and/or AST > 3 times upper limit of normal.

Agomelatine should be used with caution in the elderly ( $\geq 75$  years) due to lack of clinical data. 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.

Agomelatine is not recommended in the treatment of depression in patients under 18 years of age.

Agomelatine should be used with caution in patients with a history of bipolar disorder, mania or hypomania.

## SIDE EFFECTS

The commonly reported adverse effects in the clinical trials of agomelatine are headache, nausea and diarrhea. It is found to increase the level of liver enzymes and so monitoring of liver level is warranted before starting therapy and therefore every 6 weeks. It is also contraindicated in patients with hepatic impairment. A meta-analysis of the treatment emergent sexual dysfunction with antidepressants has revealed that it has no significant difference with placebo.

## USE IN PREGNANCY AND LACTATION

**Use in pregnancy:** For agomelatine, no clinical data on exposed pregnancies are available. Animal studies do not indicate direct or indirect harmful effects with respect to pregnancy, embryonal/foetal development, parturition or postnatal development. Caution should be exercised when prescribing to pregnant women.

**Use in lactation:** It is not known whether agomelatine is excreted into human milk. Agomelatine or its metabolites are excreted in the milk of lactating rats. Potential effects of agomelatine on the breastfeeding infant have not been established. If treatment with agomelatine is considered necessary, breastfeeding should be discontinued.

## DRUG INTERACTIONS

Agomelatine is metabolised 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, a potent CYP1A2 and moderate CYP2C9 inhibitor markedly inhibits the metabolism of agomelatine resulting in a 60-fold (range 12-412) increase of agomelatine exposure. Consequently, co-administration of agomelatine with potent CYP1A2 inhibitors (e.g. fluvoxamine, ciprofloxacin) is contraindicated.

## OVERDOSAGE

There is limited experience with agomelatine overdose. Signs and symptoms of overdose were limited and included drowsiness, fatigue, agitation, anxiety, cyanosis or malaise and epigastralgia. 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.

## STORAGE

To be dispensed only on the prescription of a registered physician. Store below 30°C, in a cool and dry place. Keep away from light. Keep out of the reach of children.

## HOW SUPPLIED

**Agorest 25 Tablet:** Each box contains 2x10 tablets in Alu-PVC blister pack.

## উপাদান

এগোরেস্ট ২৫ ট্যাবলেটঃ প্রতিটি ট্যাবলেটে আছে এগোমেলোটিন আইএনএন ২৫ মি.গ্রা.।

## ফার্মাকোলজি

এগোমেলোটিন একটি মেলাটোনার্জিক এগোনিস্ট (এমটি১ এবং এমটি২ রিসেপ্টর) এবং ৫-এইচটি২সি এন্টাগোনিস্ট। বাইভিডি অধ্যয়নগুলি ইঙ্গিত দেয় যে এগোমেলোটিনের মনোএমাইন আপটেকের উপর কোন প্রভাব নেই এবং আলফা, বিটা অ্যাড্রেনার্জিক, হিস্টামিনার্জিক, কোলিনার্জিক, ডোপামিনার্জিক এবং বেনজোডায়াজিপাইন রিসেপ্টরগুলির সাথে কোন সম্পর্ক নেই। এগোমেলোটিন প্রাণীর মডেলগুলোতে বিস্তৃত সার্ক্যাডিয়ান ছন্দকে পুনরায় সমন্বয় করে। এগোমেলোটিন বিশেষভাবে ফ্রন্টাল কর্টেক্সের নর-এড্রেনালিন এবং ডোপামিনের নিঃসরণকে বাড়ায় এবং সেরোটোনিনের বহিঃস্রাবের উপর কোন প্রভাব ফেলে না।

## নির্দেশনা

প্রাপ্তবয়স্কদের মেজর ডিপ্রেসিভ ডিসঅর্ডারে এবং এর রিলাপস প্রতিরোধে বিশেষ করে যারা এসএসআরআই এর প্রতি অ-প্রতিক্রিয়াশীল এবং অ-সহিষ্ণু।

## মাত্রা ও সেবনবিধি

মাত্রাঃ এগোমেলোটিনের কার্যকর ডোজ হচ্ছে ২৫ মি.গ্রা. করে রাতে ঘুমানোর আগে একবার দুই সপ্তাহের জন্য এবং অপর্ধ্যস্ত সাড়া পাওয়া রোগীদের ক্ষেত্রে প্রতিদিন ৫০ মি.গ্রা. পর্যন্ত বাড়ানো যেতে পারে। এগোমেলোটিন দিনের বেলায় অবসন্নতা ছাড়া ঘুমের মানের উন্নতি করে তাই এটা রাতে সেবনের পরামর্শ দেওয়া হয়।

ব্যবহারবিধিঃ খাবারের সাথে বা খাবার ছাড়া মুখে সেবন করা যায়। বেশিরভাগ প্রাপ্তবয়স্ক রোগীদের প্রতিদিন ২৫ মি.গ্রা. (একটি ট্যাবলেট) ডোজ নেওয়া উচিত। এটা মূলত রাতে ঘুমানোর আগে সেবন করা হয়। যদি দুই সপ্তাহ পরেও কোন উন্নতি লক্ষ্য না করা যায় সেক্ষেত্রে ডোজ ৫০ মি.গ্রা. (দুইটি ট্যাবলেটস) পর্যন্ত বাড়ানো যেতে পারে।

আঠারো বছরের কম বয়সী শিশুদের ক্ষেত্রেঃ শুধুমাত্র চিকিৎসকদের পরামর্শ দেওয়া উচিত।

শিশু এবং বয়ঃসন্ধিকালেঃ ১৮ বছরের কম বয়সী রোগীদের বিষণ্ণতা চিকিৎসায় এগোমেলোটিন দেওয়া উচিত না কারণ এই বয়সের রোগীদের মধ্যে এগোমেলোটিনের নিরাপদ ব্যবহার এবং কার্যকারিতা এখনও প্রতিষ্ঠিত হয় নি। ক্লিনিকাল ট্রায়ালগুলিতে অন্যান্য এক্টিভপ্রেসেন্টস দ্বারা চিকিৎসাকৃত শিশু এবং কিশোরদের মধ্যে প্রাসিবার তুলনায় আত্মহত্যার সাথে সম্পর্কিত আচরণ (আত্মহত্যার প্রচেষ্টা এবং আত্মঘাতী চিন্তা), বৈরিভাব (প্রধানত আক্রমণ, বিরোধী আচরণ এবং রাগ) বেশী দেখা যায়।

বয়স্কদের ক্ষেত্রেঃ বয়স্কদের মধ্যে মেজর ডিপ্রেসিভ ডিসঅর্ডারে এগোমেলোটিনের কার্যকারিতা এবং নিরাপত্তা (২৫ থেকে ৫০ মি.গ্রা.) প্রতিষ্ঠিত হয়েছে (নিম্নে ৭৫ বছর)। যেহেতু ৭৫ বছর বা তার বেশী বয়সী বয়স্ক রোগীদের ক্ষেত্রে এর কার্যকারিতা প্রতিষ্ঠিত হয় নি এই গ্রুপের রোগীদের ক্ষেত্রে এগোমেলোটিন ব্যবহার করা উচিত নয়।

## প্রতিনির্দেশনা

এগোমেলোটিন অথবা এর যে কোন উপাদান এর প্রতি অতিসংবেদনশীল রোগীদের জন্য ইহা প্রতিনির্দেশিত। যুক্ত প্রতিবন্ধকতায় (সিরোসিস অথবা যে কোন সক্রিয় লিভার রোগে) বা ট্রান্সঅ্যামাইনেস স্বাভাবিকের চেয়ে ৩ গুন বেশী হলে। একই সাথে শক্তিশালী সিওয়াইপি২ ইনহিবিটরের ব্যবহারেও (যেমন, ফ্লুভক্সামিন, সিপ্রোফ্লক্সাসিন) ইহা প্রতিনির্দেশিত।

## সতর্কতা ও সাবধানতা

চিকিৎসা শুরু করার আগে সতর্কতা অবলম্বন করা উচিত এবং সকল রোগীদের চিকিৎসার পুরো সময় জুড়ে ঘনিষ্ঠ নজরদারিতে রাখা উচিত। বিশেষ করে যদি যুক্ত আঘাতের ঝুঁকির কারণ বা সহগামী ওষুধগুলি যুক্ত আঘাতের ঝুঁকির সাথে যুক্ত থাকে।

সমস্ত রোগীদের মধ্যে বেসলাইন লিভার ফাংশন পরীক্ষা করা উচিত এবং যেসব রোগীদের এএলটি এবং/অথবা এএসটি এর মান স্বাভাবিক বেসলাইনের চেয়ে ৩ গুন বেশী তাদের ক্ষেত্রে চিকিৎসা শুরু করা উচিত নয়।

ক্লিনিকাল তথ্যের স্বল্পতা জনিত কারণে এগোমেলোটিন বয়স্কদের ক্ষেত্রে (৭৫ বছর বা তার বেশী) সতর্কতার সাথে ব্যবহার করতে হবে। ডিমেনশিয়ায় আক্রান্ত বয়স্ক রোগীদের মেজর ডিপ্রেসিভ এপিসোডের চিকিৎসার জন্য এগোমেলোটিন ব্যবহার করা উচিত নয়। কারণ এই রোগীদের মধ্যে এগোমেলোটিনের নিরাপত্তা ও কার্যকারিতা এখনও প্রতিষ্ঠিত হয়নি।

১৮ বছরের কম বয়সী রোগীদের বিষণ্ণতা চিকিৎসার ক্ষেত্রে এগোমেলোটিন ব্যবহার করা উচিত নয়। যাদের বাইপোলার ডিসঅর্ডার, মেনিয়া অথবা

হাইপোমেনিয়া আছে তাদের ক্ষেত্রে এগোমেলোটিন সতর্কতার সাথে ব্যবহার করতে হবে।

## পার্শ্ব-প্রতিক্রিয়া

ক্লিনিকাল ট্রায়ালে প্রাপ্ত এগোমেলোটিনের সাধারণ পার্শ্ব-প্রতিক্রিয়াগুলো হচ্ছে মাথা ব্যথা, বমি বমি ভাব এবং ডায়রিয়া। দেখা যায় যে এটি লিভারের এনজাইমগুলির মাত্রা বৃদ্ধি করে এবং তাই খেরাপি শুরু করার আগে এবং প্রতি ৬ সপ্তাহে এনজাইমের মাত্রা পর্যবেক্ষণ করা প্রয়োজন। ইহা যুক্ত বৈকল্যে রোগীদের জন্য ও প্রতিনির্দেশিত। মেটা এনালাইসিস থেকে প্রাপ্ত, এক্টিভপ্রেসেন্টের চিকিৎসায় এগোমেলোটিন এবং প্রাসিবো ব্যবহারে যৌন অক্ষমতার ক্ষেত্রে উল্লেখযোগ্য কোন পার্থক্য পরিলক্ষিত হয় না।

## গর্ভাবস্থায় ও স্তন্যদানকালে ব্যবহার

গর্ভাবস্থায়ঃ গর্ভাবস্থায় এগোমেলোটিন দেওয়ার ক্ষেত্রে কোন ক্লিনিকাল তথ্য পাওয়া যায় নি। প্রাণীর উপর গবেষণায় প্রত্যক্ষ বা পরোক্ষ ভাবে গর্ভাবস্থা, ক্রম বা ক্রমের বিকাশ, প্রসব বা প্রসবোত্তর বিকাশের ক্ষেত্রে কোন ক্ষতিকর প্রভাব পাওয়া যায় নি। গর্ভবতী মহিলাদের এগোমেলোটিন ব্যবহারে সাবধানতা অবলম্বন করা উচিত।

স্তন্যদানকালেঃ এগোমেলোটিন মাতৃদুগ্ধে নিঃসৃত হয় কিনা তা এখনও জানা যায়নি। এগোমেলোটিন বা এর বিপাকীয় পদার্থসমূহ ইঁদুর এর মাতৃদুগ্ধে নিঃসৃত হয়। মাতৃদুগ্ধ পানকারী শিশুদের উপর এগোমেলোটিনের সম্ভাব্য প্রভাব এখনও প্রতিষ্ঠিত হয় নি। যদি এগোমেলোটিনের সেবন প্রয়োজন বলে মনে করা হয় সেক্ষেত্রে স্তন্যদান থেকে বিরত থাকা উচিত।

## অন্য ওষুধের সাথে প্রতিক্রিয়া

এগোমেলোটিন প্রধানত সাইটোক্রোম পি৪৫০১এ২ (সিওয়াইপি ১এ২) (৯০%) এবং সিওয়াইপি২সি৯ (১০%) দ্বারা বিপাকীয় হয়। যেসব ঔষধগুলি এসব আইসোএনজাইমের সাথে প্রতিক্রিয়া করে তারা এগোমেলোটিনের বায়োএভ্যাইলঅ্যাবিলিটি বাড়াতে বা কমাতে পারে। ফ্লুভক্সামিন, একটি শক্তিশালী সিওয়াইপি১এ২ এবং মাঝারি সিওয়াইপি২সি৯ ইনহিবিটর যা উল্লেখযোগ্যভাবে এগোমেলোটিনের বিপাককে বাধা দেয় যার ফলে এগোমেলোটিন এক্সপোজার ৬০ গুন বৃদ্ধি পায় (মাত্রা ১২-৪১২)। ফলস্বরূপ, শক্তিশালী সিওয়াইপি১এ২ ইনহিবিটরগুলোর (যেমন, ফ্লুভক্সামিন, সিপ্রোফ্লক্সাসিন) সাথে এগোমেলোটিনের সহ-প্রশাসন প্রতিনির্দেশিত।

## অতিমাত্রা

এগোমেলোটিনের অতিমাত্রার সম্পর্কে তেমন কোন অভিজ্ঞতা নেই। অতিমাত্রার লক্ষণগুলি সীমিত ছিল যার মধ্যে তন্দ্রা, ক্লাস্তি, আন্দোলন, উদ্বেগ, সাইনোসিস বা অসুস্থতা এবং এপিগ্যাস্ট্রালজিয়া অন্তর্ভুক্ত। এগোমেলোটিনের কোন নির্দিষ্ট এক্টিভোট নেই। অতিমাত্রার ব্যবস্থাপনায় ক্লিনিকাল লক্ষণগুলির চিকিৎসা এবং নিয়মিত পর্যবেক্ষণ অন্তর্ভুক্ত করা উচিত। একটি বিশেষ পরিবেশে মেডিকেল ফলোআপের পরামর্শ দেওয়া হয়।

## সংরক্ষণ

কেবলমাত্র রেজিস্টার্ড চিকিৎসকের ব্যবস্থাপত্র অনুযায়ী বিক্রয় ও বিতরণযোগ্য। ৩০° সেন্টিগ্রেড এর কম তাপমাত্রায়, ঠান্ডা ও শুষ্ক স্থানে সংরক্ষণ করুন। আলো থেকে দূরে রাখুন। সকল ওষুধ শিশুদের নাগালের বাইরে রাখুন।

## সরবরাহ

এগোরেস্ট ২৫ ট্যাবলেটঃ প্রতিটি বক্সে আছে ২x১০ টি ট্যাবলেট অ্যালু- পিভিসি ব্লিস্টার প্যাকে।

## প্রস্তুতকারক:

এভারেস্ট ফার্মাসিউটিক্যালস লিমিটেড  
বিসিক শিল্প এলাকা, কাঁচপুর, নারায়ণগঞ্জ, বাংলাদেশ