

POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA

1. IME ZDRAVILA

Agomelatin Anpharm 25 mg filmsko obložene tablete

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA


Ena filmsko obložena tableta vsebuje 25 mg agomelatina.

Pomožna snov z znanim učinkom: ena tableta vsebuje 61,8 mg laktoze monohidrata.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

filmsko obložena tableta

Oranžnorumena, podolgovata, 9,5 mm dolga in 5,1 mm široka filmsko obložena tableta z modrim odtisom logotipa podjetja  na eni strani.

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravljenje velikih depresivnih epizod.

Zdravilo Agomelatin Anpharm je indicirano pri odraslih.

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Odmerjanje

Priporočeni odmerek je 25 mg enkrat na dan peroralno pred spanjem.

Če se simptomi ne izboljšajo, lahko po 2 tednih zdravljenja odmerek zvečate na 50 mg enkrat na dan, se pravi dve tableti po 25 mg naenkrat, pred spanjem.

Odločitev o povečanju odmerka je potrebno pretehtati glede na povečano tveganje za zvišanje vrednosti aminotransferaz. Vsako povečanje odmerka na 50 mg mora temeljiti na individualni osnovi koristi/tveganja in ob strogem upoštevanju rezultatov testov delovanja jeter.

Teste delovanja jeter morate opraviti pri vseh bolnikih pred uvedbo zdravljenja. Zdravljenja ne smete uvesti, če vrednosti aminotransferaz presegajo 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4).

Med zdravljenjem je treba redno spremljati vrednosti aminotransferaz, po približno 3 tednih, 6 tednih (na koncu akutne faze), 12 tednih in 24 tednih (na koncu vzdrževalne faze) ter pozneje, ko je to klinično indicirano (glejte tudi poglavje 4.4). Zdravljenje morate prekiniti, če vrednosti aminotransferaz presežejo 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (glejte poglavji 4.3 in 4.4). Ob povečanju odmerka je treba teste delovanja jeter spet izvajati v enakih razmakih kot ob uvedbi zdravljenja.

Trajanje zdravljenja

Bolnike z depresijo morate zdraviti dovolj časa, to je najmanj 6 mesecev, da se zagotovi odsotnost simptomov.

Menjava zdravljenja s SSRI/SNRI na agomelatin

Po prenehanju zdravljenja z antidepresivom iz skupine SSRI/SNRI se lahko pri bolnikih pojavijo odtegnitveni simptomi.

Da bi preprečili njihov pojav, morate o tem, kako prekiniti zdravljenje, natančno prebrati povzetek glavnih značilnosti antidepresiva iz skupine SSRI/SNRI, s katerim se bolnik zdravi. Zdravljenje z agomelatinom lahko uvedete takoj, ko začnete z zmanjševanjem odmerka SSRI/SNRI (glejte poglavje 5.1).

Prenehanje zdravljenja

Ob prenehanju zdravljenja odmerka ni potrebno postopoma zmanjševati.

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Učinkovitost in varnost agomelatina (25 mg/dan do 50 mg/dan) sta bili dokazani pri starejših bolnikih z depresijo (< 75 let). Pri bolnikih ≥ 75 let učinka niso dokazali. Agomelatin se zato v tej starostni skupini bolnikov ne sme uporabljati (glejte poglavji 4.4 in 5.1). Prilagoditev odmerka glede na starost ni potrebna (glejte poglavje 5.2).

Ledvična okvara

Pomembnih sprememb farmakokinetičnih parametrov agomelatina pri bolnikih s hudo ledvično okvaro niso opazili. Kliničnih podatkov o uporabi agomelatina pri bolnikih z velikimi depresivnimi epizodami in hudo ali zmerno ledvično okvaro je malo, zato morate biti pri predpisovanju agomelatina tem bolnikom previdni.

Jetrna okvara

Agomelatin je pri bolnikih z jetrno okvaro kontraindiciran (glejte poglavja 4.3, 4.4 in 5.2).

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost agomelatina pri otrocih, starejših od 2 let, za zdravljenje velikih depresivnih epizod še nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo (glejte poglavje 4.4).

Za indikacijo zdravljenja velikih depresivnih epizod pri otrocih, od rojstva do starosti 2 let, uporaba agomelatina ni smiselna.

Način uporabe

za peroralno uporabo

Zdravilo Agomelatin Anpharm filmsko obložene tablete lahko bolniki jemljejo s hrano ali brez nje.

4.3 Kontraindikacije

Preobčutljivost na učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Jetrna okvara (na primer ciroza ali aktivna bolezen jeter) ali zvišanje vrednosti aminotransferaz nad 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (glejte poglavji 4.2 in 4.4).

Sočasno jemanje močnih zaviralcev CYP1A2 (npr. fluvoksamin, ciprofloksacin) (glejte poglavje 4.5).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Spremljanje delovanja jeter

V času po prihodu zdravila na trg so pri bolnikih, zdravljenih z agomelatinom, poročali o primerih poškodb jeter, vključno z odpovedjo jeter (izjemoma so pri bolnikih s prisotnimi dejavniki tveganja za poškodbo jeter poročali o nekaj primerih, ko je odpoved jeter privedla do smrti bolnika ali do transplantacije jeter), zvišanjem vrednosti jetrnih encimov nad 10-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti, hepatitisom in zlatenico (glejte poglavje 4.8). Večina se jih je pojavila v prvih mesecih zdravljenja. Vzorec poškodb jeter je večinoma hepatocelularen, pri čemer se vrednosti aminotransferaz v serumu običajno vrnejo na normalne vrednosti ob ukinitvi agomelatina.

Pred uvedbo zdravljenja je potrebna previdnost, ves čas zdravljenja pa morate vse bolnike posebej skrbno nadzirati, zlasti tiste, ki imajo prisotne dejavnike tveganja za poškodbo jeter ali sočasno jemljejo zdravila, ki so povezana s tveganjem za poškodbo jeter.

- *Pred uvedbo zdravljenja*

Pri bolnikih s prisotnimi dejavniki tveganja za poškodbo jeter, kot so npr.:

- debelost/prekomerna telesna masa/zamaščenost jeter nealkoholnega izvora, sladkorna bolezen,
 - motnja uporabe alkohola in/ali uživanje znatnih količin alkohola,
- in pri bolnikih, ki sočasno jemljejo zdravila, ki so povezana s tveganjem za poškodbo jeter, lahko zdravljenje z agomelatinom predpišete le po skrbnem pretehtanju koristi in tveganja.

Pred začetkom zdravljenja je treba pri vseh bolnikih opraviti teste delovanja jeter, zdravljenja pa ne smete uvesti pri bolnikih z izhodiščnimi vrednostmi ALT in/ali AST > 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti (glejte poglavje 4.3). Pri bolnikih, ki imajo že pred zdravljenjem zvišane vrednosti aminotransferaz (> zgornjo mejo normalnih vrednosti in ≤ 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti), je pri uporabi agomelatina potrebna previdnost.

- Pogostnost opravljanja testov delovanja jeter

- pred uvedbo zdravljenja
- in nato:
 - po približno 3 tednih,
 - po približno 6 tednih (na koncu akutne faze),
 - po približno 12 in 24 tednih (na koncu vzdrževalne faze)
 - ter pozneje, ko je to klinično indicirano.
- Ob povečanju odmerka je treba teste delovanja jeter znova izvajati v enakih razmakih kot ob uvedbi zdravljenja.

Če pri katerem koli bolniku opazite zvišanje vrednosti aminotransferaz v serumu, je treba test delovanja jeter ponoviti v 48 urah.

- *Med zdravljenjem*

Zdravljenje z agomelatinom je treba takoj prekiniti:

- če se pri bolniku pojavijo simptomi ali znaki možne poškodbe jeter (kot so temen urin, svetlo obarvano blato, rumena koža/oči, bolečine v zgornjem desnem delu trebuha, dolgotrajna novonastala in nepojasnjena utrujenost);
- če zvišanje vrednosti aminotransferaz v serumu preseže 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti.

Po prekinitvi zdravljenja z agomelatinom morate teste delovanja jeter opravljati dokler se vrednosti aminotransferaz v serumu ne vrnejo na normalne vrednosti.

Pediatrična populacija

Uporaba agomelatina ni priporočljiva za zdravljenje depresije pri bolnikih, ki so mlajši od 18 let, ker varnosti in učinkovitosti agomelatina pri tej starostni skupini niso proučevali. V kliničnih preskušanjih pri otrocih in mladostnikih, zdravljenih z drugimi antidepresivi, so pogosteje kot pri tistih, ki so jemali placebo, opazali samomorilno vedenje (poskus samomora in samomorilne misli) ter sovražnost (predvsem agresijo, nasprotovalno vedenje in jezo) (glejte poglavje 4.2).

Starejši ljudje

Pri bolnikih ≥ 75 let učinka agomelatina niso dokazali, zato se agomelatin pri bolnikih v tej starostni skupini ne sme uporabljati (glejte tudi poglavji 4.2 in 5.1).

Uporaba pri starejših ljudeh z demenco

Agomelatina se ne sme uporabljati za zdravljenje velikih depresivnih epizod pri starejših bolnikih z demenco, ker varnosti in učinkovitosti agomelatina pri tovrstnih bolnikih niso dokazali.

Bipolarna motnja/manija/hipomanija

Pri bolnikih z bipolarno motnjo, manijo ali hipomanijo v anamnezi morate agomelatin uporabljati previdno in zdravljenje prekiniti, če se pri bolniku razvijejo simptomi manije (glejte poglavje 4.8).

Samomor/samomorilne misli

Depresija je povezana z večjim tveganjem za pojav samomorilnih misli, samopoškodovanja in samomorilnosti (s samomorom povezani dogodki). To tveganje obstaja vse dokler ne pride do pomembnega izboljšanja zdravstvenega stanja. Ker se prvih nekaj tednov zdravljenja ali dlje zdravstveno stanje morda še ne bo izboljšalo, je treba bolnike skrbno spremljati vse dokler ne pride do izboljšanja. Splošne klinične izkušnje kažejo, da se tveganje za samomor v zgodnji fazi okrevanja lahko zveča.

Znano je, da pri bolnikih s samomorom povezanimi dogodki v anamnezi, ali bolnikih, ki kažejo znatno stopnjo samomorilne miselnosti pred začetkom zdravljenja, obstaja večje tveganje za pojav samomorilnih misli ali poskuse samomora in jih je treba med zdravljenjem skrbno spremljati. Metaanaliza s placebom primerjanih kliničnih preskušanj antidepresivov pri odraslih bolnikih s psihiatričnimi motnjami je pokazala, da pri bolnikih, mlajših od 25 let, pri uporabi antidepresivov obstaja večje tveganje za pojav samomorilnega vedenja kot pri uporabi placeba.

Med zdravljenjem, še posebej na začetku zdravljenja in pri vsaki spremembi odmerka, je treba bolnike skrbno nadzirati. Še posebej skrbno je treba nadzirati bolnike z velikim tveganjem. Bolnike (in skrbnike bolnikov) je treba opozoriti, da morajo biti pozorni na kakršno koli klinično poslabšanje, pojav samomorilnega vedenja, misli na samomor in pojav neobičajnih vedenjskih sprememb, ter da se morajo v primeru pojava teh simptomov, nemudoma posvetovati z zdravnikom.

Kombinacija z zaviralci CYP1A2 (glejte poglavji 4.3 in 4.5)

Pri sočasnem predpisovanju agomelatina z zmernimi zaviralci CYP1A2 (npr. propranololom, enoksacinom) morate biti previdni, saj se lahko zveča izpostavljenost agomelatinu.

Intoleranca za laktozo

Filmsko obložene tablete vsebujejo laktozo. Bolniki z redko dedno intoleranco za galaktozo, odsotnostjo encima laktaze ali malabsorpcijo glukoze/galaktoze ne smejo jemati tega zdravila.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Možna medsebojna delovanja, ki vplivajo na agomelatin

Agomelatin se presnavlja predvsem s pomočjo citokroma P450 1A2 (CYP1A2) (90 %) in CYP2C9/19 (10 %). Zdravila, ki medsebojno delujejo z naštetimi izoencimi, lahko zvečajo ali zmanjšajo biološko uporabnost agomelatina.

Fluvoksamin, močan zaviralec CYP1A2 in zmeren zaviralec CYP2C9, izrazito zavira presnovo agomelatina, zaradi česar se izpostavljenost agomelatinu zveča za 60-krat (razpon: 12-krat do 412-krat). Sočasno jemanje agomelatina z močnimi zaviralci CYP1A2 (npr. fluvoksaminom, ciprofloksacinom) je zato kontraindicirano.

Sočasna uporaba agomelatina z estrogeni, zmernimi zaviralci CYP1A2, privede do večkratnega zvečanja izpostavljenosti agomelatinu. Čeprav pri 800 bolnikih, ki so sočasno jemali estrogene, niso zasledili specifičnih varnostnih signalov, morate biti previdni, ko predpisujete agomelatin z drugimi zmernimi zaviralci CYP1A2 (npr. propranololom, enoksacinom), dokler ne bo na voljo več izkušenj (glejte poglavje 4.4).

Rifampicin, ki spodbuja vse tri citokrome, ki so vpleteni v presnovo agomelatina, lahko zmanjša biološko uporabnost agomelatina.

Kajenje spodbuja CYP1A2. Pokazali so, da zmanjša biološko uporabnost agomelatina, še posebno pri težkih kadilcih (≥ 15 cigaret/dan) (glejte poglavje 5.2).

Možen vpliv agomelatina na druga zdravila

In vivo, agomelatin ne spodbuja izoencimov CYP450. Agomelatin ne zavira niti CYP1A2 *in vivo* niti drugih CYP450 *in vitro*. Agomelatin zato ne vpliva na izpostavljenost zdravilom, ki se presnavljajo s CYP450.

Zdravila, ki se v veliki meri vežejo na beljakovine v plazmi

Agomelatin ne vpliva na proste koncentracije zdravil, ki se v veliki meri vežejo na beljakovine v plazmi, ali obratno.

Druga zdravila

V kliničnih preskušanjih I. faze niso opazili dokazov o farmakokinetičnem ali farmakodinamičnem medsebojnem delovanju agomelatina z zdravili, ki bi jih lahko sočasno predpisali pri ciljni skupini bolnikov: z benzodiazepini, litijem, paroksetinom, flukonazolom in teofilinom.

Alkohol

Sočasno jemanje agomelatina z alkoholom ni priporočljivo.

Elektrokonvulzivno zdravljenje (ECT - *electroconvulsive therapy*)

Ni izkušenj s sočasno uporabo agomelatina med elektrokonvulzivnim zdravljenjem. Študije na živalih niso pokazale prokonvulzivnih lastnosti (glejte poglavje 5.3), zato ni verjetno, da bi se zaradi jemanja agomelatina med elektrokonvulzivnim zdravljenjem pojavljale klinične posledice.

Pediatrična populacija

Študije medsebojnega delovanja so izvedli le pri odraslih.

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Nosečnost

Podatkov o uporabi agomelatina pri nosečnicah ni oziroma jih je malo (manj kot 300 izpostavljenih nosečnosti). Študije na živalih ne kažejo neposrednih ali posrednih škodljivih učinkov na nosečnost, razvoj zarodka/plodu, porod ali postnatalni razvoj (glejte poglavje 5.3). Zaradi previdnosti se je uporabi agomelatina med nosečnostjo bolje izogniti.

Dojenje

Ni znano, ali se agomelatin/presnovki izločajo v materino mleko. Razpoložljivi farmakodinamični/toksikološki podatki pri živalih kažejo na izločanje agomelatina/presnovkov v mleko (glejte poglavje 5.3). Tveganja za dojenega novorojenčka/dojenčka ne moremo izključiti. Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja z agomelatinom, pri čemer je treba pretehtati koristi dojenja za otroka in koristi zdravljenja za mater.

Plodnost

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja na podganah in kuncih niso pokazale nikakršnega učinka agomelatina na plodnost (glejte poglavje 5.3).

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Študij o vplivu na sposobnost vožnje in upravljanja strojev niso izvedli.

Ker sta omotica in somnolenca pogosta neželena učinka, morate bolnike opozoriti, naj bodo pozorni na svojo sposobnost za vožnjo ali upravljanje strojev.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Agomelatin je v kliničnih preskušanjih jemalo več kot 8.000 bolnikov z depresijo. Neželeni učinki so bili običajno blagi ali zmerni in so se pojavljali v prvih dveh tednih zdravljenja. Najpogostejši neželeni učinki so bili glavobol, navzea in omotica. Ti neželeni učinki so bili običajno prehodni in na splošno niso vodili v prenehanje zdravljenja.

Seznam neželenih učinkov v preglednici

V spodnji preglednici so navedeni neželeni učinki, ki so jih opazili v kliničnih preskušanjih, primerjanih s placebom ali učinkovino.

Neželeni učinki so naštetni po naslednji razvrstitvi: zelo pogosti ($\geq 1/10$), pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$), redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$), neznana (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Pogostnosti niso bile popravljene glede na placebo.

Razred organskega sistema	Pogostnost	Prednostni izraz
Psihiatrične motnje	pogosti	anksioznost
		nenormalne sanje*
	občasni	razmišljanje o samomoru ali samomorilno obnašanje (glejte poglavje 4.4)
		agitacija in z njo povezani simptomi* (kot sta razdražljivost in vznemirjenost)
		agresija*
		nočne more*
		manija/hipomanija* Ta simptoma sta lahko prisotna tudi kot posledica osnovne bolezni (glejte poglavje 4.4). stanje zmedenosti*
redki	halucinacije*	
Bolezni živčevja	zelo pogosti	glavobol
	pogosti	omotica
		somnolenca
		nespečnost
	občasni	migrena
		parestezije
		sindrom nemirnih nog*
redki	akatizija*	
Očesne bolezni	občasni	zamegljen vid
Ušesne bolezni, vključno z motnjami labirinta	občasni	tinitus*
Bolezni prebavil	pogosti	navzea
		diareja
		zaprtje
		bolečine v trebuhu
		bruhanje*

Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov	pogosti	zvišane vrednosti ALT in/ali AST (v kliničnih preskušanjih so zvišanja za > 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti ALT in/ali AST opazili pri 1,2 % bolnikov, zdravljenih s 25 mg agomelatina na dan, ter 2,6 % bolnikov, zdravljenih s 50 mg agomelatina na dan, v primerjavi z 0,5 % bolnikov, ki so prejeli placebo)
	občasni	zvišana vrednost gama-glutamiltransferaze* (GGT) (> 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti)
	redki	hepatitis
		zvišana vrednost alkalne fosfataze* (> 3-kratno zgornjo mejo normalnih vrednosti) odpoved jeter*(1) zlatenica*
Bolezni kože in podkožja	občasni	prekomerno znojenje
		ekcem
		pruritus*
		urtikarija*
	redki	eritematozni izpuščaj edem obraza in angioedem*
Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva	pogosti	bolečine v hrbtu
	občasni	mialgija*
Bolezni sečil	redki	zastajanje urina*
Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije	pogosti	utrujenost
Preiskave	pogosti	povečanje telesne mase*
	občasni	zmanjšanje telesne mase*

*frekvenca neželenih dogodkov iz spontanih poročil, ocenjena na podlagi kliničnih preskušanj
(1) Pri bolnikih s prisotnimi dejavniki tveganja za poškodbo jeter so izjemoma poročali o nekaj primerih s smrtnim izidom ali transplantacijo jeter.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na Javno agencijo Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke, Sektor za farmakovigilanco, Nacionalni center za farmakovigilanco, Slovenčeva ulica 22, SI-1000 Ljubljana, tel: +386 (0)8 2000 500, faks: +386 (0)8 2000 510, e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si, spletna stran: www.jazmp.si.

4.9 Preveliko odmerjanje

Simptomi

O prevelikem odmerjanju agomelatina je malo izkušenj. Pri izkušnjah s prevelikim odmerjanjem agomelatina so poročali o bolečini v epigastričnem predelu, somnolenci, utrujenosti, agitaciji, anksioznosti, napetosti, omotici, cianozi in splošnem slabem počutju.

Oseba, ki je zaužila 2450 mg agomelatina, je okrevala spontano brez kardiovaskularnih in bioloških nenormalnosti.

Obravnavanje

Specifični antidoti za agomelatin niso znani. Obravnavanje prevelikega odmerjanja naj vključuje zdravljenje kliničnih simptomov in rutinsko spremljanje. Priporočljivo je medicinsko spremljanje v specialistični oskrbi.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: psihoanaleptiki, drugi antidepresivi, oznaka ATC: N06AX22

Mehanizem delovanja

Agomelatin je melatonergični agonist (receptorjev MT₁ ter MT₂) in antagonist receptorjev 5-HT_{2C}. Študije o vezavi so pokazale, da agomelatin nima učinka na privzem monoaminov niti afinitete za α -adrenergične, β -adrenergične, histaminske, holinergične, dopaminergične in benzodiazepinske receptorje.

Agomelatin resinhronizira cirkadiane ritme v živalskih modelih motenega cirkadianega ritma. Agomelatin zvečuje sproščanje noradrenalina in dopamina specifično v frontalni skorji ter nima vpliva na zunajcelične vrednosti serotonina.

Farmakodinamični učinki

Agomelatin je imel antidepresivom podoben učinek v živalskih modelih depresije (test priučene nebogljenosti, test obupanosti, kroničen blag stres) in tudi desinhronizacije cirkadianega ritma ter v modelih, povezanih s stresom in anksioznostjo.

Pri ljudeh agomelatin povzroča pozitivne fazne premike; spodbuja zgodnejši začetek spanja, zgodnejše znižanje telesne temperature in izločanje melatonina.

Klinična učinkovitost in varnost

Učinkovitost in varnost agomelatina pri bolnikih z velikimi depresivnimi epizodami so proučevali v kliničnem programu pri 7.900 bolnikih, zdravljenih z agomelatinom.

Da bi proučili kratkoročno učinkovitost agomelatina pri velikih depresivnih epizodah pri odraslih, so izvedli deset s placebom primerjanih preskušanj, s stalnimi odmerki in/ali s povečevanjem odmerka. Na koncu zdravljenja (po 6 ali 8 tednih) so značilno učinkovitost agomelatina v odmerku 25 mg do 50 mg dokazali v šestih od desetih kratkoročnih, dvojno slepih, s placebom primerjanih preskušanj. Primarni končni cilj je bila sprememba izhodiščnega seštevka po Hamiltonovi ocenjevalni lestvici za depresijo HAMD-17. Agomelatin se ni razlikoval od placeba v dveh preskušanjih, kjer je bila občutljivost analize potrjena z uporabo primerjanih učinkovin - s paroksetinom ali fluoksetinom. Agomelatina niso primerjali neposredno s paroksetinom in fluoksetinom, ker sta bili ti primerjani učinkovini dodani zaradi zagotavljanja občutljivosti analize v preskušanjih. V drugih dveh preskušanjih ni bilo mogoče postaviti zaključkov, ker se od skupine, ki je prejela placebo, skupini, ki sta prejeli primerjano učinkovino (paroksetin ali fluoksetin) nista razlikovali. Vendar v teh preskušanjih zvečanje začetnega odmerka agomelatina, paroksetina ali fluoksetina ni bilo dovoljeno niti v primeru nezadostnega odziva.

Učinkovitost so dokazali tudi pri bolnikih s hujšo depresijo (izhodiščni seštevka po Hamiltonovi ocenjevalni lestvici za depresijo ≥ 25) v vseh pozitivnih s placebom primerjanih preskušanjih. Stopnje odziva so bile v skupinah, ki so prejemale agomelatin, statistično značilno večje v primerjavi s placebom.

Superiornost (2 preskušanja) ali neinferiornost (4 preskušanja) napram SSRI/SNRI (sertralinu, escitalopramu, fluoksetinu, venlafaksinu ali duloksetinu) je bila dokazana v šestih od sedmih preskušanj učinkovitosti v heterogeni populaciji odraslih bolnikov z depresijo. Antidepresivni učinek je bil ocenjen s seštevkom po Hamiltonovi ocenjevalni lestvici za depresijo HAMD-17 bodisi kot primarni ali sekundarni končni cilj.

Ohranjanje antidepresivne učinkovitosti so dokazali v preskušanju preprečevanja relapsov. Bolnike, ki so se odzivali na odprto 8/10-tedensko akutno zdravljenje z agomelatinom v odmerku 25 mg do 50 mg

enkrat na dan, so naključno razvrstili ali v skupino, ki je nadaljnjih 6 mesecev prejela agomelatin v odmerku 25 mg do 50 mg enkrat na dan ali v skupino, ki je prejela placebo. Dokazali so, da je agomelatin v odmerku 25 mg do 50 mg enkrat na dan statistično značilno superioren placebo ($p=0,0001$) glede primarnega merila izida, t.j. preprečevanja relapsov depresije, merjenega s časom do relapsa. Pojavnost relapsov med 6-mesečnim dvojno slepim spremljanjem je znašala 22 % za agomelatin oziroma 47 % za placebo.

Agomelatin ne moti dnevne budnosti in spomina pri zdravih prostovoljcih. Pri bolnikih z depresijo je zdravljenje z agomelatinom v odmerku 25 mg podaljšalo spanje s počasnimi valovi, brez vpliva na fazo spanja REM (*Rapid Eye Movement*) ali na čas do njenega nastopa. Agomelatin v odmerku 25 mg je tudi premaknil nastop spanja in najmanjše srčne frekvence na zgodnejšo uro. Od prvega tedna zdravljenja sta se nastop in kakovost spanja po oceni bolnikov pomembno izboljšala, brez dnevne okornosti/nerodnosti.

Pri bolnikih z remisijo depresije je specifično primerjalno preskušanje spolne disfunkcije pokazalo trend, ki sicer ni bil statistično značilen, k manjšemu številu novonastalih spolnih disfunkcij pri uporabi agomelatina, v primerjavi z venlafaksinom, z upoštevanjem seštevkov točk, povezanih z libidom, vzburljenjem in orgazmi, merjenih po lestvici spolnih učinkov (SEXFX – Sex Effects Scale). Združena analiza preskušanj, ki je upoštevala arizonsko lestvico spolne izkušnje (ASEX – Arizona Sexual Experience Scale), je pokazala, da uporaba agomelatina ni povezana s spolno disfunkcijo. Pri zdravih prostovoljcih se je ob jemanju agomelatina, v primerjavi s paroksetinom, ohranjala spolna funkcija.

V kliničnih preskušanjih agomelatin ni imel vpliva na srčno frekvenco in krvni tlak.

V preskušanju, kjer so s pomočjo vprašalnika o pojavljanju znakov in simptomov po odtegnitvi (DESS - *Discontinuation Emergent Signs and Symptoms*) ocenjevali odtegnitvene simptome pri bolnikih z remisijo depresije, uporaba agomelatina ni povzročala odtegnitvenega sindroma po nenadnem prenehanju zdravljenja.

Agomelatin nima potenciala za zlorabo, kar so pokazali v študijah pri zdravih prostovoljcih, v katerih so uporabili namensko vizualno analogno lestvico ali vprašalnik 49 Centra za raziskave odvisnosti (ARCI - *Addiction Research Center Inventory*).

V s placebom primerjanem 8-tedenskem preskušanju agomelatina v odmerku od 25 mg/dan do 50 mg/dan pri starejših bolnikih z depresijo (≥ 65 let, $N=222$, od teh je 151 bolnikov prejelo agomelatin) je bila dokazana statistično značilna razlika 2,67 točk po Hamiltonovi ocenjevalni lestvici za depresijo, kot primarni izid. Analiza stopenj odziva je pokazala prednost agomelatina. Pri najstarejših bolnikih (≥ 75 let, $N=69$, od teh je 48 bolnikov prejelo agomelatin) ni bilo opaženega izboljšanja. Prenašanje agomelatina pri starejših bolnikih je bilo primerljivo kot pri mlajših odraslih.

Specifično primerjano 3-tedensko preskušanje je bilo izvedeno pri bolnikih z veliko depresivno motnjo, pri katerih zdravljenje s paroksetinom (SSRI) ali venlafaksinom (SNRI) ni pokazalo zadovoljivega izboljšanja. Ob menjavi zdravljenja z omenjenih antidepressivov na agomelatin, so se po prenehanju zdravljenja s SSRI ali SNRI pojavili odtegnitveni simptomi bodisi po nenadnem bodisi po postopnem prenehanju zdravljenja s prejšnjim zdravilom. Te odtegnitvene simptome bi utegnili zamenjati z odsotnostjo zgodnjega koristnega učinka agomelatina.

Odstotek bolnikov z najmanj enim odtegnitvenim simptomom en teden po prenehanju zdravljenja s SSRI/SNRI je bil manjši pri bolnikih iz skupine s počasnim zmanjševanjem odmerka (56,1 %) (postopno prenehanje predhodnega zdravljenja s SSRI/SNRI v 2 tednih) v primerjavi s skupino s hitrim zmanjševanjem odmerka (62,6 %) (postopno prenehanje predhodnega zdravljenja s SSRI/SNRI v 1 tednu) in v primerjavi s skupino z nenadno menjavo zdravila (79,8 %) (nenadno prenehanje predhodnega zdravljenja).

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z agomelatinom za eno ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje velikih depresivnih epizod (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Absorpcija in biološka uporabnost

Agomelatin se po peroralnem jemanju hitro in dobro ($\geq 80\%$) absorbira. Absolutna biološka uporabnost je majhna ($< 5\%$ ob terapevtskem peroralnem odmerku), variabilnost med posamezniki pa je velika. Biološka uporabnost je večja pri ženskah kot pri moških. Biološka uporabnost se zveča ob jemanju peroralnih kontraceptivov in zmanjša ob kajenju. Največjo koncentracijo v plazmi agomelatin doseže v 1 do 2 urah.

V razponu terapevtskih odmerkov se sistemska izpostavljenost agomelatinu zvečuje sorazmerno z odmerkom. Ob večjih odmerkih se pojavi zasičenost učinka prvega prehoda.

Uživanje hrane (standardnih obrokov ali takšnih z veliko maščobami) ne vpliva na biološko uporabnost ali stopnjo absorpcije. Ob živilih z veliko maščobami se zveča variabilnost.

Porazdelitev

Volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja je približno 35 l. Vežava na beljakovine v plazmi znaša 95 % ne glede na koncentracijo in se ne spreminja s starostjo ali pri bolnikih z ledvično okvaro. Vendar pa je pri bolnikih z jetrno okvaro prosta frakcija podvojena.

Biotransformacija

Po peroralnem jemanju se agomelatin hitro presnavlja predvsem z jetrnim CYP1A2. Izoencima CYP2C9 in CYP2C19 prav tako sodelujeta, vendar v manjši meri.

Poglavitna presnovka, hidroksilirani in demetilirani agomelatin, nista aktivna ter se hitro konjugirata in izločita iz telesa z urinom.

Izločanje

Izločanje je hitro. Srednja razpolovna doba v plazmi je med 1 in 2 uri. Očistek je velik (približno 1100 ml/min) in predvsem presnoven.

Izločanje poteka predvsem z urinom (80 %) v obliki presnovkov, medtem ko je izločanje nespremenjene učinkovine z urinom zanemarljivo.

Kinetika se ob ponavljajočem odmerjanju ne spreminja.

Ledvična okvara

Pri bolnikih s hudo ledvično okvaro niso opazili pomembnih sprememb farmakokinetičnih parametrov ($n = 8$, enkratni odmerek 25 mg). Vseeno morate biti pri bolnikih s hudo ali zmerno ledvično okvaro previdni, ker je zanje na voljo le malo kliničnih podatkov (glejte poglavje 4.2).

Jetрна okvara

V specifični študiji pri bolnikih s cirozo in hkratno kronično blago (Child-Pughov tip A) oziroma zmerno (Child-Pughov tip B) jetrno okvaro se je izpostavljenost agomelatinu po odmerku 25 mg zelo zvečala (70-krat oziroma 140-krat) v primerjavi s prostovoljci brez jetrne okvare, ki so bolnikom ustrezali glede starosti, telesne mase in navad kajenja (glejte poglavja 4.2, 4.3 in 4.4).

Starejši

V farmakokinetični študiji pri starejših bolnikih (≥ 65 let) sta bili pri odmerku 25 mg srednja AUC (površina pod krivuljo) in srednja C_{max} (največja koncentracija) 4-krat oziroma 13-krat višji pri bolnikih ≥ 75 let, v primerjavi z bolniki < 75 let. Celotno število bolnikov, ki so prejeli odmerek 50 mg, je bilo premajhno za kakršenkoli zaključek. Prilagoditev odmerka pri starejših bolnikih ni potrebna.

Etnična pripadnost

Podatkov o vplivu etnične pripadnosti na farmakokinetiko agomelatina ni.

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Pri miših, podganah in opicah so po enkratnem in večkratnem dajanju velikih odmerkov opazali sedativne učinke.

Pri glodalcih so zasledili izrazito spodbujanje CYP2B in zmerno spodbujanje CYP1A in CYP3A pri uporabi odmerka 125 mg/kg/dan, medtem ko je bilo pri opicah pri uporabi odmerka 375 mg/kg/dan spodbujanje CYP2B in CYP3A blago. Toksikološke študije ponavljajočega odmerjanja pri glodalcih in opicah niso pokazale hepatotoksičnosti.

Agomelatin prehaja v placenti in fetuse pri brejih podganah.

Študije vpliva na sposobnost razmnoževanja in razvoja pri podganah in kuncih niso pokazale učinka agomelatina na plodnost, razvoj zarodka ali ploda in predporodni ter poporodni razvoj.

Serijske standardnih genotoksičnih analiz *in vitro* ter *in vivo* je dokazala, da agomelatin nima mutagenega ali klastogenega potenciala.

V študijah o kancerogenosti je agomelatin povzročil zvečanje pojavnosti tumorjev na jetrih pri podganah in miših v odmerkih, ki so bili vsaj 110-krat večji od terapevtskih. Tumori na jetrih so bili najverjetneje povezani s spodbujanjem encimov, kar je specifično za glodalce. Ob velikih izpostavljenostih (60-krat večjih kot ob terapevtskem odmerku) se je pogostnost benignih mamarnih fibroadenomov pri podganah zvečala, vendar je ostala v enakem razponu kot pri kontrolni skupini.

Farmakološke študije o varnosti niso pokazale učinka agomelatina na hERG (*human Ether à-go-go Related Gene*) tok ali na akcijski potencial Purkinjevih celic pri psih. Agomelatin ni imel prokonvulzivnih lastnosti v intraperitonealnih odmerkih do 128 mg/kg pri miših in podganah.

Pri mladih živalih niso opazili vpliva agomelatina na vedenje, funkcijo vida in reproduktivno funkcijo. Prišlo je do blagih, od odmerka neodvisnih, znižanj telesne mase, povezanih s farmakološkimi lastnostmi, in nekaj manjših učinkov na reproduktivni trakt pri samcih, brez škodljivega vpliva na sposobnost razmnoževanja.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

Jedro tablete:

- laktoza monohidrat
- koruzni škrob
- povidon K30
- natrijev karboksimetilškrob (vrsta A)
- stearinska kislina
- magnezijev stearat
- brezvodni koloidni silicijev dioksid

Filmska obloga:

- hipromeloza
- rumeni železov oksid (E172)
- glicerol
- makrogol 6000
- magnezijev stearat
- titanov dioksid (E171)

Tiskarsko barvilo vsebuje šelak, propilenglikol, koncentrirano raztopino amoniaka in indigotin (E132) aluminijev lak.

6.2 Inkompatibilnosti

Navedba smiselno ni potrebna.

6.3 Rok uporabnosti

3 leta

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Za shranjevanje tega zdravila niso potrebna posebna navodila.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Pretisni omoti iz aluminija/polivinilklorida, pakirani v kartonskih škatlah.
Koledarska pakiranja s 14, 28, 56, 84 in 98 filmsko obloženimi tabletami.
Koledarska pakiranja s 100 filmsko obloženimi tabletami za bolnišnično uporabo.
Na trgu morda ni vseh navedenih pakiranj.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje

Ni posebnih zahtev za odstranjevanje.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Anpharm Przedsiębiorstwo Farmaceutyczne S.A.
ul. Annopol 6B
03-236 Varšava
Poljska

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

H/19/02539/001-006

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 6. 2. 2019

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

7. 5. 2020