

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Agomelatine Mylan 25 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje kokryštal agomelatín - kyselina citrónová čo zodpovedá 25 mg agomelatínu.

Pomocná látka so známym účinkom:

Každá tableta obsahuje 0,2 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žlté oválne bikonvexné filmom obalené tablety, 9,0 mm dlhé a 4,5 mm široké.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba epizód veľkej depresie.

Agomelatine Mylan 25 mg je indikovaný dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

Dávkovanie

Odporúčaná dávka je 25 mg jedenkrát denne, užitá perorálne večer pred spaním.

Po dvoch týždňoch liečby, ak nenastalo zlepšenie príznakov, môže byť dávka zvýšená na 50 mg jedenkrát denne, t.j. dve 25 mg tablety naraz, užitú večer pred spaním.

Rozhodnutie zvýšiť dávku sa musí vykonať s prihliadnutím na vyššie riziko zvýšenia transamináz. Akékoľvek zvýšenie dávky na 50 mg sa má vykonať na základe individuálneho pomeru prínosu a rizika a pri presnom dodržaní monitorovania pečeňových funkcií.

Pečeňové funkčné testy sa majú vykonávať u všetkých pacientov pred začatím liečby. Liečba sa nesmie začať, ak transaminázy presiahnu 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia (pozri časti 4.3 a 4.4).

Počas liečby sa majú transaminázy pravidelne monitorovať, po približne troch týždňoch, šiestich týždňoch (koniec akútnej fázy), po dvanástich týždňoch a dvadsiatich štyroch týždňoch (koniec udržiavacej fázy), a potom nasledovne, keď sú klinicky indikované (pozri tiež časť 4.4). Liečba sa má zastaviť, ak transaminázy presiahnu 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia.

Testy pečeňových funkcií sa majú opäť vykonávať pri zvýšení dávky s rovnakou frekvenciou ako na začiatku liečby.

Trvanie liečby

Pacienti s depresiou majú byť liečení dostatočne dlhú dobu, najmenej 6 mesiacov, aby sa zaistilo, že sú bez príznakov.

Zmena liečby z antidepresív skupiny SSRI/SNRI na agomelatín

Po ukončení liečby antidepresívom skupiny SSRI/SNRI môžu pacienti zaznamenať príznaky z vysadenia. Má sa konzultovať SPC súčasne užívaného SSRI/SNRI, ako ukončiť liečbu tak, aby sa týmto príznakom zabránilo. Agomelatine Mylan 25 mg sa môže začať užívať ihneď počas znižovania dávky SSRI/SNRI (pozri časť 5.1).

Ukončenie liečby

Pri ukončení liečby nie je potrebné postupné znižovanie dávky.

Osobitné skupiny

Starší ľudia

Účinnosť a bezpečnosť agomelatínu (25 až 50 mg/deň) boli stanovené u starších pacientov s depresiou (< 75 rokov). U pacientov \geq 75 rokov nebol preukázaný účinok. Preto sa agomelatín nemá používať u pacientov v tejto vekovej skupine (pozri časti 4.4 a 5.1). Žiadna úprava dávky s ohľadom na vek nie je potrebná (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie obličiek

Nebola pozorovaná žiadna relevantná zmena farmakokinetických parametrov agomelatínu u pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek. Avšak k dispozícii sú iba obmedzené klinické údaje o použití agomelatínu u depresívnych pacientov so závažnou alebo stredne závažnou poruchou funkcie obličiek, s epizódami veľkej depresie. Preto je potrebná opatrnosť pri predpisovaní Agomelatine Mylan 25 mg týmto pacientom.

Porucha funkcie pečene

Agomelatine Mylan 25 mg je kontraindikovaný u pacientov s poruchou funkcie pečene (pozri časti 4.3, 4.4 a 5.2).

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť agomelatínu u detí od 2 rokov veku v liečbe epizód veľkej depresie neboli doteraz stanovené. K dispozícii nie sú žiadne údaje (pozri časť 4.4).

Použitie agomelatínu u detí vo veku od narodenia do 2 rokov na liečbu epizód veľkej depresie nie je opodstatnené.

Spôsob podávania

Perorálne použitie.

Agomelatine Mylan 25 mg filmom obalené tablety sa môžu užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

Porucha funkcie pečene (t.j. cirhóza alebo aktívne ochorenie pečene) alebo zvýšenie sérových transamináz presahujúce 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia (pozri časti 4.2 a 4.4).

Súbežné používanie silných inhibítorov CYP1A2 (napr. fluvoxamín, ciprofloxacín) (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Monitorovanie pečeňových funkcií

Po uvedení lieku na trh boli u pacientov liečených agomelatínom hlásené prípady poškodenia pečene, vrátane zlyhania pečene (u pacientov s rizikovými faktormi poškodenia pečene bolo výnimočne hlásených niekoľko prípadov so smrteľným následkom alebo transplantáciou pečene), zvýšenie hladín pečeňových enzýmov presahujúcich 10-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia, hepatitída a žltacka (pozri časť 4.8). Väčšina z nich sa vyskytla počas prvých mesiacov liečby. Forma

poškodenia pečene je prevažne hepatocelulárna so sérovými transaminázami, ktoré sa zvyčajne vrátia k normálnym hladinám po prerušení liečby agomelatínom.

Pred začatím liečby je potrebná opatrnosť a v priebehu liečby sa má u všetkých pacientov vykonávať dôsledné sledovanie, najmä ak sú prítomné rizikové faktory poškodenia pečene alebo pri súbežnej liečbe liekmi spojenými s rizikom poškodenia pečene.

Pred začatím liečby

Liečba Agomelatine Mylan 25 mg sa má predpísať len po starostlivom zvážení prínosu a rizika pacientom s rizikovými faktormi poškodenia pečene napr.:

- s obezitou/nadváhou/nealkoholovým tukovým ochorením pečene,
- s diabetom,
- s poruchou užívania alkoholu a/alebo konzumáciou veľkého množstva alkoholu,
- pacientom súbežne užívajúcim lieky spojené s rizikom poškodenia pečene.

Počiatkové testy pečenejých funkcií sa majú vykonať u všetkých pacientov a liečba sa nesmie začať u pacientov, s počiatkovými hodnotami ALT a/alebo AST > 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia (pozri časť 4.3). Pri podávaní agomelatínu pacientom so zvýšenými transaminázami pred liečbou (> horná hranica normálneho rozmedzia a ≤ 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia) je potrebná opatrnosť.

• Frekvencia testov pečenejých funkcií

- pred začatím liečby

- a potom:

- po približne 3 týždňoch,
- po približne 6 týždňoch (koniec akútnej fázy),
- po približne 12 a 24 týždňoch (koniec udržiavacej fázy),
- a potom nasledovne, keď sú klinicky indikované.

- Testy pečenejých funkcií sa majú opäť vykonávať pri zvýšení dávky s rovnakou frekvenciou ako na začiatku liečby.

Ak sa rozvinú zvýšené sérové transaminázy u ktoréhokolvek pacienta, majú sa testy pečenejých funkcií zopakovať do 48 hodín.

Počas liečby

Liečba Agomelatine Mylan 25 mg sa má okamžite ukončiť, ak:

- sa u pacienta objavia príznaky alebo prejavy možného poškodenia pečene (ako tmavý moč, svetlo sfarbená stolica, zožltnutie kože/očí, bolesť v pravej hornej časti brucha, pretrvávajúca vzniknutá a nevysvetliteľná únava).
- zvýšenie sérových transamináz presiahne 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia.

Po ukončení liečby Agomelatine Mylan 25 mg sa majú testy pečenejých funkcií opakovať, až kým sa sérové transaminázy nevrátia do normálu.

Pediatrická populácia

Agomelatine Mylan 25 mg sa neodporúča na liečbu depresie u pacientov mladších ako 18 rokov, keďže bezpečnosť a účinnosť agomelatínu v tejto vekovej skupine neboli stanovené. V klinických štúdiách u detí a dospelých liečených inými antidepresívami sa pozorovalo častejšie samovražedné správanie (pokús o samovraždu a samovražedné myšlienky) a hostilita (predovšetkým agresia, protichodné správanie a hnev) v porovnaní s tými, ktorí boli liečení placebom (pozri časť 4.2).

Starší ľudia

U pacientov ≥ 75 rokov nebol preukázaný účinok agomelatínu, preto agomelatín nemá byť používaný u pacientov tejto vekovej skupiny (pozri tiež časti 4.2a 5.1).

Použitie u starších ľudí s demenciou

Agomelatine Mylan 25 mg sa nemá používať na liečbu epizód veľkej depresie u starších pacientov

s demenciou, nakoľko bezpečnosť a účinnosť agomelatínu u týchto pacientov neboli stanovené.

Bipolárna porucha/mánia/hypománia

Agomelatine Mylan 25 mg sa má používať s opatrnosťou u pacientov s bipolárnou poruchou, mániou alebo hypomániou v anamnéze a liečba sa má ukončiť, ak sa u pacienta rozvíjajú manické symptómy (pozri časť 4.8).

Samovražda/samovražedné myšlienky

Depresia sa dáva do súvislosti so zvýšeným rizikom samovražedných myšlienok, sebapoškodením a samovraždou (udalosti spojené so samovraždou). Toto riziko pretrváva až do nástupu zjavnej remisie. Nakoľko sa zlepšenie nemusí ukázať počas prvých alebo viacerých týždňov liečby, pacienti musia byť starostlivo monitorovaní, až kým nenastane zlepšenie. Vo všeobecnosti klinické skúsenosti ukazujú, že riziko samovraždy sa môže zvýšiť v skorých štádiách zotavovania.

Pacienti s anamnézou samovražedných príhod alebo s významnými prejavmi samovražedných myšlienok pred začatím liečby, majú väčšie riziko samovražedných myšlienok alebo samovražedných pokusov, a preto majú byť starostlivo sledovaní počas liečby. Meta-analýza placebo kontrolovaných klinických skúšaní antidepresívnych liekov u dospelých pacientov so psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko samovražedného správania s antidepresívami, v porovnaní s placebo u pacientov mladších ako 25 rokov.

Pacientov, najmä s vysokým rizikom samovražedných myšlienok, je potrebné hlavne na začiatku liečby a po zmene dávkovania starostlivo monitorovať. Pacienti (a ich opatrovatelia) majú byť upozornení na potrebu sledovania výskytu klinického zhoršenia, samovražedného správania alebo myšlienok a neobvyčajných zmien v správaní a vyhľadať lekársku pomoc ihneď, ako sa tieto príznaky objavia.

Kombinácia s inhibítormi CYP1A2 (pozri časti 4.3 a 4.5)

Je potrebná opatrnosť pri predpisovaní agomelatínu so stredne silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. propranolol, enoxacín), ktoré môžu viesť k zvýšenej expozícii agomelatínom.

Sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v jednej tablete, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

4.5 Liekové a iné interakcie

Potenciálne interakcie ovplyvňujúce agomelatín

Agomelatín je metabolizovaný predovšetkým cytochrómom P450 1A2 (CYP1A2) (90 %) a CYP2C9/19 (10 %). Lieky, ktoré interagujú s týmito izoenzýmami, môžu znižovať alebo zvyšovať biologickú dostupnosť agomelatínu.

Fluvoxamín, silný CYP1A2 a stredne silný CYP2C9 inhibítor významne inhibuje metabolizmus agomelatínu, výsledkom čoho je 60-násobné (rozmedzie 12-412) zvýšenie expozície agomelatínu. Preto súbežné podávanie agomelatínu so silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. fluvoxamín, ciprofloxacín) je kontraindikované.

Kombinácia agomelatínu s estrogénmi (stredne silné inhibítory CYP1A2) má za následok niekoľkonásobnú zvýšenú expozíciu agomelatínom. Zatiaľ čo u 800 pacientov liečených v kombinácii s estrogénmi neboli žiadne špecifické signály o bezpečnosti, pri predpisovaní agomelatínu s inými stredne silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. propranolol, enoxacín) je potrebná opatrnosť, kým sa nezíska viac skúseností (pozri časť 4.4).

Rifampicín, induktor všetkých troch cytochrómov podieľajúci sa na metabolizme agomelatínu, môže znížiť biologickú dostupnosť agomelatínu.

Fajčenie indukuje CYP1A2 a bolo preukázané, že znižuje biologickú dostupnosť agomelatínu, najmä u ťažkých fajčiarov (≥ 15 cigariet/deň) (pozri časť 5.2).

Potenciál agomelatínu ovplyvňovať iné lieky

In vivo agomelatín neindukuje izoenzýmy CYP450. Agomelatín neinhibuje ani CYP1A2 *in vivo* ani ostatné CYP 450 *in vitro*. Preto agomelatín nemení expozíciu liekov metabolizovaných CYP 450.

Lieky s vysokou väzbou na plazmatické bielkoviny

Agomelatín neovplyvňuje voľné koncentrácie liekov s vysokou väzbou na plazmatické bielkoviny alebo *vice versa*.

Iné lieky

Žiadne dôkazy o farmakokinetických alebo farmakodynamických interakciách s liekmi, ktoré môžu byť predpisované v cieľovej populácii súbežne s agomelatínom neboli zistené v klinických skúšaníach 1. fázy: benzodiazepíny, lítium, paroxetín, flukonazol a teofylín.

Alkohol

Kombinácia agomelatínu s alkoholom sa neodporúča.

Elektrokonvulzívna terapia (ECT)

Nie sú žiadne skúsenosti so súbežným používaním agomelatínu a ECT. Štúdie na zvieratách nepreukázali prokonvulzívne vlastnosti (pozri časť 5.3). Preto sa klinické dôsledky súbežnej liečby ECT s agomelatínom považujú za nepravdepodobné.

Pediatrická populácia

Interakčné štúdie sa uskutočnili len u dospelých.

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Gravidita

Nie sú k dispozícii alebo je iba obmedzené množstvo údajov (menej ako 300 ukončených gravidít) o použití agomelatínu u gravidných žien. Štúdie na zvieratách nepreukázali priame alebo nepriame škodlivé účinky na graviditu, embryonálny/fetálny vývoj, pôrod alebo postnatálny vývoj (pozri časť 5.3). Ako preventívne opatrenie je vhodnejšie vyhnúť sa užívaniu Agomelatine Mylan 25 mg počas gravidity.

Dojčenie

Nie je známe, či sa agomelatín/metabolity vylučujú do materského mlieka u ľudí. Dostupné farmakodynamické/toxikologické údaje u zvierat preukázali vylučovanie agomelatínu/metabolitov do mlieka (pozri časť 5.3). Riziko pre novorodencov/dojčatá nemožno vylúčiť. Musí sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/zdržať sa liečby Agomelatine Mylan 25 mg, berúc do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

Fertilita

Reprodukčné štúdie u potkana a králika preukázali, že agomelatín nemá žiadny vplyv na fertilitu (pozri časť 5.3).

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

Neuskutočnili sa žiadne štúdie o účinkoch na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Avšak vzhľadom na to, že závraty a ospalosť sú častými nežiaducimi účinkami, pacienti sa majú upozorniť na ich schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

V klinických štúdiách užívalo agomelatín viac ako 8 000 pacientov s depresiou. Nežiaduce reakcie boli zvyčajne mierne alebo stredne závažné a vyskytovali sa v priebehu prvých dvoch týždňoch liečby. Najčastejšími nežiaducimi reakciami boli bolesť hlavy, nauzea a závraty. Tieto nežiaduce reakcie boli obvykle prechodné a spravidla nevedli k prerušeniu liečby.

Tabuľkový zoznam nežiadúcich reakcií

Nežiaduce reakcie v nižšie uvedenej tabuľke boli pozorované v placebom kontrolovaných a aktívne kontrolovaných klinických skúšaníach.

Nežiaduce reakcie sú uvedené nižšie za použitia nasledujúcej konvencie: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\ 000$), neznáme (z dostupných údajov). Frekvencie neboli upravené vzhľadom na placebo.

Trieda orgánových systémov	Frekvencia	Preferovaný termín
Psychické poruchy	Časté	Úzkosť
		Abnormálne sny*
	Menej časté	Samovražedné myšlienky alebo správanie (pozri časť 4.4) Agitácia a súvisiace symptómy* (ako sú podráždenosť a únava) Agresivita* Nočné mory Stav zmätenosti* Mania/hypomania* Tieto symptómy môžu byť tiež spôsobené základným ochorením (pozri časť 4.4).
Zriedkavé	Halucinácie*	
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Závrat Ospalosť Nespavosť
		Menej časté
Zriedkavé	Akatízia*	
Poruchy oka	Menej časté	Rozmazané videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Tinnitus*
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Časté	Nauzea Hnačka Zápcha Bolesť brucha Vracanie*
Poruchy pečene a žlčových ciest	Časté	Zvýšené hladiny ALT a/alebo AST (v klinických skúškach, zvýšenia > 3 - násobok hornej hranice normálneho rozmedzia pre ALT a/alebo AST sa pozorovali u 1,2 % pacientov liečených agomelatinom v dávke 25 mg denne a 2,6 % Pacientov liečených agomelatinom v dávke 50 mg denne vs. 0,5 % pacientov, ktorí dostávali placebo).
	Menej časté	Zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy* (GGT) (> 3 -násobok hornej hranice normálneho rozmedzia)
	Zriedkavé	Hepatitída Zvýšená hladina alkalickéj fosfatázy* (> 3 - násobok hornej hranice normálneho rozmedzia) Zlyhanie pečene*(1) Žltáčka*
Poruchy kože	Menej časté	Ekzém

a podkožného tkaniva		Zvýšené potenie Pruritus* Urtikária*
	Zriedkavé	Erytematózna vyrážka Edém tváre a angioedém*
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva	Časté	Bolesť chrbta
Poruchy obličiek a močových ciest	Zriedkavé	Retencia moču*
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Časté	Únava
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Časté	Zvýšenie telesnej hmotnosti*
	Menej časté	Zníženie telesnej hmotnosti*

* Frekvencia stanovená z klinických skúšaní na nežiaduce účinky, ktoré boli zistené zo spontánneho hlásenia.

(1) U pacientov s rizikovými faktormi poškodenia pečene bolo výnimočne hlásených niekoľko prípadov s fatálnym následkom alebo transplantáciou pečene.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Príznaky

S predávkovaním agomelatínom sú len obmedzené skúsenosti. Skúsenosti s predávkovaním agomelatínom naznačujú, že boli hlásené bolesť v epigastriu, somnolencia, únava, agitácia, úzkosť, tenzia, závrat, cyanóza alebo nevoľnosť.

Jedna osoba, ktorá užila 2 450 mg agomelatínu, sa uzdravila spontánne bez kardiovaskulárnych a biologických abnormalít.

Liečba

Nie sú známe žiadne špecifické antidotá pre agomelatín. Liečba predávkovania má pozostávať z liečby klinických symptómov a rutinného monitorovania.

Odporúča sa lekárske sledovanie v špecializovanom zariadení.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: psychoanaleptiká, iné antidepresíva, ATC kód: N06AX22.

Mechanizmus účinku

Agomelatín je melatonínergický agonista (MT₁ a MT₂ receptorov) a 5-HT_{2C} antagonist. Štúdie zisťujúce väzbu naznačujú, že agomelatín nemá účinok na vychytávanie monoamínov a nemá afinitu k α , β adrenergným, histaminergným, cholinergným, dopaminergným a benzodiazepínovým receptorom.

Agomelatín resynchronizuje cirkadiánne rytmy na zvieracích modeloch narušeného cirkadiánneho rytmu.

Agomelatín zvyšuje uvoľňovanie noradrenalínu a dopamínu špecificky vo frontálnej kôre a nemá žiadny vplyv na extracelulárne hladiny serotonínu.

Farmakodynamické účinky

Agomelatin preukázal účinok podobný antidepresívnemu na zvieracích modeloch depresie (test naučenej bezmocnosti, test zúfalstva, chronický mierny stres), ako aj na modeloch desynchronizácie cirkadiánneho rytmu a na modeloch súvisiacich so stresom a úzkosťou.

U ľudí má agomelatin pozitívne vlastnosti na fázový posun; navodzuje fázový posun spánku, znižovanie telesnej teploty a uvoľňovanie melatonínu.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Účinnosť a bezpečnosť agomelatinu pri epizódach veľkej depresie boli skúmané v klinickom programe zahŕňajúcom 7 900 pacientov liečených agomelatinom.

Desať placebom kontrolovaných skúšok bolo vykonaných na zistenie krátkodobej účinnosti agomelatinu pri epizódach veľkej depresie u dospelých s fixnou dávkou a/alebo s titráciou dávky nahor. Na konci liečby (po 6 až 8 týždňoch) bola preukázaná signifikantná účinnosť agomelatinu 25 – 50 mg v šiestich z desiatich krátkodobých dvojito slepých placebom kontrolovaných skúškach. Primárnym koncovým ukazovateľom bola zmena skóre v HAMD-17 oproti počiatočným hodnotám. Agomelatin sa neodlišoval od placeba v dvoch skúškach, kde aktívna kontrola paroxetínu a fluoxetínu preukázala citlivosť voči skúšanju. Agomelatin nebol priamo porovnaný s paroxetínom a fluoxetínom, keďže tieto komparátory boli pridané za účelom zabezpečiť skúšku citlivosti v štúdiu. V dvoch iných skúškach nebolo možné dospieť k žiadnym záverom, pretože aktívne kontroly, paroxetín alebo fluoxetín, sa neodlišovali od placeba. Avšak, v týchto skúškach nebolo dovolené zvýšiť začiatočnú dávku agomelatinu, paroxetínu ani fluoxetínu, aj keď odpoveď nebola adekvátna.

Účinnosť bola tiež pozorovaná u pacientov s ťažkou depresívnou epizódou (baseline HAM-D \geq 25) vo všetkých pozitívnych placebom kontrolovaných skúškach.

Miera terapeuticko-odozvy bola štatisticky významne vyššia pri agomelatine v porovnaní s placebom. Superiorita (2 skúšky) a non-inferiorita (4 skúšky) boli preukázané v šiestich zo siedmich skúškach účinnosti u heterogénnej populácie depresívnych dospelých pacientov proti SSRI/SNRI (sertralín, escitalopram, fluoxetín, venlafaxín alebo duloxetín). Antidepresívny účinok bol hodnotený s HAMD-17 skóre buď ako primárny alebo sekundárny koncový ukazovateľ.

Zachovanie antidepresívnej účinnosti bolo preukázané v skúške zameranej na prevenciu relapsov. Pacienti odpovedajúci na 8/10-týždňovú akútnu open-label liečbu agomelatinu 25 – 50 mg raz denne boli randomizovaní buď na agomelatin 25 – 50 mg raz denne alebo na placebo počas ďalších 6 mesiacov. Agomelatin 25 – 50 mg raz denne preukázal štatisticky významnú prevahu v porovnaní s placebom ($p = 0,0001$) v primárnom výstupnom kritériu, v prevencii relapsov depresie, hodnotených ako čas do relapsu. Incidencia relapsu počas 6-mesačného obdobia dvojito slepeho sledovania bola 22 % pri agomelatine a 47 % pri placebe.

U zdravých dobrovoľníkov agomelatin nemení dennú bdelosť a pamäť. U pacientov s depresiou liečba agomelatinom 25 mg zvýšila pomalovlnný spánok bez zmeny zastúpenia REM (Rapid Eye Movement) alebo REM latencie spánku. Agomelatin 25 mg tiež indukoval časový posun nástupu spánku a minimalizáciu srdcovej frekvencie. Od prvého týždňa liečby sa nástup a kvalita spánku signifikantne zlepšili bez dennej ťažkopádnosti podľa zhodnotenia pacientov.

V špecifickej skúške sexuálnej dysfunkcie porovnávajúcej skóre sexuálnej túžby alebo orgazmu pomocou stupnice SEXFX (Sex Effects Scale) bol u pacientov s depresiou v remisii na agomelatin zistený číselný trend (štatisticky nie významný) smerom k nižšiemu výskytu sexuálnych dysfunkcií ako u pacientov na venlafaxíne. Súhrnná analýza skúšok pomocou stupnice ASEX (Arizona Sexual Experience Scale) ukázala, že agomelatin nebol spojený so sexuálnou dysfunkciou. U zdravých dobrovoľníkov agomelatin chránil sexuálne funkcie v porovnaní s paroxetínom.

V klinických skúškach mal agomelatin neutrálny vplyv na srdcovú frekvenciu a krvný tlak.

V skúške určenej na zhodnotenie symptómov ukončenia liečby pomocou dotazníka Discontinuation Emergent Signs and Symptoms (DESS) u pacientov s depresiou v remisii, agomelatin neindukoval syndróm ukončenia liečby po náhlom prerušení liečby.

Agomelatin nemá žiadny potenciál závislosti, ako bolo namerané v štúdiách u zdravých dobrovoľníkov, podľa špecifickej vizuálnej analógovej stupnice alebo podľa dotazníka ARCI (Addiction Research Center Inventory 49 check-list). Placebom kontrolovaná 8-týždňová skúška agomelatinu 25 – 50 mg/deň u starších pacientov s depresiou (≥ 65 rokov, N = 222, z toho 151 liečených agomelatinom) preukázala štatisticky významný rozdiel 2,67 bodov celkového skóre HAM-D, primárneho sledovaného ukazovateľa. Odpovedajúca hodnota analýzy favorizuje agomelatin. Žiadne zlepšenie sa nepozorovalo u veľmi starých pacientov (≥ 75 rokov, N = 69, z toho 48 liečených agomelatinom). Tolerancia agomelatinu u starších pacientov bola porovnateľná s pozorovanou u mladších dospelých.

Špecifické kontrolované 3-týždňové skúšanie sa vykonalo u pacientov trpiacich veľkou depresívnou poruchou, u ktorých nedošlo k dostatočnému zlepšeniu paroxetínom (SSRI) alebo venlafaxínom (SNRI). Keď sa prechádza z týchto antidepresív na agomelatin príznaky z vysadenia sa objavujú po ukončení liečby pomocou SSRI alebo SNRI, buď po náhlom ukončení alebo po postupnom ukončení predchádzajúcej liečby. Tieto príznaky z vysadenia môžu byť zamenené s nedostatočným skorým účinkom agomelatinu.

Percento pacientov s najmenej jedným príznakom z vysadenia jeden týždeň po zastavení liečby SSRI/SNRI bolo nižšie v skupine s dlhou dobou znižovania dávky (postupné ukončenie predchádzajúcej liečby SSRI/SNRI počas 2 týždňov) ako v skupine s krátkou dobou znižovania dávky (postupné ukončenie predchádzajúcej liečby SSRI/SNRI počas 1 týždňa) a ako v skupine s náhlou substitúciou (náhle ukončenie): 56,1 %, 62,6 % a 79,8 % v tomto poradí.

Pediatrická populácia

Európska agentúra pre lieky udelila odklad z povinnosti predložiť výsledky štúdií s referenčným liekom obsahujúcim agomelatin v jednej alebo vo viacerých podskupinách pediatrickej populácie v liečbe epizód veľkej depresie (informácie o použití v pediatrickej populácii, pozri časť 4.2).

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Absorpcia a biologická dostupnosť

Agomelatin sa po perorálnom podaní rýchlo a dobre (≥ 80 %) absorbuje. Absolútna biologická dostupnosť je nízka (< 5 % pri terapeutickom perorálnom podaní) a interindividuálna variabilita je významná. Biologická dostupnosť je zvýšená u žien v porovnaní s mužmi. Biologická dostupnosť sa zvyšuje užívaním perorálnych kontraceptív a znižuje fajčením. Maximálna plazmatická koncentrácia sa dosiahne v priebehu 1 až 2 hodín.

V terapeutickom rozmedzí dávok sa systémová expozícia agomelatinu proporcionálne zvyšuje s dávkou. Pri vyšších dávkach sa vyskytuje saturácia first-pass efektu.

Príjem potravy (štandardné jedlo alebo jedlo s vysokým obsahom tuku) nemodifikuje biologickú dostupnosť alebo rýchlosť absorpcie. Variabilita je zvýšená s potravou s vysokým obsahom tuku.

Distribúcia

Distribučný objem v ustálenom stave je približne 35 l a väzba na plazmatické bielkoviny je 95 % bez ohľadu na koncentráciu a nemení sa s vekom ani u pacientov s poruchou funkcie obličiek, ale voľná frakcia je dvojnásobná u pacientov s poruchou funkcie pečene.

Biotransformácia

Po perorálnom podaní sa agomelatin rýchlo metabolizuje hlavne hepatálnym izoenzýmom CYP1A2; CYP2C9 a CYP2C19 izoenzýmy sú tiež zahrnuté, ale majú menší podiel.

Hlavné metabolity, hydroxylovaný a demetylovaný agomelatin nie sú aktívne a rýchlo sa konjugujú a vylučujú močom.

Eliminácia

Vylučovanie je rýchle, stredný plazmatický polčas je medzi 1 až 2 hodinami a klírens je vysoký (okolo 1100 ml/min) a v podstate metabolický.

Exkrécia je hlavne (80 %) močom a vo forme metabolitov, zatiaľ čo množstvo nezmeneného liečiva v moči je zanedbateľné.

Kinetika sa po opakovanom podávaní nemení.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek sa nepozorovala (n = 8, jednorazová dávka 25 mg) žiadna relevantná zmena farmakokinetických parametrov, ale je potrebná opatrnosť u pacientov s ťažkou alebo stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek, pretože u týchto pacientov sú dostupné iba obmedzené klinické údaje (pozri časť 4.2).

Porucha funkcie pečene

V špecifickej štúdiu zahŕňajúcej cirhotických pacientov s chronickou ľahkou (Child-Pugh typ A) alebo stredne ťažkou (Child-Pugh typ B) poruchou funkcie pečene bola expozícia agomelatinu 25 mg podstatne zvýšená (70-násobne a 140-násobne, v danom poradí) v porovnaní so zdravými dobrovoľníkmi (vek, hmotnosť a fajčiarsky návyk) bez zlyhania funkcie pečene (pozri časti 4.2, 4.3 a 4.4).

Starší ľudia

Vo farmakokinetickej štúdiu u starších pacientov (≥ 65 rokov), bolo preukázané, že pri dávke 25 mg boli medián AUC a medián C_{max} asi 4-násobne a 13-násobne vyššie u pacientov vo veku ≥ 75 rokov v porovnaní s pacientmi vo veku < 75 rokov. Celkový počet pacientov užívajúcich 50 mg bol príliš nízky na vyvodenie akéhokoľvek záveru. Nie je potrebná úprava dávky u starších pacientov.

Etnické skupiny

Neexistujú žiadne údaje o vplyve rasy na farmakokinetiku agomelatinu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Sedatívne účinky boli pozorované u myší, potkanov a opíc po jednorazovom a opakovanom podávaní vysokých dávok.

U hlodavcov bola pozorovaná výrazná indukcia CYP2B a stredne silná indukcia CYP1A a CYP3A od 125 mg/kg/deň, zatiaľ čo u opíc bola slabá indukcia CYP2B a CYP3A pri 375 mg/kg/deň. V štúdiách toxicity opakovanej dávky u hlodavcov a u opíc nebola pozorovaná hepatotoxicita.

Agomelatin prechádza placentou a do plodov gravidných samíc potkanov.

Reprodukčné štúdie na potkanoch a králikoch preukázali, že agomelatin nemá žiadny účinok na fertilitu, embryofetálny vývoj, ani na pre- a postnatálny vývoj.

Séria štandardných testov genotoxicity *in vitro* a *in vivo* uzaviera, že agomelatin nemá žiadny mutagénny alebo klastogénny potenciál.

V štúdiách karcinogenity indukoval agomelatin vzostup incidencie nádorov pečene u potkanov a myší pri dávke najmenej 110-násobne vyššej ako terapeutická dávka. Nádory pečene sú najpravdepodobnejšie spojené s enzýmovou indukciou špecifickou pre hlodavce. Frekvencia benígnych fibroadenómov prsníka pozorovaná u potkanov bola zvýšená pri vysokých expozíciách (60 násobok expozície pri terapeutickej dávke) ale ostáva v rozsahu kontroly.

Štúdie farmakologickej bezpečnosti nepreukázali účinok agomelatinu na hERG (human Ether-a-go-go Related Gene) prúd alebo akčný potenciál Purkyňových buniek u psa. Agomelatin nepreukázal prokonvulzívne vlastnosti pri dávke do 128 mg/kg i.p. u myší a potkanov.

Neboli pozorované žiadne účinky agomelatinu na prejavy správania juvenilných zvierat, vizuálne a reprodukčné funkcie. Boli pozorované mierne zníženia telesnej hmotnosti nezávislé na dávke

súvisiace s farmakologickými vlastnosťami a niektoré menšie účinky na samčí reprodukčný systém bez akéhokoľvek poškodenia reprodukčných schopností.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Jadro tablety

koloidný oxid kremičitý
mikrokryštalická celulóza
manitol
povidón 30
oxid kremičitý koloidný bezvodý
krosopovidón
stearylumaran sodný
stearan horečnatý
kyselina stearová

Filmová vrstva

hypromelóza
makrogol
oxid titaničitý (E171)
mastenec
oxid železitý žltý (E172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v pôvodnom obale na ochranu pred vlhkosťou.
Tento liek nevyžaduje žiadne zvláštne teplotné podmienky na uchovávanie.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Alu/PVC/Alu blister

Veľkosť balenia:

7, 14, 28, 42, 56, 84, 98, 100 tabliet

Na trh musia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

Mylan S.A.S.
117 Allée des Parcs
69 800 Saint-Priest
Francúzsko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

30/0298/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie:

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

11/2018