

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

1. NAZIV LIJEKA

Valdoxan 25 mg filmom obložene tablete

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna filmom obložena tableta sadrži 25 mg agomelatina.

Pomoćna tvar s poznatim učinkom

Jedna filmom obložena tableta sadrži 61,8 mg laktoze (u obliku hidrata).

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Filmom obložena tableta (tableta).

Narančasto-žuta, duguljasta, 9,5 mm dugačka, 5,1 mm široka filmom obložena tableta s plavim utisnutim logotipom tvrtke na jednoj strani.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Valdoxan je indiciran za liječenje velikih depresivnih epizoda u odraslih.

4.2 Doziranje i način primjene

Doziranje

Preporučena doza je 25 mg jednom dnevno, primijenjena peroralno prije spavanja.

Ukoliko nakon dva tjedna liječenja izostane ublažavanje simptoma, doza se može povećati na 50 mg jednom dnevno, tj. dvije tablete od 25 mg koje se uzimaju prije spavanja.

Odluka o povećanju doze treba biti usklađena s povećanim rizikom od povišenja vrijednosti transaminaza. Svako povećanje doze na 50 mg treba se temeljiti na individualnoj procjeni odnosa koristi/rizika za svakog bolesnika, uz pomno praćenje jetrene funkcije.

Potrebno je provesti testiranje jetrene funkcije kod svih bolesnika prije početka liječenja. Liječenje se ne smije započeti ako vrijednost transaminaza premašuje 3 x gornju granicu normale (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4). Tijekom liječenja vrijednosti transaminaza moraju se pratiti periodično; nakon približno tri tjedna, šest tjedana (kraj akutne faze), dvanaest tjedana, dvadeset četiri tjedna (kraj faze održavanja) te nakon toga kada je klinički indicirano (vidjeti dio 4.4). Liječenje se mora prekinuti ako vrijednost transaminaza premašuje 3 x gornju granicu normale (vidjeti dijelove 4.3 i 4.4).

Prilikom povećanja doze mora se ponovno provesti testiranje jetrene funkcije, istom učestalošću kao i kod uvođenja liječenja.

Trajanje liječenja

Bolesnici koji pate od depresije trebali bi se liječiti dovoljno dugo, barem tijekom perioda od 6 mjeseci kako bi se u potpunosti uklonili simptomi.

Zamjena terapije sa SSRI/SNRI antidepressiva na agomelatin

Bolesnici mogu imati simptome povezane s prestankom primjene SSRI/SNRI antidepresiva. Da bi se to izbjeglo, potrebno je pridržavati se informacija vezanih uz prestanak liječenja, a koje su navedene u sažetku opisa svojstava lijeka za taj SSRI/SNRI lijek. Primjena agomelatina može započeti odmah, tijekom postupnog smanjenja doze SSRI/SNRI (vidjeti dio 5.1).

Prekid liječenja

Nije potrebno postupno smanjivati dozu pri prekidu liječenja.

Posebne populacije

Starije osobe

Djelotvornost i sigurnost primjene agomelatina (25 do 50 mg/dan) dokazana je kod starijih bolesnika koji boluju od depresije (< 75 godina). Učinak nije dokumentiran u bolesnika ≥ 75 godina. Shodno tome, agomelatin se ne smije koristiti u ovoj dobnoj skupini (vidjeti dijelove 4.4 i 5.1). Prilagodba doze vezano uz dob nije potrebna (vidjeti dio 5.2).

Oštećenje bubrega

Nisu zamijećene nikakve značajne promjene u farmakokinetičkim parametrima agomelatina kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega. Međutim, dostupan je samo ograničen broj podataka o primjeni agomelatina kod liječenja bolesnika s velikim depresivnim epizodama koji imaju teško ili umjereno oštećenje bubrega, stoga je potrebno pažljivo propisivati agomelatin takvim bolesnicima.

Oštećenje jetre

Agomelatin je kontraindiciran kod bolesnika s oštećenjem jetre (vidjeti dijelove 4.3, 4.4. i 5.2).

Pedijatrijska populacija

Djeca od rođenja do < 7 godina

Nema relevantne primjene agomelatina u djece od rođenja do < 7 godina za liječenje velikih depresivnih epizoda. Nema dostupnih podataka.

Djeca i adolescenti u dobi od 7 do 17 godina

Sigurnost i djelotvornost agomelatina za liječenje velikih depresivnih epizoda u djece i adolescenata u dobi od 7 do 17 godina nisu ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.4, 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuke o doziranju.

Način primjene

Za peroralnu primjenu.

Valdoxan filmom obložene tablete mogu se uzimati sa ili bez obroka.

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Oštećenje jetre (npr. ciroza ili aktivna bolesti jetre) ili povišenje transaminaza iznad 3 x gornje granice normale (vidjeti dijelove 4.2 i 4.4).

Istovremena primjena potentnih inhibitora CYP1A2 (npr. fluvoksamin, ciprofloksacin) (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Praćenje funkcije jetre

Prijavljeni su slučajevi oštećenja jetre, uključujući i zatajenje jetre (izuzetno su zabilježeni malobrojni slučajevi sa smrtnim ishodom ili transplantacijom jetre kod bolesnika s rizičnim čimbenicima za nastanak oštećenja jetre), porast jetrenih enzima veći od 10 puta iznad gornje granice normale, hepatitis i žutica kod bolesnika liječenih agomelatinom nakon stavljanja lijeka u promet (vidjeti dio 4.8). Većina njih se dogodila tijekom prvih mjeseci liječenja. Prevladava hepatocelularni oblik

oštećenja jetre s povišenim serumskim transaminazama koje se obično vraćaju na normalnu razinu prestankom primjene agomelatina.

Potreban je oprez prije početka liječenja te se mora pomno pratiti sve bolesnike tijekom trajanje liječenja, osobito ako su prisutni čimbenici rizika za nastanak oštećenja jetre ili ako se istodobno primjenjuju lijekovi povezani s rizikom od nastanka oštećenja jetre.

Prije početka liječenja

Liječenje Valdoxanom smije se propisati nakon pažljivog razmatranja omjera koristi i rizika u bolesnika s rizičnim čimbenicima za nastanak oštećenja jetre npr.:

- pretilost/prekomjerna tjelesna težina/ne-alkoholna bolest masne jetre, dijabetes,
- poremećaj vezan uz uporabu alkohola i/ili značajan unos alkohola

ili istodobna primjena lijekova povezanih s rizikom od nastanka oštećenja jetre smije se liječenje lijekom Valdoxan propisivati samo nakon pažljivog razmatranja koristi i rizika.

Kod svih bolesnika prije početka liječenja potrebno je napraviti testove funkcije jetre i liječenje se ne smije započeti u bolesnika kod kojih su vrijednosti ALT-a i/ili AST-a >3 puta gornje granice normale na početku liječenja (vidjeti dio 4.3).

Potreban je oprez kada se Valdoxan primjenjuje kod bolesnika kod kojih su transaminaze povišene bile prije liječenja (> gornje granice od normalnog raspona i ≤3 puta gornje granice od normalnog raspona).

• Učestalost testiranja jetrene funkcije

- prije početka liječenja

- potom:

- nakon približno 3 tjedna,
- nakon približno 6 tjedana (kraj akutne faze),
- nakon približno 12 i 24 tjedna (kraj faze održavanja),
- i nakon toga kada je klinički indicirano.

- Kada se doza povećava, mora se ponovno provesti testiranje jetrene funkcije istom učestalošću kao i kod uvođenja liječenja.

Kod svakog bolesnika kod kojeg se povećaju serumске transaminaze mora se ponovno testirati jetrena funkcija unutar 48 sati.

Tijekom razdoblja liječenja

Liječenje lijekom Valdoxan mora se odmah prekinuti:

- ako se kod bolesnika pojave simptomi ili znakovi mogućeg oštećenja jetre (kao što su urin tamne boje, svijetlo obojene stolice, žuta boja kože/očiju, bol u gornjem desnom dijelu trbuha, stalan, novonastao i neobjašnjiv umor)
- ako je porast serumskih transaminaza veći od 3 x gornje granice normale.

Nakon prekida terapije lijekom Valdoxan, testiranja jetrene funkcije se moraju ponavljati sve dok se serumске transaminaze ne vrate u normalu.

Pedijatrijska populacija

Valdoxan se ne preporučuje za liječenje depresije kod bolesnika mlađih od 18 godina s obzirom na to da sigurnost i djelotvornost agomelatina nisu utvrđene. U kliničkim ispitivanjima provedenim na djeci i adolescentima koji su liječeni drugim antidepressivima, suicidalno ponašanje (pokušaji suicida i suicidalne misli), agresivnost (uglavnom agresija, suparničko ponašanje i gnjev) češće su primijećeni u usporedbi s bolesnicima liječenim placebom.

Kod primjene agomelatina prijavljeno je premalo događaja vezanih uz suicid za bilo kakve značajne usporedbe agomelatina i placeba. Objedinjeni podaci iz kliničkih ispitivanja agomelatina u dozi od 25 mg pokazali su da je učestalost događaja vezanih uz suicid bila veća u adolescenata (3,1%) nego u odraslih (1,2%); vidjeti odlomak Suicid/suicidalne misli u nastavku i dio 4.8.

Prema objedinjenim podacima iz kliničkih ispitivanja štetni događaji vezani uz jetru češće su prijavljeni u adolescenata (6,3%) nego u odraslih (1,7%).

Podaci o dugoročnoj sigurnosti primjene lijeka su ograničeni. To uključuje dugoročne podatke o učinku na rast, pubertetski razvoj (vidjeti dio 5.1) i kognitivnu funkciju.

Starije osobe

Nije zabilježen učinak agomelatina u bolesnika ≥ 75 godina, zbog toga se agomelatin ne bi trebao primjenjivati u bolesnika ove dobne skupine (vidjeti dijelove 4.2 i 5.1).

Primjena kod starijih osoba s demencijom

Valdoxan se ne smije koristiti za liječenje velikih depresivnih epizoda u starijih bolesnika s demencijom s obzirom na to da u tih bolesnika sigurnost i djelotvornost lijeka Valdoxan nije utvrđena.

Bipolarni poremećaj/ manija/ hipomanija

Valdoxan se mora pažljivo koristiti u bolesnika koji su bolovali od bipolarnog poremećaja, manije ili hipomanije, a liječenje treba prekinuti ako se u bolesnika pojave simptomi manije (vidjeti dio 4.8).

Suicid/suicidalne misli

Depresija je povezana s povećanim rizikom pojave suicidalnih misli, samoozljeđivanjem i suicidom (događajima vezanim uz suicid). Ovaj rizik traje do remisije bolesti. Kliničko poboljšanje će se možda postići tek nakon nekoliko tjedana liječenja, stoga se bolesnici trebaju pažljivo motriti dok ne dođe do poboljšanja. Kliničko iskustvo pokazuje da se rizik pojave suicida može povećati tijekom ranog stadija oporavka.

Bolesnici s anamnezom događaja povezanih sa suicidom ili oni kod kojih su suicidalne ideje znatno izražene prije početka liječenja imaju veći rizik pojave suicidalnih misli ili pokušaja suicida te se moraju pomnije promatrati tijekom liječenja. Meta-analiza placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja primjene antidepresiva u odraslih bolesnika s psihijatrijskim poremećajima otkrila je povećanje rizika pojave suicidalnog ponašanja kod bolesnika mlađih od 25 godina koji su liječeni antidepresivima u usporedbi s onima koji su primali placebo.

Kod primjene ovog lijeka potrebno je pažljivo promatrati bolesnike, posebno one visokorizične, naročito u vrijeme početka liječenja i kod promjena doze. Bolesnike (i njihove njegovatelje) treba upozoriti da je potrebno paziti na eventualnu pojavu bilo kakvog kliničkog pogoršanja, pojavu suicidalnog ponašanja ili misli i neuobičajenih promjena ponašanja te ako su prisutni takvi simptomi da je potrebno odmah zatražiti medicinski savjet.

Kombinacija s inhibitorima CYP1A2 (vidjeti dijelove 4.3 i 4.5)

Valdoxan s umjerenim CYP1A2 inhibitorima (npr. propranolol, enoksacin) treba propisivati uz oprez, jer oni mogu dovesti do povećane izloženosti agomelatinu.

Intolerancija laktoze

Valdoxan sadrži laktozu. Bolesnici s rijetkim nasljednim poremećajem nepodnošenja galaktoze, potpunim nedostatkom laktaze ili malapsorpcijom glukoze i galaktoze ne bi smjeli uzimati ovaj lijek.

Sadržaj natrija

Valdoxan sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po tableti, tj. zanemarive količine natrija

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Potencijalne interakcije koji utječu na agomelatin

Agomelatin uglavnom metabolizira citokrom P450 1A2 (CYP1A2) (90%) te CYP2C9/19 (10%). Lijekovi koji su u interakciji s ovim izoenzimima mogu povećati ili smanjiti bioraspoloživost agomelatina.

Fluvoksamin, potentni CYP1A2 i umjereni CYP2C9 inhibitor, značajno inhibira metabolizam agomelatina što dovodi do 60-erostrukog povećanja (raspon 12-412) izloženosti agomelatinu. Posljedično tome, kontraindicirana je istovremena primjena tableta Valdoxan s potentnim CYP1A2 inhibitorima (npr. fluvoksamin, ciprofloksacin).

Kombinacija agomelatina s estrogenima (umjereni CYP1A2 inhibitori) dovodi do višestruke pojačane izloženosti agomelatinu. S obzirom na to da nije bilo specifičnih sigurnosnih pokazatelja u 800 bolesnika liječenih u kombinaciji s estrogenima, agomelatin je potrebno s oprezom propisivati s ostalim umjerenim inhibitorima CYP1A2 (npr. propranolol, enoksacin) dok se ne stekne više iskustva (vidjeti dio 4.4).

Rifampicin je induktor sva tri citokroma uključenih u metabolizam agomelatina te može smanjiti bioraspoloživost agomelatina.

Pušenje inducira CYP1A2 i dokazano je da smanjuje bioraspoloživost agomelatina, osobito u teških pušača (≥ 15 cigareta/dan) (vidjeti dio 5.2).

Potencijal utjecaja agomelatina na druge lijekove

In vivo, agomelatin ne inducira CYP450 izoenzime. Agomelatin ne inhibira ni CYP1A2 *in vivo*, niti ostale CYP450 *in vitro*. Stoga, agomelatin neće modificirati izloženost lijeku koji metabolizira CYP 450.

Ostali lijekovi

Nisu pronađeni dokazi o farmakokinetičkoj ili farmakodinamičkoj interakciji s lijekovima koji se mogu propisati za istovremenu primjenu s lijekom Valdoxan u ciljanoj populaciji tijekom faze I kliničkih studija: benzodiazepini, litij, paroksetin, flukonazol i teofilin.

Alkohol

Ne preporučuje se kombinirati agomelatin s alkoholom.

Elektrokonvulzivna terapija (EKT)

Nema iskustva istovremene primjene agomelatina s EKT. Ispitivanja na životinjama nisu pokazala prokonvulzivna svojstva (vidjeti dio 5.3). Stoga, nije vjerojatna pojava kliničkih posljedica kod istovremenog EKT liječenja i liječenja agomelatinom.

Pedijatrijska populacija

Ispitivanja interakcija provedena su samo u odraslih.

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Trudnoća

Nema podataka ili su podaci o primjeni agomelatina u trudnica ograničeni (manje od 300 ishoda trudnoća). Ispitivanja na životinjama ne ukazuju na izravne ili neizravne štetne učinke s obzirom na trudnoću, embrionalni/fetalni razvoj, porođaj ili postnatalni razvoj (vidjeti dio 5.3). Kao mjera opreza, poželjno je izbjegavati primjenu lijeka Valdoxan tijekom trudnoće.

Dojenje

Nije poznato izlučuje li se agomelatin/metaboliti u majčino mlijeko. Dostupni farmakodinamički/toksikološki podaci u životinja pokazuju da se agomelatin/metaboliti izlučuju u mlijeko (vidjeti dio 5.3). Ne može se isključiti rizik za novorođenče/dojenče. Potrebno je odlučiti da li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja lijekom Valdoxan uzimajući u obzir korist dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

Ispitivanja reprodukcije štakora i kunića pokazuju da agomelatin nema utjecaja na plodnost (vidjeti dio 5.3).

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

Agomelatin malo utječe na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima.

S obzirom na to da su omaglica i somnolencija uobičajene nuspojave, bolesnike treba upozoriti da to može utjecati na njihovu sposobnost upravljanja vozilima i radu sa strojevima.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Nuspojave su obično bile blage ili umjerene i pojavljivale su se unutar prva dva tjedna liječenja.

Najčešće nuspojave bile su glavobolja, mučnina i omaglica.

Ove nuspojave obično su bile prolazne i uglavnom nisu uzrokovale prestanak terapije.

Tablični popis nuspojava

Niže navedena tablica navodi nuspojave zabilježene u odraslih u placebo kontroliranim kliničkim ispitivanjima i kliničkim ispitivanjima s aktivnom kontrolom.

Nuspojave su niže navedene prema sljedećoj učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$); često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$); manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$); rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$); vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$); nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Za navedene nuspojave nije rađena korekcija učestalosti prema placebo.

Klasifikacija organskih sustava	Učestalost	Preporučeni pojam
Psihijatrijski poremećaji	Često	Anksioznost
		Abnormalni snovi*
	Manje često	Suicidalne misli ili ponašanje (vidjeti dio 4.4)
		Agitacija i povezani simptomi* (kao što su razdražljivost i nemir)
		Agresija*
		Noćne more*
Manija/hipomanija* Ovi simptomi mogu također biti posljedica podležće bolesti (vidjeti dio 4.4)		
Rijetko	Konfuzno stanje*	
Poremećaji živčanog sustava	Vrlo često	Glavobolja
	Često	Omaglica
		Somnolencija
		Nesanica
	Manje često	Migrena
		Parestezija
		Sindrom nemirnih nogu*
Rijetko	Akatizija*	
Poremećaji oka	Manje često	Zamagljen vid
Poremećaji uha i labirinta	Manje često	Tinitus*
Poremećaji probavnog sustava	Često	Mučnina
		Proljev
		Konstipacija

		Bol u abdomenu
		Povraćanje*
Poremećaji jetre i žuči	Često	Povišen ALT i/ili AST (u kliničkim ispitivanjima, porast vrijednosti ALT i/ili AST za >3 puta gornje granice normale zabilježen je u 1,2% bolesnika liječenih agomelatinom u dozi od 25 mg dnevno i u 2,6 % bolesnika liječenih agomelatinom u dozi od 50 mg dnevno u usporedbi s 0,5% bolesnika koji su primali placebo)
	Manje često	Povišena gama glutamiltransferaza* (GGT) (>3 puta gornje granice normale)
	Rijetko	Hepatitis
		Povišena alkalna fosfataza* (>3 puta gornje granice normale)
Zatajenje jetre*(1) Žutica*		
Poremećaji kože i potkožnog tkiva	Manje često	Hiperhidroza
		Ekcem
		Svrbež*
		Urtikarija*
	Rijetko	Eritematozni osip Edem lica i angioedem*
Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva	Često	Bol u leđima
	Manje često	Mijalgija*
Poremećaji bubrega i mokraćnog sustava	Rijetko	Urinarna retencija*
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Često	Umor
Pretrage	Često	Povećanje tjelesne težine*
	Manje često	Smanjenje tjelesne težine*

*Učestalost procijenjena na temelju podataka iz kliničkih ispitivanja za nuspojave identificirane iz spontanog prijavljivanja nuspojave.

(1) Izuzetno su zabilježeni malobrojni slučajevi sa smrtnim ishodom ili transplantacijom jetre u bolesnika s rizičnim čimbenicima za nastanak oštećenja jetre

Pedijatrijska populacija

Ukupno 80 djece u dobi od 7 do < 12 godina i 319 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina s umjerenim do teškim velikim depresivnim poremećajem je primalo agomelatin u dvostruko slijepom, aktivnim lijekom (fluoksetinom) i placebom kontroliranom ispitivanju.

Sigurnosni profil agomelatina u dozi od 25 mg među adolescentima u pivotalnom ispitivanju (dvostruko slijepo, kontrolirano razdoblje) načelno je bio sličan onome opaženome u odraslih, izuzev mučnine, koja je češće zabilježena u adolescenata (13,3%) nego u odraslih (6,3%).

Objedinjeni podaci iz kliničkih ispitivanja agomelatina pokazali su da su se štetni događaji i ozbiljni štetni događaji (bilo kojeg uzroka) češće prijavljivali u adolescenata nego u odraslih (67,2% naspram 60,4% bolesnika koji su prijavili najmanje jedan štetni događaj te 10,4% naspram 3,5% bolesnika koji su prijavili najmanje jedan ozbiljan štetni događaj).

Štetne događaje vezane uz jetru prijavilo je 6,3% adolescenata u odnosu na 1,7% odraslih. Učestalost događaja vezanih uz suicid (primjerice suicidalnog ponašanja, suicidalnih misli, pokušaja suicida i samoozljeđivanja) bila je veća u adolescenata (3,1%, 10 događaja prijavljeno kod 6 bolesnika) nego u odraslih (1,2%, 66 događaja prijavljeno u 65 bolesnika) (vidjeti dio 4.4).

Podaci o dugoročnoj sigurnosti agomelatina u dozi od 25 mg u adolescenata su ograničeni. To uključuje dugoročne podatke o učinku na rast, pubertetski razvoj (vidjeti dio 5.1) i kognitivnu funkciju.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika traži se da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava:

Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED)
Internetska stranica: www.halmed.hr ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine.

4.9 Predoziranje

Simptomi

Postoje ograničena iskustva povezana s predoziranjem agomelatinom. Iskustvo s predoziranjem agomelatinom ukazuje da su tom prilikom zabilježeni epigastralgiya, somnolencija, umor, agitiranost, anksioznost, napetost, omaglica, cijanoza ili opća slabost.

Jedna osoba koja je uzela 2 450 mg agomelatina spontano se oporavila bez kardiovaskularnih ili bioloških abnormalnosti.

Zbrinjavanje

Nije poznat nikakav specifičan antidot agomelatina. Zbrinjavanje predoziranja sastoji se od liječenja kliničkih simptoma i rutinskog praćenja. Preporučena je kontrola liječnika specijalista.

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: psihoanaleptici, ostali antidepresivi, ATK oznaka: N06AX22

Mehanizam djelovanja

Agomelatin je agonist melatonergičkih receptora (MT₁ i MT₂ receptori) te antagonist 5-HT_{2c} receptora. Ispitivanje reakcije vezanja ukazuju na to da agomelatin ne utječe na pohranu monoamina i nema afiniteta za α- i β-adrenoreceptore, histaminergične, kolinergične, dopaminergične te benzodiazepinske receptore.

Agomelatin ponovo usklađuje cirkadijski ritam u životinjskim modelima poremećaja cirkadijskog ritma.

Agomelatin specifično povećava otpuštanje noradrenalina i dopamina u području frontalnog korteksa i ne utječe na izvanstaničnu razinu serotonina.

Farmakodinamički učinci

Agomelatin je pokazao učinak sličan antidepresivima na životinjskim modelima za depresiju (test naučene bespomoćnosti, test očajavanja, kronični blagi stres) kao i na modelima s desinkronizacijom cirkadijalnog ritma te na modelima vezanim uz stres i anksioznost.

Kod ljudi, agomelatin ima svojstva pozitivnog mijenjanja faza; izaziva uznapredovalu fazu sna, pad tjelesne temperature i nastup djelovanja melatonina.

Klinička djelotvornost i sigurnost u odraslih

Proučavani su djelotvornost i sigurnost agomelatina kod velikih depresivnih epizoda u kliničkim ispitivanjima koja su obuhvaćala 7 900 bolesnika liječenih agomelatinom. Provedeno je deset placebom kontroliranih kliničkih ispitivanja kako bi se ispitala kratkoročna djelotvornost agomelatina kod velikog depresivnog poremećaja u odraslih, s fiksnom dozom i/ili sa titracijom doza. Na kraju liječenja (tijekom 6 ili 8 tjedana), dokazana je značajna djelotvornost agomelatina od 25-50 mg u 6 od deset kratkotrajnih dvostruko slijepih placebom kontroliranih ispitivanja. Primarni ishod je bila promjena u vrijednosti HAMD-17 skora od početne. Agomelatin se nije razlikovao od placeba u dva ispitivanja gdje su aktivne kontrole, paroksetin ili fluoksetin, pokazali analitičku osjetljivost. Agomelatin nije uspoređivan neposredno sa paroksetinom i fluoksetinom budući da su ovi komparatori dodani da bi se postigla analitička osjetljivost ispitivanja. U dva ostala ispitivanja, nije bilo moguće donijeti zaključke jer se aktivne kontrole, paroksetin ili fluoksetin nisu razlikovali od placeba. Međutim, u ovim ispitivanjima nije bilo dozvoljeno povećati početnu dozu agomelatina, paroksetina ili fluoksetina čak i kada odgovor liječenju nije bio adekvatan. Djelotvornost je također zamijećena kod bolesnika s teškom depresijom (početna vrijednost HAM-D \geq 25) u svim pozitivnim placebom kontroliranim ispitivanjima. Stope odgovora bile su statistički značajno veće uz agomelatin u usporedbi s placebom. Dokazana je superiornost (2 ispitivanja) ili neinferiornost (4 ispitivanja) u šest od sedam ispitivanja djelotvornosti na heterogenoj populaciji odraslih bolesnika s depresijom u odnosu na SSRI / SNRI (sertralin, escitalopram, fluoksetin, venlafaksin ili duloksetin). Antidepresivni učinak je ocijenjen s HAMD-17 vrijednosti bilo kao primarni ili sekundarni ishod. Održanost djelotvornosti antidepresiva pokazana je u ispitivanju sprečavanja relapsa bolesti. Bolesnici koji su reagirali na 8/10-tjedno akutno liječenje u otvorenom ispitivanju s agomelatinom 25-50 mg jednom dnevno, randomizirani su na 25-50 mg agomelatina jednom dnevno ili istu dozu placeba sljedećih 6 mjeseci. Doza agomelatina od 25-50 mg jednom dnevno pokazala je statistički značajnu superiornost u odnosu na placebo ($p=0,0001$) u prvoj mjeri ishoda, u sprječavanju recidiva depresije, mjereno prema vremenu do relapsa bolesti. Incidencija recidiva tijekom 6-mjesečnog dvostruko slijepog praćenja bila je 22% za agomelatin, a 47% za placebo.

Agomelatin nije mijenjao dnevnu pozornost i pamćenje u zdravih dobrovoljaca. Kod bolesnika koji boluju od depresije, liječenje agomelatinom od 25 mg povećalo je sporovalno spavanje bez mijenjanja količine REM faze sna ili vremena do nastupa REM faze. Agomelatin od 25 mg također je uzrokovao skraćivanje vremena nastupa sna i minimalnih otkucaja srca. Prema procjeni bolesnika od prvog tjedna liječenja, nastupanje faze sna i kvaliteta sna značajno su poboljšani bez pojave nespretnosti tijekom dana.

U posebnom komparativnom ispitivanju seksualne disfunkcije u bolesnika s remisijom depresije, postojao je numerički trend (statistički neznatan) prema manjem broju novonastalih seksualnih disfunkcija s agomelatinom u odnosu na venlafaksin na ljestvici učinaka na seksualnost (engl. *Sex Effects Scale*, SEXFX) koja se odnosila na libido, uzbuđenje ili orgazam. Objedinjena analiza ispitivanja koja su koristila ljestvicu *Arizona Sexual Experience Scale* (ASEX) pokazale su da agomelatin nije povezan sa seksualnom disfunkcijom. Kod zdravih dobrovoljaca, agomelatin je sačuvao seksualnu funkciju u usporedbi s paroksetinom.

Agomelatin je imao neutralan učinak na brzinu otkucaja srca i krvni tlak u kliničkim ispitivanjima.

U ispitivanju namijenjenom procijeniti simptome ustezanja, provedenom prema (*Discontinuation Emergent Signs and Symptoms*, DESS) kontrolnoj listi simptoma i znakova ustezanja na bolesnicima s depresijom u remisiji, agomelatin nije izazvao sindrom ustezanja nakon naglog prekida liječenja. Agomelatin ne predstavlja potencijalnu opasnost za zlouporabu prema mjerenjima na zdravim dobrovoljcima na specifičnoj vizualnoj analognoj skali ili na kontrolnoj listi *Addiction Research Center Inventory* (ARCI) 49.

Placebom kontrolirano ispitivanje agomelatina 25 – 50 mg/dan u starijih bolesnika s depresijom (\geq 65 godina, N= 222, od kojih je 151 liječen agomelatinom), u trajanju od 8 tjedana, pokazalo je statistički značajnu razliku od 2,67 bodova na HAM-D ukupnoj ljestvici, što je bio primarni ishod. Analiza odgovora na terapiju bila je na strani agomelatina. Poboljšanje nije primijećeno u vrlo starih bolesnika

(≥ 75 godina, $N = 69$, od kojih je 48 liječenih agomelatinom). Podnošljivost agomelatina u starijih bolesnika je usporediva s onom u mlađih odraslih osoba.

Provedeno je posebno kontrolirano ispitivanje u trajanju od 3 tjedna na bolesnicima koji boluju od velikog depresivnog poremećaja, a bolest im se nije dostatno poboljšala primjenom paroksetina (SSRI) ili venlafaksina (SNRI). Kada je liječenje tim antidepresivima zamijenjeno liječenjem s agomelatinom, pojavili su se simptomi povezani s prestankom primjene SSRI ili SNRI, bilo nakon naglog prekida, bilo nakon postepenog prekida prethodne terapije. Ovi simptomi povezani s prestankom primjene mogu se zamijeniti s nedostatkom rane koristi agomelatina.

Postotak bolesnika s barem jednim simptomom povezanim s prestankom primjene tjedan dana nakon prestanka liječenja s SSRI/ SNRI manji je u skupini bolesnika s dugotrajnijim postupnim smanjivanjem doze (postepeni prestanak liječenja s prethodnim SSRI ili SNRI unutar 2 tjedna) nego u skupini bolesnika s kratkotrajnijim postupnim smanjivanjem doze (postepeni prestanak liječenja s prethodnim SSRI ili SNRI unutar 1 tjedna) i skupini s naglim zamjenskim liječenjem (nagli prestanak): 56,1%, 62,6%, odnosno 79,8%.

Pedijatrijska populacija

Djelotvornost i sigurnost dviju doza agomelatina (10 mg i 25 mg) za liječenje umjerenih do teških velikih depresivnih epizoda u bolesnika s depresijom koji nisu odgovorili samo na psihoterapiju ocjenjivale su se u 12-tjednom, randomiziranom, dvostruko slijepom, placebom kontroliranom ispitivanju s paralelnim skupinama (vidjeti dio 4.2). Da bi se osigurala osjetljivost uzorka ispitivane populacije dodan je fluoksetin (10 mg na dan uz mogućnost prilagodbe na 20 mg na dan).

Bolesnici ($N=400$; od toga 80 djece u dobi od 7 do < 12 godina i 320 adolescenata u dobi od 12 do 17 godina) s umjerenom do teškom depresijom prema 4. izdanju Dijagnostičkog i statističkog priručnika za duševne poremećaje (engl. *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders IV*, DSM-IV) bili su randomizirani za primanje agomelatina u dozi od 10 mg ($N=102$, od toga 81 adolescent), agomelatina u dozi od 25 mg ($N=95$, od toga 76 adolescenata), placebo ($N=103$, od toga 82 adolescenta) i fluoksetina ($N=100$, od toga 81 adolescent).

Preduvjet za uključivanje bolesnika u ispitivanje bio je izostanak odgovora na prethodnu psihosocijalnu terapiju. Tijekom dvostruko slijepog razdoblja bolesnici su odlazili na psihosocijalno savjetovanje jednom mjesečno (4., 8. i 12. tjedan).

Primarna mjera ishoda bila je prilagođena promjena ukupnog neobrađenog rezultata prema revidiranoj ljestvici za ocjenu depresije u djece (engl. *Children's Depression Rating Scale – Revised*, CDRS-R) od početka ispitivanja do 12. tjedna, utvrđena ANCOVA analizom s 3 varijable. Preduvjet za uključivanje u ispitivanje bio je neobrađen rezultat ≥ 45 . CDRS-R rezultat određivao se pri posjetu radi odabira bolesnika, pri uključivanju u ispitivanje (0. tjedan) i pri svakom posjetu nakon toga (tj. u 1., 2., 4., 8. i 12. tjednu dvostruko slijepog razdoblja).

Glavne sekundarne mjere ishoda za djelotvornost bile su određene ljestvicama za opći klinički dojam težine bolesti (engl. *Clinical Global Impression – Severity of Illness*, CGI-S), za opći klinički dojam poboljšanja (engl. *Clinical Global Impression – Improvement*, CGI-I) te ukupnim rezultatom prema ljestvici za ocjenu depresije u adolescenata (engl. *Adolescent Depression Rating Scale*, ADRS).

Većina bolesnika u cjelokupnoj populaciji bila je ženskog spola (62,5%), a medijan dobi iznosio je 14,0 godina (raspon: 7 - 17). Kod većine bolesnika radilo se o prvoj depresivnoj epizodi (71,5%). Prema revidiranim DSM-IV kriterijima epizoda je u 61,8% bolesnika dijagnosticirana kao umjerena, a u njih 38,3% kao teška (bez značajki psihoze). Srednja vrijednost trajanja trenutne epizode iznosila je $143,4 \pm 153,2$ dana, a medijan 96,0 dana (raspon: 29 – 1463 dana).

Što se tiče popratnih bolesti, približno 6% bolesnika u cjelokupnoj populaciji imalo je generalizirani anksiozni poremećaj, njih 7% socijalni anksiozni poremećaj, a 2% separacijsku anksioznost.

Rezultati za primarnu mjeru ishoda, neobrađeni CDRS-R rezultat, prikazan kao promjena od početka ispitivanja do posljednje zabilježene vrijednosti nakon početka ispitivanja u cjelokupnoj populaciji, pokazali su da je razlika između skupine koja je primala agomelatin u dozi od 25 mg u odnosu na onu

koja je primala placebo iznosila 4,22 (95% CI: 0,63; 7,82). U podskupini adolescentnih bolesnika procijenjena razlika između skupina iznosila je 5,22 (95% CI: 1,03; 9,40) uz agomelatin u dozi od 25 mg u odnosu na placebo.

Za CGI-S i CGI-I rezultate kao sekundarne mjere ishoda nisu opažene statistički značajne razlike između skupina. Srednja vrijednost razlike u ADRS rezultatu između skupine koja je primala agomelatin u dozi od 25 mg i one koja je primala placebo iznosila je 4,07 (95% CI: 0,68; 7,46).

Nakon 12-tjednog dvostruko slijepog razdoblja bolesnici su mogli nastaviti liječenje agomelatinom u dozi od 10 mg ili 25 mg u sklopu neobveznog otvorenog 21-mjesečnog produžetka ispitivanja. Međutim, to razdoblje nije bilo dizajnirano kao ispitivanje sprječavanja relapsa te su svi bolesnici primali prilagodljive doze agomelatina. Stoga su korisni podaci o djelotvornosti i sigurnosti nakon 12. tjedna ograničeni.

Pubertetski status ocjenjivao se prema Tannerovoj ljestvici. Premda su podaci ograničeni, ne ukazuju na utjecaj agomelatina na razvoj prema Tannerovoj ljestvici (vidjeti dio 4.8).

Za daljnje informacije o sigurnosti vidjeti dijelove 4.4 i 4.8.

Zbog vrlo ograničenog broja bolesnika dostupni su samo ograničeni podaci o sigurnosti i djelotvornosti za podskupinu djece (raspon dobi: 7 – 11 godina; sveukupno 80 bolesnika) (vidjeti dio 4.2). U te je djece apsolutna vrijednost promjene srednje vrijednosti neobrađenog ukupnog CDRS-R rezultata na kraju kratkoročne faze bila manja u skupini koja je primala agomelatin u dozi od 25 mg ($-17,1 \pm 13,3$) nego u onoj koja je primala placebo ($-19,0 \pm 18,3$).

5.2 Farmakokinetička svojstva

Apsorpcija i bioraspoloživost

Agomelatin se brzo i dobro apsorbira ($\geq 80\%$) nakon peroralne primjene. Apsolutna bioraspoloživost je niska ($< 5\%$ pri terapijskoj peroralnoj dozi) te je značajna interindividualna varijabilnost. Bioraspoloživost je povećana kod žena u usporedbi s muškarcima. Bioraspoloživost se povećava unosom oralnih kontraceptiva a smanjuje se pušenjem. Najviša koncentracija lijeka u plazmi postiže se unutar 1 do 2 sata.

Unutar raspona terapijskih doza, sistemska izloženost agomelatinu proporcionalno raste s dozom. Pri višim dozama javlja se zasićenje zbog učinka prvog prolaza.

Unos hrane (standardni obrok ili obrok s većom količinom masti) ne mijenja bioraspoloživost ili brzinu apsorpcije agomelatina. Varijabilnost se povećava kod unosa hrane s visokim postotkom masnoće.

Distribucija

Volumen distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosi oko 35 l, a vezanje na proteine plazme iznosi 95% neovisno o koncentraciji i ne mijenja se s dobi bolesnika te kod bolesnika s oštećenjem bubrega, ali se slobodna frakcija udvostručuje kod bolesnika s oštećenjem jetre.

Biotransformacija

Nakon peroralne primjene, agomelatin se brzo metabolizira uglavnom putem CYP1A2 u jetri; CYP2C9 i CYP2C19 izoenzimi također su uključeni, ali oni imaju manji doprinos.

Glavni metaboliti, hidrosilirani i demetilirani agomelatin nisu aktivni te se brzo konjugiraju i eliminiraju urinom.

Eliminacija

Eliminacija je brza, srednja vrijednost poluvijeka u plazmi je između 1 i 2 sata, a klirens je visok (oko 1 100 ml/min) i uglavnom metabolički.

Izlučivanje je uglavnom putem urina (80%) te u obliku metabolita, dok je izlučivanje nepromijenjenog spoja u urinu neznatno.

Kinetika ostaje neizmijenjena nakon ponovljene primjene.

Oštećenje bubrega

Nisu zamijećene bitne promjene farmakokinetičkih parametara kod bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (n=8, pojedinačna doza od 25 mg), ali je oprez potreban kod bolesnika s teškim ili umjerenim oštećenjem bubrega s obzirom na to da su za te bolesnike dostupni samo ograničeni klinički podaci (vidjeti dio 4.2).

Oštećenje jetre

U posebnoj studiji koja je obuhvaćala bolesnike sa cirozom jetre, s kroničnim blagim (Child-Pugh A stadij bolesti) ili umjerenim (Child-Pugh B stadij) oštećenjem jetre, izloženost agomelatinu od 25 mg bila je značajno povećana (70 odnosno 140 puta), u usporedbi s odgovarajućim dobrovoljcima (s obzirom na dob, tjelesnu težinu i pušenje) koji nisu imali zatajenje jetre (vidjeti dijelove 4.2, 4.3 i 4.4).

Starije osobe

U farmakokinetičkoj studiji u starijih bolesnika (≥ 65 godina), pokazalo se da su pri dozi od 25 mg srednja vrijednost AUC-a i Cmax bili 4 puta odnosno 13 puta veći kod bolesnika ≥ 75 godina u usporedbi s bolesnicima < 75 godina. Ukupan broj bolesnika koji su uzimali dozu od 50 mg bio je premalen za donošenje zaključka. Nije potrebna prilagodba doze u starijih bolesnika.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika agomelatina ispitivala se u 60 djece i 166 adolescenata koji su svakodnevno primali doze u rasponu od 1 do 25 mg. Većina podataka proizlazi iz koncentracija izmjerenih u slini, a plazmatska izloženost agomelatinu u pedijatrijskoj populaciji u velikoj je mjeri neopisana. Kao i kod odraslih bolesnika, bilježi se velika interindividualna varijabilnost u farmakokinetici agomelatina. Dostupni podaci za pedijatrijske bolesnike ukazuju na značajno preklapanje s rasponom izloženosti opaženim u odraslih bolesnika nakon primjene agomelatina u dozi od 25 mg.

Rasa

Nema podataka o utjecaju rase na farmakokinetiku agomelatina.

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

Kod miševa, štakora i majmuna primijećeni su sedativni učinci nakon jedne primjene i nakon ponovljene primjene viših doza.

Kod glodavaca, zamijećena je znatna indukcija CYP2B i umjerena indukcija CYP1A i CYP3A pri 125 mg/kg/dan dok je kod majmuna indukcija bila blaža za CYP2B i CYP3A pri 375 mg/kg/dnevno. Kod glodavaca i majmuna nije zamijećena hepatotoksičnost u studijama toksičnosti ponovljenih doza.

Agomelatin prelazi u placentu i fetus gravidnih štakora.

Studije reprodukcije štakora i kunića pokazuju da agomelatin nema utjecaja na plodnost, embriofetalni razvoj te prenatalni i postnatalni razvoj.

Skup *in vitro* i *in vivo* standardnih analiza genotoksičnosti zaključuju da ne postoji ni mutageni ni klastogeni potencijal agomelatina.

Kod doza koje su barem 110 puta više od terapijske doze u studijama kancerogenosti agomelatin je doveo do povećanja incidencije jetrenih tumora kod miševa i štakora. Tumori jetre vjerojatno su povezani s indukcijom enzima koji su karakteristični za glodavce. Učestalost benignih fibroadenoma

mliječnih žlijezda koji su zamijećeni kod štakora povećana je kod veće izloženosti (60-erostruka izloženost pri terapijskim dozama), ali ostaje u jednakom rasponu kao od kontrole.

Sigurnosne farmakološke studije pokazale su da agomelatin nema utjecaja na hERG (humani *Ether à-go-go Related Gene*) potencijal ili na akcijski potencijal Purkinjeovih stanica u pasa. Agomelatin nije pokazao prokonvulzivna svojstva kod ip doza do 128 mg/kg kod miševa i štakora.

Nije zabilježen učinak agomelatina na ponašanje mladih životinja, kao ni na vizualne i reproduktivne funkcije. Zabilježen je blagi gubitak tjelesne težine neovisno o dozi lijeka, a koji je vezan uz farmakološka svojstva kao i manji učinci na muški reproduktivni sustav bez oštećenja reproduktivne sposobnosti.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

Jezgra tablete:

Laktoza hidrat
Kukuruzni škrob
Povidon (K 30)
Natrijev škroboglikolat, vrsta A
Stearatna kiselina
Magnezijev stearat
Silicijev dioksid, koloidni, bezvodni

Film ovojnica:

Hipromeloza
Željezov oksid, žuti (E172)
Glicerol
Makrogol (6000)
Magnezijev stearat
Titanijev dioksid (E171)

Tinta za označavanje sadrži šelak, propilenglikol i indigo carmine aluminium lake (E132).

6.2 Inkompatibilnosti

Nije primjenjivo.

6.3 Rok valjanosti

3 godine.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Ovaj lijek ne zahtijeva posebne uvjete čuvanja.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Aluminij/PVC blister pakiran u kartonskoj kutiji.
Kalendarsko pakiranje sadrži 14, 28, 56, 84 i 98 filmom obloženih tableta.
Kalendarsko pakiranje od 100 filmom obloženih tableta za bolničku primjenu.
Na tržištu se ne moraju nalaziti sve veličine pakiranja.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Les Laboratoires Servier
50, rue Carnot
92284 Suresnes cedex
Francuska

8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/08/499/002
EU/1/08/499/003
EU/1/08/499/005
EU/1/08/499/006
EU/1/08/499/007
EU/1/08/499/008

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 19. veljače 2009.
Datum posljednje obnove odobrenja: 12. prosinca 2018.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

05/2024

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu/>.