

Agomelatine Glenmark 25 mg

agomelatín

Na liečbu epizód veľkej depresie u dospelých

INFORMÁCIA PRE ZDRAVOTNÍCKYCH PRACOVNÍKOV

Odporúčania týkajúce sa

- Monitorovania funkcií pečene
- Interakcií so silnými CYP1A2 inhibítormi

Prehľad o Agomelatine Glenmark

- Agomelatine Glenmark je indikovaný na liečbu epizód veľkej depresie u dospelých.

Agomelatine Glenmark a riziko poškodenia pečene

- 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 s fatálnym následkom alebo transplantáciou pečene), zvýšení hladín pečeneových enzýmov presahujúcich 10-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia, hepatitídy a žltacky. Väčšina z nich sa vyskytla počas prvých mesiacov liečby. Forma poškodenia pečene bola prevažne hepatocelulárna so zvýšenými sérovými transaminázami, ktoré sa obvykle vrátili k referenčným hladinám po prerušení liečby agomelatínom.

POKYNY PRE MONITOROVANIE FUNKCIÍ PEČENE

Nepoužívajte Agomelatine Glenmark v prípade

- **poruchy funkcie pečene** (napr. cirhóza alebo aktívne ochorenie pečene) alebo zvýšenia sérových transamináz presahujúceho 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia.

Pred začatím liečby

- **Pred začatím liečby Agomelatínom Glenmark u pacientov s rizikovými faktormi poškodenia pečene je potrebná opatrnosť.**

Agomelatine Glenmark sa má predpísať až po starostlivom zvážení prínosu a rizika:

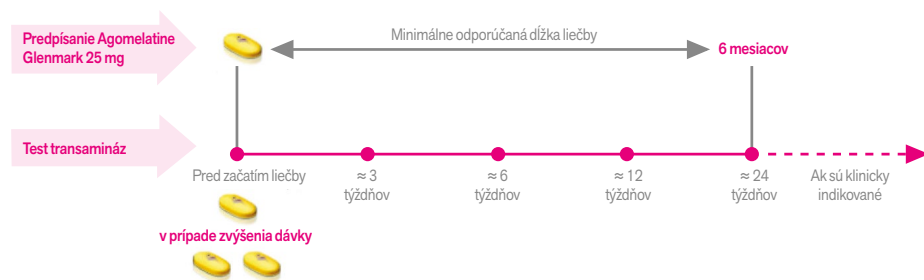
- u pacientov s rizikovými faktormi poškodenia pečene napr. obezitou/ nadváhou/ nealkoholovým tukovým ochorením pečene, diabetom, poruchou užívania alkoholu a/ alebo konzumáciou veľkého množstva alkoholu,
- u pacientov súbežne užívajúcich lieky spojené s rizikom poškodenia pečene.

Kontrola testov funkcií pečene pacienta

Počiatkové testy pečeneových funkcií sa majú vykonať u všetkých pacientov pred začatím liečby:

- **liečba sa nesmie začať u pacientov s počiatkovými hodnotami ALT a/alebo AST > 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia.**
- opatrnosť je potrebná u pacientov s počiatkovými hodnotami ALT a/alebo AST > horná hranica normálneho rozmedzia a ≤ 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia.
- Predpíšte Vaším pacientom testy transamináz (ALT/AST)

Časový plán pre sledovanie testov sérových transamináz podľa SPC



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

Ak sa u ktoréhokoľvek pacienta rozvinie zvýšenie sérových transamináz, testy pečeneových funkcií sa majú zopakovať do 48 hodín.

Pozrite si, prosím, Schému monitorovania pečeneových funkcií pri užívaní Agomelatínu Glenmark.

Počas liečby

Liečba Agomelatínom Glenmark sa má okamžite **ukončiť** ak:

- sa u pacienta objavia prejavy alebo príznaky možného poškodenia pečene (ako je **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 Agomelatínom Glenmark sa majú testy pečeneových funkcií opakovať, až kým sa sérové transaminázy nevrátia do normálu.

Informujte vášho pacienta o:

- dôležitosti monitorovania funkcií pečene a
- potrebe pozornosti k prejavom a príznakom poškodenia pečene.

Pripomenutie:

Čo robiť v prípade:

ALT a/alebo AST zvýšené ≤ 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia	Opakujte testy do 48 hodín
ALT a/alebo AST zvýšené > 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia	Okamžite ukončíte liečbu, opakujte krvné testy až do normalizácie
Prejavy a príznaky poškodenia pečene*	Okamžite ukončíte liečbu, opakujte krvné testy až do normalizácie

* tmavý moč, svetlo sfarbená stolica, zožltnutie kože/očí, bolesť v pravej hornej časti brucha, pretrvávajúca vzniknutá a nevysvetliteľná únava.

INTERAKCIE SO SILNÝMI CYP 1A2 INHIBÍTOREMÍ

- Súbežné používanie silných inhibítorov CYP 1A2 (napr. fluvoxamínu, ciprofloxacínu) s Agomelatínom Glenmark je kontraindikované.
- Agomelatín sa metabolizuje hlavne cytochrómom P450 1A2 (CYP 1A2) (90%) a CYP 2C9/19 (10%). Lieky, ktoré interagujú s týmito izoenzýmami, môžu znižovať alebo zvyšovať biologickú dostupnosť agomelatínu. Fluvoxamín, silný inhibítor CYP 1A2 a stredne silný inhibítor CYP 2C9, významne inhibuje metabolizmus agomelatínu, výsledkom čoho je zvýšenie expozície agomelatínu.
- In vivo agomelatín neindukuje izoenzýmy CYP450. Agomelatín in vivo neinhibuje CYP 1A2 a in vitro ani ostatné CYP450. Preto sa neočakáva, že by Agomelatine Glenmark modifikoval expozíciu liekov metabolizovaných CYP450.

PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

Agomelatine Glenmark 25 mg
filmom obalené tablety

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá filmom obalená tableta obsahuje komplex agomelatínu a kyseliny citrónovej, čo zodpovedá 25 mg agomelatínu (v pomere agomelatín/kyselina citrónová (1:1)).

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Filmom obalená tableta.

Žlté, oválne, bikonvexné filmom obalené tablety, 9 x 4,5 mm.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Liečba epizód veľkej depresie.
Agomelatine Glenmark 25 mg je indikovaný dospelým.

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

DÁVKOVANIE

Odporúčaná dávka je 25 mg jedenkrát denne, užitá perorálne pred spaním.
Po dvoch týždňoch liečby, ak nenastalo zlepšenie symptómov, sa môže dávka zvýšiť na 50 mg jedenkrát denne, t. j. dve 25 mg tablety, ktoré sa majú užiť naraz 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 pomeru prínos/riziko u jednotlivého pacienta a pri presnom dodržaní monitorovania pečeňových funkcií.

Testy pečeňových funkcií 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 následne, keď sú klinicky indikované (pozri tiež časť 4.4). Liečba sa má zastaviť, ak transaminázy presiahnu 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia (pozri časť 4.3. a 4.4).

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

Trvanie liečby

Pacienti s depresiou sa majú liečiť dostatočne dlhé obdobie, najmenej 6 mesiacov, aby sa tak zabezpečilo, že sú bez symptómov.

Zmena liečby z antidepresíva 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. Agomelatín 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 ≥ 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

U pacientov so závažnou poruchou funkcie obličiek sa nepozorovala žiadna relevantná zmena farmakokinetických parametrov agomelatínu. 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 pri predpisovaní Agomelatine Glenmark týmto pacientom potrebná opatrosť.

Porucha funkcie pečene

Agomelatine Glenmark 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 v liečbe epizód veľkej depresie doteraz neboli 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

Na perorálne použitie.

Agomelatine Glenmark 25 mg sa môže užívať s jedlom alebo bez jedla.

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1. Porucha funkcie pečene (napr. cirhóza alebo aktívne ochorenie pečene) alebo zvýšenie sérových transamináz presahujúce 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia (pozri časti 4.2 a 4.4).

Súbežné užívanie silných inhibítorov CYP1A2 (napr. fluvoxamínu, ciprofloxacínu) (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

SLEDOVANIE FUNKCIÍ PEČENE

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 s fatálnym následkom alebo transplantáciou pečene), zvýšenie hladín pečenej enzýmov presahujúcich 10-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia, hepatitídy a žltacky (pozri časť 4.8). Väčšina z nich sa vyskytla počas prvých mesiacov liečby. Forma poškodenia pečene je prevažne hepatocelulárna so sérovými transaminázami, ktoré sa obvykle 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 s Agomelatine Glenmark sa má predpísať len po starostlivom zvážení prínosu a rizika u pacientov s rizikovými faktormi poškodenia pečene napr.:

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

Počiatkové testy pečenej funkcie sa majú vykonať u všetkých pacientov a liečba sa nesmie začať u pacientov, u ktorých počiatkové hodnoty ALT a/alebo AST > 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia (pozri časť 4.3). Pri podávaní Agomelatine Glenmark pacientom so zvýšenými transaminázami pred liečbou (> horná hranica normálneho rozmedzia a ≤ 3-násobok hornej hranice normálneho rozmedzia) je potrebná opatrnosť.

■ FREKVENCIA TESTOV PEČEŇOVÝCH 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 pečenej funkcie sa majú opäť vykonávať pri zvýšení dávky s rovnakou frekvenciou ako na začiatku liečby.**

Ak sa u ktoréhokoľvek pacienta rozvinú zvýšené sérové transaminázy, testy pečenej funkcie sa majú zopakovať do 48 hodín.

Počas liečby

Liečba s Agomelatine Glenmark sa má okamžite ukončiť:

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

Po ukončení liečby agomelatínom sa majú testy pečenej funkcie opakovať, až kým sa sérové transaminázy nevrátia do normálu.

PEDIATRICKÁ POPULÁCIA

Agomelatine Glenmark 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 dospievajúcich liečených inými antidepresívami sa pozorovalo častejšie samovražedné správanie (pokus o samovraždu a samovražedné myšlienky) a hostilita (hlavne agresia, protichodné správanie a hnev) v porovnaní s tými, ktorí boli liečení placebom (pozri časť 4.2).

STARŠÍ ĽUDIA

U pacientov ≥ 75 rokov sa nepreukázal účinok agomelatínu, preto sa agomelatín nemá používať u pacientov tejto vekovej skupiny (pozri tiež časti 4.2 a 5.1).

POUŽITIE U STARŠÍCH ĽUDÍ S DEMENCIOU

Agomelatine Glenmark sa nemá používať na liečbu epizód veľkej depresie u starších pacientov s demenciou, vzhľadom na to že bezpečnosť a účinnosť agomelatínu u týchto pacientov neboli stanovené.

BIPOLÁRNA PORUCHA/MÁNIA/HYPOMÁNIA

Agomelatine Glenmark sa má u pacientov s bipolárnou poruchou, mániou alebo hypomániou v anamnéze používať s opatrnosťou 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 sa musia starostlivo monitorovať, 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 sa majú starostlivo sledovať počas liečby. Meta-analýza placebom kontrolovaných klinických skúšaní antidepresívnych liekov u dospelých pacientov so psychiatrickými poruchami ukázala zvýšené riziko samovražedného správania s antidepresívami, v porovnaní s placebom u pacientov mladších ako 25 rokov.

Pacientov, obzvlášť tých 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 neobyčajných zmien v správaní a vyhľadať lekársku pomoc hneď, ako sa tieto príznaky objavia.

KOMBINÁCIA S INHIBÍTOREM CYP1A2 (POZRI ČASTI 4.3 A 4.5)

Pri predpisovaní Agomelatine Glenmark so stredne silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. propranololom, enoxacínom), ktoré môžu viesť k zvýšenej expozícii agomelatínu je potrebná opatrnosť.

4.5 Liekové a iné interakcie

POTENCIÁLNE INTERAKCIE OVPLYVŇUJÚCE AGOMELATÍN

Agomelatín sa metabolizuje hlavne 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 je súbežné podanie Agomelatine Glenmark so silnými inhibítormi CYP1A2 (napr. fluvoxamín, ciprofloxacín) kontraindikované.

Kombinácia agomelatínu s estrogénmi (stredne silnými inhibítormi CYP1A2) má za následok niekoľkonásobnú zvýšenú expozíciu agomelatínu. 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. propranololom, enoxacínom) je potrebná opatrnosť, pokiaľ 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 preukázalo sa, 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 CYP450 in vitro. Preto agomelatín nemodifikuje expozíciu liekov metabolizovaných CYP 450.

LIEKY S VYSOKOU VÄZBOU NA PLAZMATICKÉ PROTEÍNY

Agomelatín nemodifikuje voľné koncentrácie liekov s vysokou väzbou na plazmatické proteíny 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 Agomelatine Glenmark 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 Agomelatine Glenmark 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 Glenmark 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 sa nemôže vylúčiť. Musí sa rozhodnúť, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/zdržať sa liečby s Agomelatine Glenmark, pričom treba brať do úvahy prínos dojčenia pre dieťa a prínos liečby pre ženu.

FERTILITA

Reprodukčné štúdie u potkana a králika preukázali, že agomelatín nemá žiadny účinok 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 ovplyvniť vedenie vozidiel alebo obsluhovať stroje.

4.8 Nežiaduce účinky

SÚHRN BEZPEČNOSTNÉHO PROFILU

V klinických štúdiách užívalo agomelatín viac ako 8 000 pacientov s depresiou.

Nežiaduce účinky boli zvyčajne mierne alebo stredne závažné a vyskytovali sa v priebehu prvých dvoch týždňoch liečby. Najčastejšími nežiaducimi účinkami boli bolesť hlavy, nauzea a závraty.

Tieto nežiaduce účinky boli obvykle prechodné a spravidla nevedli k prerušeniu liečby.

TABUĽKOVÝ ZOZNAM NEŽIADUCÍCH ÚČINKOV

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

Nežiaduce účinky 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 orgánového systému	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*
		Mánia/hypománia* Tieto symptómy môžu byť tiež spôsobené základným ochorením (pozri časť 4.4).
	Stav zmätenosti*	
Zriedkavé	Halucinácie*	
Poruchy nervového systému	Veľmi časté	Bolesť hlavy
	Časté	Závrat
		Ospalosť
		Nespavosť
	Menej časté	Migréna
		Parestézia
	Zriedkavé	Syndróm nepokojných nôh*
Akatízia*		
Poruchy oka	Menej časté	Rozmazané videnie
Poruchy ucha a labyrintu	Menej časté	Tinitus*
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 agomelatínom v dávke 25 mg denne a 2,6 % pacientov liečených agomelatínom 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 alkalického fosfatázy* (> 3 -násobok hornej hranice normálneho rozmedzia) Zlyhanie pečene*(1) Žltáčka*
Poruchy kože a podkožného tkaniva	Menej časté	Zvýšené potenie Ekzém 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 je 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 Štátny ústav pre kontrolu liečiv, Sekcia klinického skúšania liekov a farmakovigilancie, Kvetná ul. 11, SK-825 08 Bratislava 26, Tel.: + 421 2 507 01 206, Fax: + 421 2 507 01 237, e-mail: nežiaduce.ucinky@sukl.sk. Tlačivo na hlásenie nežiaduceho účinku je na webovej stránke www.sukl.sk v časti Lieky/Bezpečnosť liečiv. Formulár na elektronické podávanie hlásení: <https://portal.sukl.sk/eskadra/>.

4.9 Predávkovanie

PRÍZNAKY

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

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

LIEČBA

Nie sú známe žiadne špecifické antidotá pre agomelatin. 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

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

Agomelatin resynchronizuje cirkadiánne rytmy na zvieracích modeloch narušeného cirkadiánneho rytmu.

Agomelatin zvyšuje uvoľňovanie noradrenalinu 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 významná účinnosť agomelatinu 25 - 50 mg v šiestich z desiatich krátkodobých dvojito slepých placebom kon-

trolovaných skúškach. Primárnym koncovým ukazovateľom bola zmena skóre v HAMD-17 oproti počiatocným hodnotám. Agomelatin sa neodlišoval od placebo v dvoch skúškach, kde aktívna kontrola paroxetínu a fluoxetínu preukázala citlivosť voči skúšaniu. 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 placebo. Avšak, v týchto skúškach nebolo dovolené zvýšiť začiatocnú dávku agomelatinu, paroxetínu ani fluoxetínu, aj keď odpoveď nebola adekvátna.

Účinnosť bola tiež preukázaná 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 agomelatinu 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 slepého sledovania bola 22 % pri agomelatinu 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 významne zlepšili bez dennej ťažkopádosti 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, Agomelatinu Glenmark neindukoval syndróm ukončenia liečby po náhlom prerušení liečby.

Agomelatine Glenmark nemá žiadny potenciál pre abúzus, ako bolo namerané v štúdiách u zdravých dobrovoľníkov, podľa špecifickej vizuálnej analógovej stupnice alebo podľa do-
tazníka ARCI (Addiction Research Center Inventory 49 check-list). Placebom kontrolovaná
8-týždňová skúška agomelatínu 25 - 50 mg/deň u starších pacientov s depresiou (≥ 65 ro-
kov, N = 222, z toho 151 liečených agomelatínom) preukázala štatisticky významný rozdiel
2,67 bodov celkového skóre HAM-D, primárneho sledovaného ukazovateľa. Odpovedajúca
hodnota analýzy favorizuje agomelatín. Žiadne zlepšenie sa nepozorovalo u veľmi starých
pacientov (≥ 75 rokov, N = 69, z toho 48 liečených agomelatínom). Tolerancia agomelatínu
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 agomelatín 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 agomelatínu.

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 ukon-
čenie 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 referenč-
ným liekom obsahujúcim agomelatín 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

Agomelatín sa po perorálnom podaní rýchlo a dobre (≥ 80 %) absorbuje. Absolútna biolo-
gická dostupnosť je nízka (< 5 % pri terapeutickom perorálnom podaní) a interindividuálna va-
riabilita je významná. Biologická dostupnosť je zvýšená u žien v porovnaní s mužmi. Biologic-
ká 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 agomelatínu proporcionálne zvy-
šuje 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 agomelatín rýchlo metabolizuje hlavne hepatálnym izoenzýmom
CYP1A2; CYP2C9 a CYP2C19 izoenzýmy sú tiež zahrnuté, ale majú menší podiel.

Hlavné metabolity, hydroxylovaný a demetylovaný agomelatín 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 vysoky
(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 opatr-
nosť 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 štúdii zahŕňajúcej cirhotických pacientov s chronickou ľahkou (Child-Pugh
typ A) alebo stredne ťažkou (Child-Pugh typ B) poruchou funkcie pečene bola expozícia
agomelatínu 25 mg podstatne zvýšená (70-násobne a 140-násobne, v danom poradí) v po-
rovnaní 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 štúdii 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 agomelatínu.

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Sedatívne účinky boli pozorované u myši, 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 brezivých samíc potkanov.

Reprodukčné štúdie u potkana a králika 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 myši 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 myši 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:

Mikrokryštalická celulóza

Manitol

Povidón K30

Oxid kremičitý koloidný, bezvodý

Krosopovidón Typ A

Stearylumaran sodný

Stearan horečnatý

Kyselina stearová

Obalová vrstva

Hypromelóza

Makrogol 6000

Oxid titaničitý (E 171)

Mastenec

Žltý oxid železitý (E 172)

6.2 Inkompatibility

Neaplikovateľné.

6.3 Čas použiteľnosti

2 roky

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

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

6.5 Druh obalu a obsah balenia

OPA/Al/PVC/Al blister uložený v škatuľke.

Balenia obsahujú: 14, 28, 30, 84, 90 a 98 filmom obalených tabliet.

Na trh nemusia byť uvedené všetky veľkosti balenia.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu

Žiadne zvláštne požiadavky na likvidáciu.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Glenmark Pharmaceuticals s.r.o.

Hvězdova 1716/2b

140 78 Praha 4

Česká republika

8. REGISTRÁČNÉ ČÍSLO

30/0380/18-S

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĽŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. novembra 2018

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

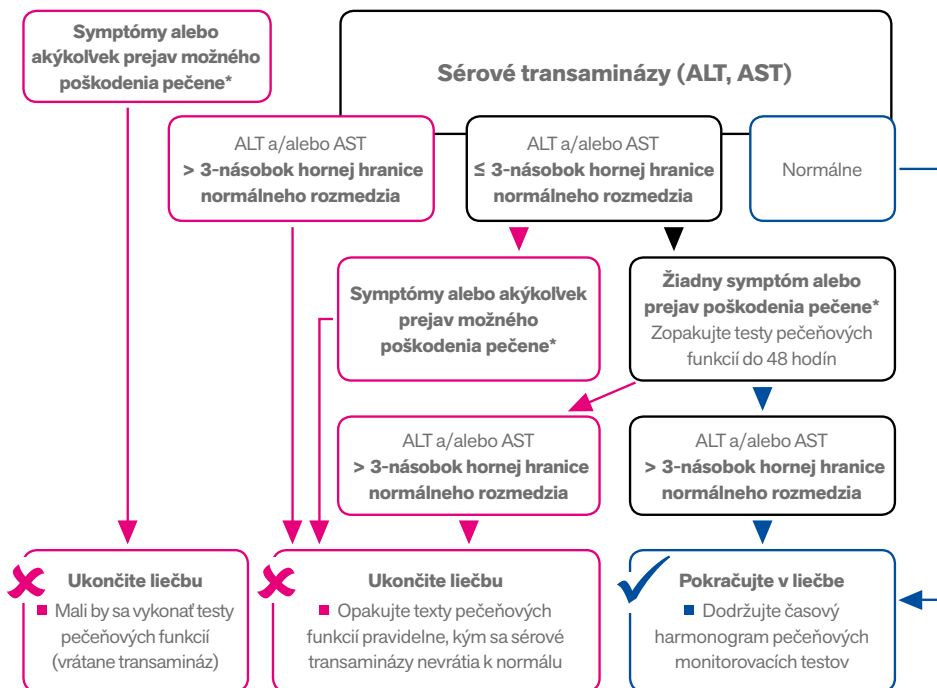
11/2018

SCHÉMA MONITOROVANIA PEČEŇOVÝCH FUNKCIÍ PRI UŽÍVANÍ AGOMELATINE GLENMARK

Meno pacienta

Dátum začatia liečby

Agomelatine Glenmark 25 mg	Pri zvýšení dávky na 50 mg, znovu začať monitorovaciu schému
<input type="checkbox"/> Začatie liečby dávkou 25 mg ALT µkat/l AST µkat/l	<input type="checkbox"/> Začatie liečby dávkou 50 mg ALT µkat/l AST µkat/l
<input type="checkbox"/> Týždeň 3 ALT µkat/l AST µkat/l	<input type="checkbox"/> Týždeň 3 ALT µkat/l AST µkat/l
<input type="checkbox"/> Týždeň 6 ALT µkat/l AST µkat/l	<input type="checkbox"/> Týždeň 6 ALT µkat/l AST µkat/l
<input type="checkbox"/> Týždeň 12 ALT µkat/l AST µkat/l	<input type="checkbox"/> Týždeň 12 ALT µkat/l AST µkat/l
<input type="checkbox"/> Týždeň 24 ALT µkat/l AST µkat/l	<input type="checkbox"/> Týždeň 24 ALT µkat/l AST µkat/l
Prosím, vykonajte test kedykoľvek, keď je klinicky indikovaný.	Prosím, vykonajte test kedykoľvek, keď je klinicky indikovaný.



* tmavý moč, svetlo sfarbená stolica, zožltnutie kože/očí, bolesť v pravej hornej časti brucha, pretrvávajúca vzniknutá a nevysvetliteľná únava,